

Кулешов Владимир Геннадьевич

Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Кузьменков Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по стратегическим разработкам научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры микробиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2024 г. в : часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ФГБУЗ КБ им. В.В. Виноградова Министерства науки и высшего образования Российской Федерации)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Частота нозокомиальных инфекций в ОРИТ у пациентов с COVID-19 варьирует от 15 до 46% [Grasselli G. и соавт., 2021; Ramos R. и соавт., 2023; Ong C. C. H. и соавт., 2021]. Ведущее место в их структуре занимают инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), включая пневмонию, связанную с проведением искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [Grasselli G. и соавт., 2021]. Также факторами риска развития являются иммуносупрессивная терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) и ингибиторами интерлейкинов [Søvik S. и соавт., 2022; Somers E. C. и соавт., 2021].

Состав возбудителей нозокомиальных инфекций и их резистентность к антибиотикам (АБ) при COVID-19 соответствует профилю циркулировавших в конкретном учреждении изолятов [Ромашов О.М. и соавт., 2021]. Это повышает актуальность микробиологического мониторинга за пациентами с COVID-19 ввиду возможности более раннего назначения адекватной антибактериальной терапии.

Исследователи отмечают широкое применение АБ среди пациентов с COVID-19, частота их назначения варьировала от 58% в развитых до 89% в развивающихся странах [Khan S. и соавт., 2022]. Следует учитывать, что частота назначения и стратегия выбора антимикробных препаратов (АМП) отличалась в разных странах, что предполагает необходимость локальных исследований с оценкой обоснованности применения и рациональности выбора.

Степень ее разработанности

Потенциальное клиническое значение бактериальных и грибковых инфекций при COVID-19 продолжает изучаться многими исследователями [Langford B. J. и соавт., 2020; Musuuza J. S. и соавт., 2021; Peng J. и соавт., 2021]. Однако российские исследования в этой области остаются единичными. В ретроспективном исследовании выявлена частота нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ в 48,8% [Бычинин М.В. и соавт., 2022].

Продемонстрирована связь нозокомиальных инфекций с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 [Калмансон Л.М. и соавт., 2021]. Ромашов и соавт. на примере одного стационара ретроспективно исследовали состав возбудителей нозокомиальных инфекций и профили антибиотикорезистентности [Ромашов О.М. и соавт., 2021].

В области изучения российской практики назначений АМП пациентам с COVID-19 также проведено ограниченное количество работ. Отмечается низкая доля обоснованности антибиотикотерапии [Кароли Н.А. и соавт., 2022] и рост назначения АБ в пандемию [Карноух К.И. и соавт., 2021].

Цель исследования

Оптимизация этиологической диагностики и назначения антимикробной терапии (АМТ) взрослым пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в условиях ОРИТ.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и сроки развития колонизации нижних дыхательных путей клинически значимыми бактериальными возбудителями среди больных COVID-19, находящихся в ОРИТ.
2. Проанализировать частоту и структуру нозокомиальных суперинфекций при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19.
3. Исследовать фенотипы и генотипы резистентности клинически значимых бактериальных возбудителей, колонизирующих нижние дыхательные пути и ассоциированных с развитием нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.
4. Исследовать возможности использования молекулярно-генетических исследований в этиологической диагностике нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей и сопоставить их результаты с данными культурального исследования.
5. Проанализировать частоту назначения и практику использования системных antimicrobных препаратов при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 в ОРИТ различных регионов России.

Научная новизна

В проспективном исследовании впервые проведены клиничко-микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ с целью выявления сроков колонизации нижних дыхательных путей, оценки чувствительности микроорганизмов к АБ фенотипическими и молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), определение клинической значимости выявленных возбудителей. В субпопуляции пациентов с потребностью в ИВЛ определена частота развития инвазивного аспергиллеза.

Впервые в Российской Федерации в рамках многоцентрового исследования проанализирована частота, структура назначавшихся системных АМП в ОРИТ у пациентов с COVID-19, оценена обоснованность их назначения и адекватность выбора с точки зрения следования индикаторам качества.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о частоте, сроках развития, структуре возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ подтверждают необходимость микробиологического мониторинга, а также позволяют оптимизировать выбор АМП для эмпирической и этиотропной терапии инфекций.

Анализ практики назначений АМП пациентам с COVID-19 в ОРИТ позволяет выявить основные ошибки данных назначений и скорректировать их в будущем.

Методология и методы исследования

Первая часть работы – проспективное клиничко-микробиологическое наблюдательное исследование, посвященное мониторингу пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Вторая часть – одномоментное наблюдательное многоцентровое исследование, изучающее практику назначения АМП пациентам с COVID-19 в ОРИТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 колонизация нижних дыхательных путей потенциально патогенными бактериальными возбудителями выявляется в ранние сроки, у большинства больных в дальнейшем развиваются нозокомиальные инфекции.
2. Ключевые возбудители нозокомиальных инфекций у пациентов с коронавирусной инфекцией соответствуют циркулировавшим в отделениях ОРИТ стационара до пандемии COVID-19 (*Acinetobacter (A.) baumannii* и *Klebsiella (K). pneumoniae*); большинство из них обладает фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), значительная часть является продуцентами карбапенемаз.
3. Более 2/3 пациентов с COVID-19 в ОРИТ получают системные АБ, превалирует эмпирическая антибактериальная терапия, отмечается высокий процент нерациональных и/или необоснованных назначений.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов проходила на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 12 сентября 2023 года. Ранее основные результаты были представлены на Конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» 27-28 апреля 2022 года (Москва, Россия) и на XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18–21 октября 2022 года (Москва, Россия).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в журналах из перечня РУДН/ВАК, и 1 статья в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование занимает 112 страниц текста. В работу включены введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 169 источников (31 российский и 138 зарубежных). В работе представлены 32 таблицы и 16 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

В проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование включены пациенты, госпитализированные или переведенные в ОРИТ многопрофильной городской больницы с 30.11.2021 по 11.02.2022.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, подтвержденная COVID-19 по результатам определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2, наличие госпитализации/перевода в ОРИТ, обусловленных прогрессированием COVID-19, возможность получения образца из нижних дыхательных путей.

В ходе исследования проводились следующие процедуры: сбор анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах, пульсоксиметрия, рутинные лабораторные исследования, микробиологические исследования.

На 0-2, 3-6 и далее начиная с 7 дня пребывания в ОРИТ у пациентов собирался респираторный образец (свободно отделяемая мокрота или трахеальный аспират (ТА)/ бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) для бактериологического исследования и ПЦР).

У части пациентов проводилось взятие двух образцов венозной крови для бактериологического исследования в день получения первого респираторного образца и далее в случае прогрессирования заболевания, БАЛ или ТА на галактоманнан.

Качество мокроты оценивалось согласно стандартным критериям. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев на селективные и дифференциально-диагностические среды. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами, определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов - согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01. Выделенные микроорганизмы считались потенциально значимыми, если в мокроте их количество составляло $\geq 10^5$ КОЕ/мл, в ТА – $\geq 10^4$ КОЕ/мл, в БАЛ – $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *K. pneumoniae*, ДНК *A. baumannii*, ДНК *P. aeruginosa*, ДНК *Escherichia (E.) coli*, ДНК *Staphylococcus (S.) aureus* и гена маркера метициллинорезистентных стафилококков *mecA* в образцах биоматериала проводили с использованием наборов реагентов AmpliTest® *K.p./A.b./P.a./E.c.* (RUO) и AmpliSens® *MRSA-screen-titre FRT* (IVD). ДНК *Stenotrophomonas (S.) maltophilia* определяли с помощью "AmpliTest® SM" (RUO). Идентификацию генов карбапенемаз групп Нью-Дели металло- β -лактамаз (NDM), оксациллиназа 48 (OXA-48) подобных и карбапенемаз *K. pneumoniae* (KPC) проводили с помощью наборов AmpliSens® *MDR MBL-FRT* и AmpliSens® *MDR KPC/OXA-48-FRT* (IVD). Результат ПЦР считали положительным, если количество бактериальной ДНК в образце составляло $\geq 10^4$ экв. генома на мл.

В первом образце выявляли РНК/ДНК респираторных вирусов (вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирус человека, метапневмовирус человека, коронавирусы человека (229Е, HKU1, OC43, NL63), вирус парагриппа человека-1-4), риновирус человека, бокавирус человека), *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Chlamydia (C.) pneumoniae*, а также ДНК *Streptococcus (S.) pneumoniae* и *Haemophilus (H.) influenzae* с помощью наборов AmpliSens® *Influenza virus A /B-FRT PCR kit* (IVD), AmpliSens®

ARVI-screen-FRT PCR kit (IVD), «AmpliSens® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae*-FRT PCR kit» (IVD) и «AmpliSens® Pneumoquantum-FRT PCR kit» (IVD).

Образцы крови мониторировали с помощью автоматизированной системы посева крови (BACTEC FX; Becton Dickinson, США), и, в случае положительного результата культивировали на агаре с овечьей кровью (OXOID, Великобритания) и агаре UriSelect (Bio-Rad, Франция) и инкубировали в течение 24-48 ч при 35°C.

С помощью иммуноферментного анализа (Platelia Aspergillus Ag, ООО «Био-Рад Лаборатории», Россия) у части пациентов на ИВЛ был определен галактоманнан. Положительными считались образцы с индексом оптической плотности $>0,7$.

Решение о значимости выявленного микроорганизма принимали два врача на основании оценки следующих критериев: наличие симптомов, указывающих на нозокомиальную инфекцию (нарастание дыхательной недостаточности и нарушений гемодинамики, рецидив лихорадки и появление гнойного отделяемого нижних дыхательных путей), лабораторные изменения (выраженный лейкоцитоз и значимое повышение уровня прокальцитонина) и появление новых легочных инфильтратов, которые можно было интерпретировать как проявления бактериальной пневмонии.

Практика назначения АМП пациентам с COVID-19 в ОРИТ

Одномоментное наблюдательное исследование выполнено в июне-декабре 2021 г. в рамках проекта Global-PPS в четырех многопрофильных стационарах Российской Федерации. Собирались демографические характеристики пациентов, информация об отделении госпитализации, АМП, причинах их назначения, использовании инвазивных устройств. Проводился учет системных АМП следующих групп: антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты.

Адекватность использования АМП оценивалась с помощью индикаторов качества: документирование показаний к назначению АМП, соответствие выбранного АМП/режима терапии национальным и/или локальным рекомендациям, наличие даты отмены/пересмотра назначения АМП, назначение АМП в соответствии с результатами микробиологического исследования, назначение АМП, основанное на исследовании биомаркеров воспаления. Оценивалась доля АБ, относящихся к разным группам по классификации ВОЗ: Access (доступные), Watch (требующие мониторинга), Reserve (резервные) и Not recommended (не рекомендованные к применению).

Статистический анализ результатов исследования

Сбор данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследования проводились в программе Microsoft Office Excel (2019) и IBM SPSS Statistics 26.0.

Проверка количественных признаков на нормальность распределения выполнена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет среднего арифметического (M) и стандартных отклонений (SD). В противном случае для описания количественных показателей рассчитывалась медиана и квартили (Me [Q1; Q3]), а также 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона.

Для описания качественных показателей рассчитывались абсолютные числа и доли. При нормальном распределении для сравнения количественных признаков применялся критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – критерий Манна-Уитни. Сравнение категориальных признаков производилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, для слабонасыщенных таблиц – с помощью точного критерия Фишера.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проводилась Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка № 09-23 от 18.05.2023.

Личный вклад автора

Автор участвовал в определении темы исследования и планировании его дизайна. Самостоятельно проводилось включение пациентов, ведение регистрационных карт, сбор и транспортировка респираторных образцов в части исследования, посвященной мониторингу суперинфекций. В части исследования, посвященной анализу практики назначения АМП автор координировал работу центров, лично проводил включение пациентов в одном из центров. Автору также принадлежит ведущая роль в статистической обработке и анализе результатов исследования. Автор лично занимался написанием публикаций и представлением результатов исследования на научных конференциях.

Результаты собственных исследований

Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

В исследование включено 82 пациента в возрасте 74,5 [67,0; 81,0] лет. Медиана индекса коморбидности Чарлсона составила 4 [3; 5] баллов – Таблица 1.

Таблица 1 – Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания

Демографические данные	
Возраст, лет	74,5 [67,0; 81,0]
Женщины, n (%)	56 (68,3%)
Пациенты с недавней предыдущей госпитализацией, n (%)	10 (12,2%)
Пребывание в стационаре до поступления в ОРИТ, сутки	3,5 [2,0; 5,0]
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь, n (%)	77 (93,9%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	28 (34,1%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	16 (19,5%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	11 (13,4%)
Опухолевые заболевания в ремиссии, n (%)	11 (13,4%)
Активный рак, n (%)	8 (9,8%)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

У подавляющего большинства пациентов объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составил более 50%. Наиболее часто отмечались лимфопения и анемия. Клинико-лабораторно-инструментальные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-лабораторно-инструментальные данные

Дыхательная недостаточность и витальные показатели	
Сатурация на воздухе при поступлении в стационар, n (%)	91,5 [89,0; 95,0]
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ НПО, n (%)	7 (8,5%)
ВПО, n (%)	49 (59,8%)
НИВЛ, n (%)	25 (30,5%)
ИВЛ, n (%)	1 (1,2%)
Максимальная респираторная поддержка в ОРИТ НПО, n (%)	2 (2,4%)
ВПО, n (%)	9 (11,0%)
НИВЛ, n (%)	8 (9,8%)
ИВЛ, n (%)	63 (76,8%)
КТ ОГК, первые сутки в ОРИТ	
КТ-2, 25-50% поражения легочной ткани, n (%)	10 (12,2%)
КТ-3, 50-75% поражения легочной ткани, n (%)	53 (64,6%)
КТ-4, более 75% поражения легочной ткани, n (%)	19 (23,2%)
КТ ОГК, максимальное поражение	
КТ-2, 25-50% поражения легочной ткани, n (%)	2 (2,4%)
КТ-3, 50-75% поражения легочной ткани, n (%)	44 (53,7%)
КТ-4, более 75% поражения легочной ткани, n (%)	36 (43,9%)
Лабораторные данные в первые сутки в ОРИТ	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,05 [0,70; 1,60]
Гемоглобин, г/л	125,0 \pm 19,5
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	226,0 \pm 89,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 [6,2; 11,5]
С-реактивный белок, мг/л	56,4 [18,1; 103,7]
Прокальцитонин более 0,5 нг/мл, n (%)	15 (18,3%)
Креатинин, мкмоль/л	84,5 [69,8; 107,1]
Д-димер, нг/мл	1115,0 [542,0; 1969,0]

Примечание: ВПО - высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, НПО – низкопоточная оксигенотерапия

Все пациенты исследования получали ГКС, большинство – препараты моноклональных антител, главным образом, левелимаб. У двух третей пациентов госпитализация закончилась летальным исходом. Патогенетическая терапия COVID-19 и исходы заболевания представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Патогенетическая терапия COVID-19 и исходы заболевания

Патогенетическая терапия COVID-19	
ГКС, n (%)	82 (100%)
Моноклональные антитела, n (%)	56 (68,3%)
Левелимаб, n (%)	52 (63,4%)
Олоклизумаб, n (%)	4 (4,9%)
Тофацитиниб, n (%)	2 (2,4%)
Исходы заболевания	
Смерть, n (%)	62 (75,6%)
Перевод в реабилитационный центр, n (%)	4 (4,9%)
Выписка, n (%)	16 (19,5%)

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды

На 0-2 день пребывания в ОРИТ респираторный образец получен у 55 (67%) пациентов. У остальных 27 (33%) больных продуктивного кашля не было, интубация не проводилась. При культуральном исследовании микроорганизмы обнаружены у 15 (18%) пациентов, наиболее часто выявлялись *K. pneumoniae* без приобретенной устойчивости к протестированным АБ и метициллиночувствительный *S. aureus*.

Все пробы на наличие *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* были отрицательными, в трех случаях обнаружена ДНК *S. pneumoniae* и в одном случае – *H. influenzae*. Так же выявлено два случая ко-инфекции аденовирусом человека.

На 3-6 сутки пребывания в ОРИТ значимые возбудители выявлялись у 30/82 (36,6%) пациентов. По результатам как культурального исследования, так и ПЦР, установлено, что *K. pneumoniae* и *A. baumannii* были наиболее распространены, 27% изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам. После 7-го дня пребывания в ОРИТ *A. baumannii* и *K. pneumoniae* оставались наиболее часто встречающимися возбудителями, доля устойчивых к карбапенемам *K. pneumoniae* увеличилась до 86%. Результаты микробиологического мониторинга представлены на Рисунке 1.

Все изоляты *A. baumannii* обладали МЛУ. В образцах 10 пациентов выявлены гены следующих карбапенемаз: NDM+OXA-48, OXA-48 и KPC+NDM+OXA-48 в 6/10, 3/10 и 1/10 пациентов, соответственно. Ген *MecA* обнаружен в одном образце с ДНК *S. aureus*.

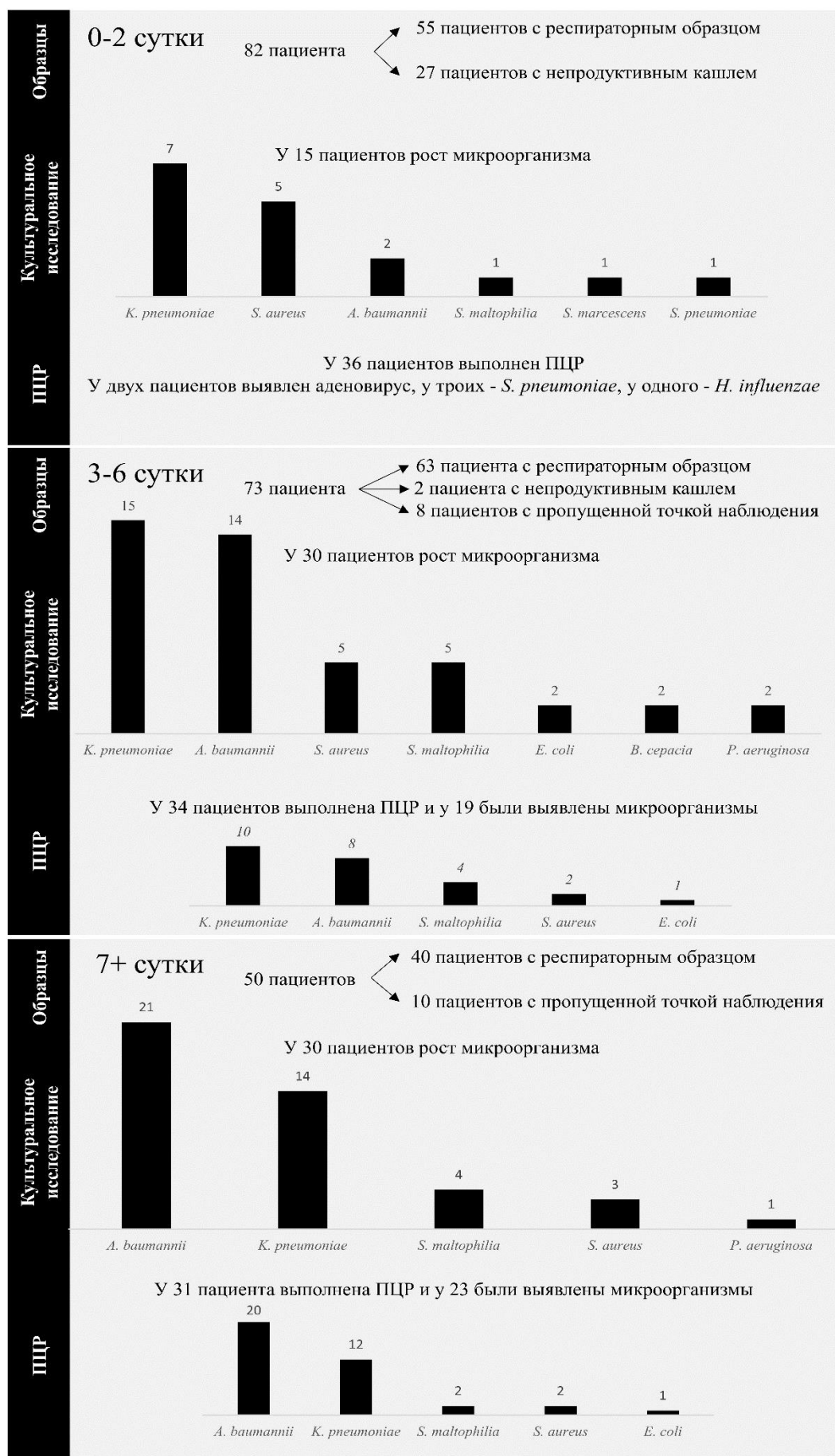


Рисунок 1 – Микробиологический мониторинг, различные периоды пребывания в ОРИТ

Медиана времени колонизации представлена в Таблице 4. Колонизация произошла у 55 (67%) пациентов, медиана ее срока составила 7 [5; 11] дней в стационаре и 4 [2; 6] дня в ОРИТ.

Либо *A. baumannii*, либо *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам, была обнаружена у 37 пациентов. Все изоляты *A. baumannii* демонстрировали устойчивость к карбапенемам. Среди *K. pneumoniae* 59% штаммов были устойчивыми к цефалоспорином III поколения, 40% - к карбапенемам.

Сравнение данных культурального и молекулярно-генетического исследования показало совпадение результатов в 74% случаев, в 17% при проведении ПЦР были выявлены микроорганизмы, не идентифицированные культуральным методом. Подробнее сравнение результатов представлено на Рисунке 2.

Таблица 4 – Медиана времени колонизации респираторных образцов

Микроорганизм	Число пациентов	Сутки в стационаре	Сутки в ОРИТ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ			
Неферментирующие бактерии	43	10 [7; 13]	6 [4; 8.75]
<i>A. baumannii</i>	34	10 [8; 14]	7 [5; 9]
Enterobacterales	30	9 [7; 11.25]	4.5 [2.75; 7]
<i>K. pneumoniae</i>	29	8,5 [7; 11,25]	4 [2,75; 7]
<i>K. pneumoniae</i> без приобретенной антибиотикорезистентности	16	8 [5; 10]	3 [1; 4]
<i>K. pneumoniae</i> резистентная к карбапенемам	15	10 [7; 17]	7 [6; 12]
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ			
Все грамположительные бактерии	12	7 [5; 10]	3 [1; 5]
MSSA	11	7 [5; 10]	3 [2; 5]



Рисунок 2 – Сравнение культурального исследования и ПЦР

Нозокомиальная ИНДП выявлена у 49 (60%) пациентов. Среди возбудителей преобладали *A. baumannii* и резистентная к карбапенемам *K. pneumoniae* – Таблица 5.

Таблица 5 – Спектр возбудителей инфекций нижних дыхательных путей

Возбудитель	Число пациентов
<i>A. baumannii</i>	30
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к карбапенемам	15
MSSA	6
<i>S. maltophilia</i>	5
<i>K. pneumoniae</i> , без приобретенной антибиотикорезистентности	4
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к цефалоспорином III поколения	1
Возбудитель не идентифицирован	7

Сравнение групп пациентов с развитием нозокомиальных ИНДП и без них представлено в Таблице 6, выделены значимые параметры.

Таблица 6 – Сравнение пациентов с ИНДП и без них

Показатель	Пациенты с ИНДП	Пациенты без ИНДП	p
Женский пол, n (%)	28 (57,1%)	28 (84,8%)	0,008
Максимальная респираторная поддержка (\geq НИВЛ), n (%)	49 (100%)	22 (66,7%)	<0,001
Максимальная респираторная поддержка (ИВЛ), n (%)	46 (93,9%)	17 (51,5%)	<0,001
КТ-4, максимальный объем поражения более 75%, n (%)	28 (57,1%)	8 (24,2%)	0,003
Смерть, n (%)	45 (91,8%)	17 (51,5%)	<0,001

У 29 (35%) пациентов выявлена инфекция кровотока, в том числе у четверых – микст-инфекция. Всего из крови выделено 36 изолятов. Наиболее распространенным микроорганизмом был *A. baumannii* – Таблица 7. Значимая разница была выявлена по максимальному объему поражения легких и частоте летального исхода – Таблица 8.

Таблица 7 – Спектр возбудителей инфекций кровотока

Возбудитель	Число пациентов
<i>A. baumannii</i>	14
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к карбапенемам	4
<i>Enterococcus (E.) faecalis</i> , чувствительный к ванкомицину	4
MSSA	4
<i>Staphylococcus (S.) epidermidis</i>	3
<i>Enterococcus (E.) faecium</i> , чувствительный к ванкомицину	3
<i>Enterococcus (E.) faecium</i> , резистентный к ванкомицину	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>Streptococcus (S.) mitis</i>	1

Примечание: MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

Таблица 8 – Сравнение пациентов с инфекциями кровотока и без них

Показатель	Пациенты с инфекцией кровотока	Пациенты без инфекции кровотока	p
КТ-4, объем поражения более 75%, максимальное поражение, n (%)	17 (58,6%)	19 (35,8%)	0,047
Смерть, n (%)	26 (89,7%)	36 (67,9%)	0,033

Всего у 4 из 21 пациента (19%), которым проводилось определение галактоманна в БАЛ/ТА, получен положительный результат. Из 21 пациента 13 (61,9%) составили женщин, медиана возраста составила 75 [67; 82] лет. У всех этих пациентов также наблюдалась бактериальная ИНДП. Летальность составила 20/21 (95,2%), в том числе 4/4 при положительном тесте на галактоманнан.

Практика назначения АМП пациентам с COVID-19 в ОРИТ

В исследование включены 119 пациентов ОРИТ из 4 центров, перепрофилированных для лечения COVID-19 – Рисунок 3. 79% пациентов получали АМП.

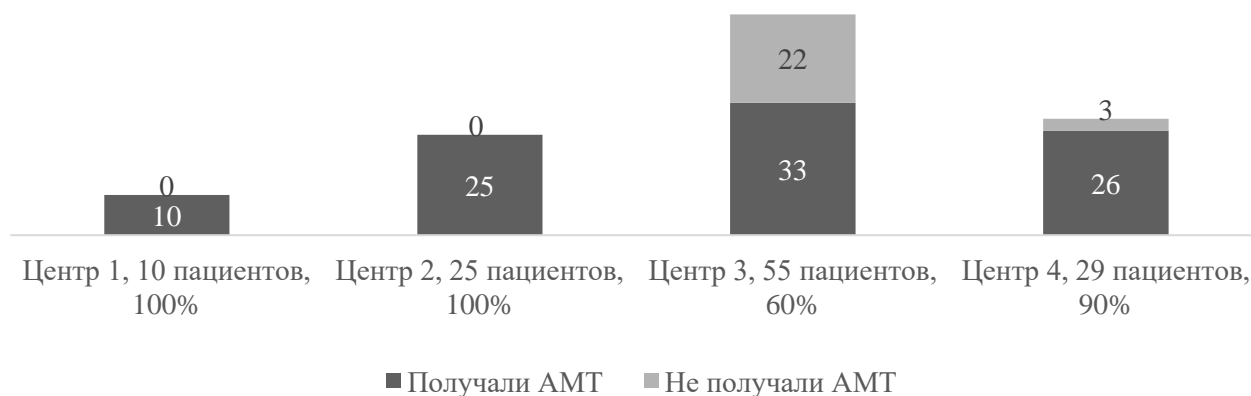


Рисунок 3 – Распределение пациентов по центрам и доля получавших АМП

Большинство пациентов, получавших АМП, были женщинами (66,0%), медиана возраста составила 67 [58; 74,75] лет. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все пациенты
Демографические характеристики					
Женщины, n (%)	8 (80,0%)	13 (52%)	21 (63,6%)	20 (76,9%)	62 (66,0%)
Медиана возраста, лет	67,5 [58,25; 72,5]	67 [56; 76]	70 [65; 82]	63,5 [47,75; 68]	67 [58; 74,75]

Продолжение Таблицы 9

Предшествующая госпитализация					
Было, n (%)	0	1 (4,0%)	6 (18,2%)	15 (57,7%)	22 (23,4%)
Не было, n (%)	0	22 (88,0%)	27 (81,8%)	10 (38,5%)	59 (62,8%)
Неизвестно, n (%)	10 (100%)	2 (8,0%)	0	0	12 (12,8%)
Предшествующее лечение АБ					
Было, n (%)	1 (10%)	2 (8,0%)	9 (27,3%)	17 (65,4%)	29 (30,9%)
Не было, n (%)	9 (90%)	23 (92,0%)	22 (66,7%)	8 (30,7%)	62 (65,9%)
Неизвестно, n (%)	0	0	2 (6,1%)	1 (3,8%)	3 (3,2%)
Хирургическое вмешательство в ходе текущей госпитализации					
Было, n (%)	0	1 (4,0%)	1 (3,0%)	3 (11,5%)	5 (5,3%)
Не было, n (%)	10 (100%)	24 (96%)	32 (97%)	23 (88,5%)	89 (94,7%)
Инвазивные устройства на день исследования					
Постоянный мочевой катетер, n (%)	8 (80,0%)	17 (68,0%)	27 (81,8%)	11 (42,3%)	63 (67,0%)
Периферический сосудистый катетер, n (%)	10 (100%)	13 (52,0%)	12 (36,4%)	6 (23,1%)	41 (43,6%)
Центральный сосудистый катетер, n (%)	0	23 (92,0%)	21 (63,6%)	20 (76,9%)	64 (68,1%)
НИВЛ, n (%)	4 (40,0%)	9 (36,0%)	13 (39,4%)	15 (57,7%)	41 (43,6%)
ИВЛ, n (%)	3 (30,0%)	5 (20,0%)	7 (21,2%)	5 (19,2%)	20 (21,3%)
Дренаж, n (%)	0	1 (4,0%)	0	2 (7,7%)	3 (3,2%)

Примечание: НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

Распространенность использования противовирусных препаратов и АБ составляла 25,2% и 75,6%. Препараты обеих групп получали 14,1% больных.

Всего 90 пациентам был назначен 141 АБ. Наиболее частыми показаниями к назначению АБ были пневмония (73,4%), вторым по частоте была инфекция, ассоциированная с *Clostridioides (C.) difficile* (10,6%), третьим – COVID-19 (7,4%).

Фавипиравир (16,8%) был наиболее часто назначаемым противовирусным препаратом. Среди системных АБ наиболее часто использовались левофлоксацин (21,0% от всех пациентов исследования), цефтриаксон (12,6%), и цефоперазон/сульбактам (11,8%), реже применили меропенем, ванкомицин и цефепим/сульбактам (10,1%, 9,2% и 8,4%, соответственно) – Таблица 10.

Таблица 10 – Структура наиболее часто назначавшихся АМП

АМП	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все пациенты
Противовирусные препараты					
Фавипиравир, n (%)	3 (30,0%)	9 (36,0%)	3 (5,5%)	5 (17,2%)	20 (16,8%)
Ремдесивир, n (%)	0	0	5 (9,1%)	0	5 (4,2%)
Умифеновир, n (%)	0	3 (12,0%)	0	2 (6,9%)	5 (4,2%)
Антибиотики					
Левифлоксацин, n (%)	0	5 (20,0%)	5 (9,1%)	15 (51,7%)	25 (21,0%)
Цефтриаксон, n (%)	5 (50,0%)	3 (12,0%)	0	7 (24,1%)	15 (12,6%)
Цефоперазон/ сульбактам, n (%)	2 (20,0%)	7 (28,0%)	0	5 (17,2%)	14 (11,8%)
Меропенем, n (%)	1 (10,0%)	4 (16,0%)	4 (7,3%)	3 (10,3%)	12 (10,1%)

При принятии решения о назначении АБТ лечащие врачи опирались на уровень биомаркеров воспаления в среднем в 61,7% назначений, данные культурального исследования - в 18,4% случаев – Таблица 11.

Таблица 11 – Использование биомаркеров и культурального исследования при назначении АБ

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Терапия основана на биомаркерах, n (%)	8 (80,0%)	41 (93,2%)	14 (32,6%)	24 (54,5%)	87 (61,7%)
С-реактивный белок, n (%)	5 (50,0%)	23 (52,3%)	2 (4,7%)	17 (38,6%)	47 (33,3%)
Лейкоциты, n (%)	3 (30,0%)	9 (20,5%)	7 (16,3%)	0	19 (13,5%)
Прокальцитонин, n (%)	0	9 (20,5%)	5 (11,6%)	7 (15,9%)	21 (14,9%)
Положительная культура, n (%)	0	2 (4,5%)	10 (23,3%)	14 (31,8%)	26 (18,4%)

Показания к назначению АБ и даты прекращения/пересмотра назначений были внесены в медицинскую документацию в 83,7% и 86,5% случаев, соответственно. Большинство назначаемых АБ относилось к группе «Watch» (68,8%). Частота соответствия АБТ локальным рекомендациям варьировала от 37,2 до 100% – Таблица 12.

Таблица 12 – Основные показатели качества при назначении АБТ

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Этиотропная АБТ	0	2 (4,5%)	7 (16,3%)	14 (31,8%)	23 (16,3%)
Соответствие терапии локальным рекомендациям					
Все назначения	8 (61,5%)	56 (100%)	24 (47,1%)	51 (100%)	139 (81,3%)
Противовирусная	3 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	30 (100%)
Антибактериальная	5 (50,0%)	44 (100%)	16 (37,2%)	44 (100%)	109 (77,3%)
Показания к терапии документированы					
Все назначения	13 (100%)	56 (100%)	28 (54,9%)	51 (100%)	148 (86,5%)
Противовирусная	3 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	30 (100%)
Антибактериальная	10 (100%)	44 (100%)	20 (46,5%)	44 (100%)	118 (83,7%)
Даты отмены/пересмотра назначений документирована					
Все назначения	3 (23,1%)	56 (100%)	42 (82,4%)	51 (100%)	152 (88,9%)
Противовирусная	3 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	30 (100%)
Антибактериальная	0	44 (100%)	34 (79,1%)	44 (100%)	122 (86,5%)
Классификация AWaRe					
Access	0	1 (2,3%)	7 (16,3%)	6 (13,6%)	14 (9,9%)
Watch	8 (80,0%)	26 (59,1%)	31 (72,1%)	32 (72,7%)	97 (68,8%)
Reserve	0	10 (22,7%)	5 (11,6%)	0	15 (10,6%)
Not recommended	2 (20,0%)	7 (15,9%)	0	6 (13,6%)	15 (10,6%)

ВЫВОДЫ

1. Колонизация нижних дыхательных путей клинически значимыми бактериальными возбудителями выявлена у 67,1 [55,8-77,1]% пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, медиана срока колонизации составила 7 дней пребывания в стационаре и 4 дня нахождения в ОРИТ.
2. Нозокомиальные ИНДП выявлены у 59,8 [48,3-70,4]% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, инфекции кровотока – у 35,4 [25,1-46,7]%, инфекции мочевыводящих путей – у 18,3 [10,6-28,4]%; ключевыми возбудителями нозокомиальных суперинфекций являлись *A. baumannii* и *K. pneumoniae*.
3. Инвазивный аспергиллез выявлен у 4/21 обследованных с крайне тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в ИВЛ.
4. Все штаммы *A. baumannii* были резистентными к карбапенемам, 40 и 59% изолятов *K. pneumoniae* соответственно являлись устойчивыми к карбапенемам и цефалоспорином III поколения; гены карбапенемаз выявлены в 40% протестированных образцов, в том числе комбинация NDM+OXA-48 у 6/10 пациентов, OXA-48 у 3/10 пациентов, сочетание KPC+NDM+OXA-48 у 1/10 пациентов.

5. Результаты молекулярно-генетического исследования по выявлению ДНК бактериальных возбудителей соответствовали данным культурального исследования в 74% случаев; метод ПЦР позволил выявить дополнительные микроорганизмы в 17% случаев, не обнаруживал возбудителей, выявленных культурально, в 8% случаев, в 1% случаев по результатам ПЦР и посева были выявлены разные микроорганизмы.
6. Всего 79% пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, получали antimicrobные препараты; частота использования противовирусных препаратов и АБ составляла 25% и 76%, соответственно.
7. Наиболее часто назначавшимися АБ являлись цефалоспорины III-V поколений, фторхинолоны и карбапенемы; в 84% случаев системные АБ назначались эмпирически, показания к назначению АБ зарегистрированы в 84%, дата отмены/пересмотра назначений – в 86,5% случаев; клиническим рекомендациям соответствовали 77% назначений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 необходимо проводить культуральное исследование образцов из нижних дыхательных путей и крови начиная с 4 дня пребывания в ОРИТ.
2. У пациентов с COVID-19 в ОРИТ и высоким риском нозокомиальной пневмонии в дополнение к культуральному исследованию рекомендуется выполнение молекулярно-генетических тестов (ПЦР) респираторных образцов, т.к. это позволяет оптимизировать антибактериальную терапию.
3. Учитывая высокую частоту назначения АБ в ОРИТ, перепрофилированных для лечения больных COVID-19 и распространенную практику нерациональных назначений целесообразна актуализация образовательных мероприятий и усиления контроля следованию локальным рекомендациям и протоколам стратегии контроля antimicrobной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стрелкова, Д. А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, В. Г. Кулешов [и др.] // **Клиническая микробиология и antimicrobная химиотерапия.** – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 274-282. [Scopus]
2. Белькова, Ю. А. Одномоментное многоцентровое исследование использования antimicrobных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021 / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов, В. Г. Кулешов [и др.] // **Клиническая микробиология и antimicrobная химиотерапия.** – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 150-158. [Scopus]

3. Шадринова, О. В. Инвазивный аспергиллез у больных COVID 19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / О. В. Шадринова, С. А. Рачина, Д. А. Стрелкова, К.А. Панчишина, Д.А. Гусев, М.А. Вашукова, С.Г. Мещанинова, А.А. Завражнов, М.С. Митичкин, А.Г. Мамонов, С.Н. Хостелиди, О.П. Козлова, В. Г. Гусаров, М.Н. Замятин, Н.В. Ловцевич, **В. Г. Кулешов** [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302. [Scopus]
4. Strelkova, D. Identification of risk factors and development of a predictive model for bloodstream infection in intensive care unit COVID-19 patients / D. Strelkova, S. Rachina, L. Fedina, A Vlasenko, M Tetevina, D Drogashevskaya, M Chesnokova, **V Kuleshov** [et al.] // **Journal of Hospital Infection.** – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157. [Scopus]
5. Стрелкова, Д. А. Частота инвазивного аспергиллеза легких у взрослых с крайне тяжелым течением COVID-19 / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова, **В. Г. Кулешов** [и др.] // XXXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – 2022. – С. 71.
6. Стрелкова, Д. А. Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова, **В. Г. Кулешов** [и др.] // Тезисы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотики

АБТ – антибактериальная терапия

АМП – антимикробные препараты

АМТ – антимикробная терапия

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительные интервалы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенотерапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТА – трахеальный аспират

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХБП – хроническая болезнь почек

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

КРС – карбапенемаза *K. pneumoniae*

MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

NDM – Нью-Дели металло- β -лактамаза.

OXA-48 – оксациллиназа 48

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19

Кулешов Владимир Геннадьевич (Российская Федерация)

Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов.

Данное исследование включало в себя две части. В первую часть, проспективное наблюдательное клиничко-микробиологическое исследование, было включено 82 пациента с COVID-19, госпитализированных или переведенных в ОРИТ многопрофильной городской больницы, медианный возраст составил 74,5 (67,3-81,0) лет, а индекс коморбидности Чарлсона – 4 (3-5) баллов. На 0-2, 3-6 и далее начиная с 7 дня пребывания в ОРИТ у пациентов собирали респираторный образец для проведения культурального исследования и ПЦР. Колонизация респираторных образцов каким-либо патогеном наблюдалась у 67% пациентов. На 0-2 сутки пребывания в ОРИТ микроорганизмы выявлялись у 18% больных, при этом наиболее часто встречались *Klebsiella pneumoniae* (без приобретенной антибиотикорезистентности) и метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*. В дальнейшем преобладающими микроорганизмами стали *Acinetobacter baumannii* и карбапенем-резистентная *K. pneumoniae*, выявляемые почти у половины больных. В 74% образцов результаты культурального исследования и ПЦР совпали. В 17% методом ПЦР были выявлены бактериальные возбудители, не идентифицированные культуральным методом. Вторая часть работы - одномоментное наблюдательное исследование, выполненное в рамках международного проекта Global-PPS. Из 119 пациентов ОРИТ четырех центров, где проходили лечение пациенты с COVID-19, 79% получали антимикробные препараты. Распространенность использования противовирусных препаратов и антибиотиков составляла 25,2% и 75,6% соответственно. Наиболее часто назначавшимися антибиотиками являлись цефалоспорины III-V поколений, фторхинолоны и карбапенемы; в 84% случаев системные антибиотики назначались эмпирически, показания к назначению антибиотиков зарегистрированы в 84%, дата отмены/пересмотра назначений – в 86,5% случаев; клиническим рекомендациям соответствовали 77% назначений. При принятии решения о назначении антибиотиков лечащие врачи опирались на уровень биомаркеров в 61,7% назначений.

Kuleshov Vladimir Gennadevich (Russian Federation)
Microbiological monitoring of patients with severe and critical COVID-19 and antimicrobial prescribing patterns.

This study included two parts. The first part, a prospective observational clinical microbiological study, included 82 patients with COVID-19 hospitalized or transferred to the ICU of a multidisciplinary city hospital, the median age was 74.5 (67.3-81.0) years, and the Charlson comorbidity index – 4 (3-5) points. On days 0-2, 3-6 and after day 7 in the ICU, a respiratory sample was collected for culture and PCR. Colonisation with any pathogen was observed in 67% patients. On days 0 - 2 of the ICU stay, microorganisms were detected in 18% of patients, with *Klebsiella pneumoniae* (without acquired antibiotic resistance) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* being the most frequently identified. Later, *Acinetobacter baumannii* and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* became the predominant microorganisms, identified in nearly half of the patients. In 74% of samples, the results of microbial culture and PCR tests were identical. In 17%, PCR revealed bacterial pathogens not identified by culture. The second part of the work is a one-time observational study carried out during the international project Global-PPS. Of 119 ICU patients at 4 centers where patients with COVID-19 were treated, 79% received antimicrobial drugs. The prevalence of antiviral and antibiotic use was 25.2% and 75.6%, respectively. The most frequently prescribed antibiotics were cephalosporins of the III-V generations, fluoroquinolones and carbapenems; in 84% of cases, systemic antibiotics were prescribed empirically, indications for antibiotics were registered in 84%, the stop/review date was recorded in 86.5% of cases; 77% of prescriptions complied with clinical recommendations. When deciding to prescribe antibiotics, doctors used biomarker levels in 61.7% of prescriptions.