

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей в ОРИТ – состояние проблемы до пандемии COVID-19.....	10
1.1.1. Актуальность проблемы и основные понятия.....	10
1.1.2. Нозокомиальная пневмония в ОРИТ.....	12
1.1.3. Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ.....	23
1.2. COVID-19 и вторичные инфекции в ОРИТ.....	25
1.3. Практика назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	41
2.1.1. Процесс включения пациентов.....	41
2.1.2. Обследование пациентов.....	42
2.1.2.1. Состав процедур исследования.....	42
2.1.2.2. Идентификация микроорганизмов.....	42
2.1.2.3. Клинический анализ крови.....	45
2.1.2.4. Биохимический анализ крови.....	46
2.1.2.5. Коагулограмма.....	46
2.1.2.6. Определение прокальцитонина.....	46
2.1.2.7. Компьютерная томография органов грудной клетки.....	46
2.2. Практика назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 в ОРИТ.....	47
2.3. Статистический анализ результатов исследования.....	49
2.4. Этическая экспертиза.....	49
2.5. Личный вклад автора.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51

3.1. Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.....	51
3.2. Практика назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 в ОРИТ.....	67
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия инфекции SARS-CoV-2, унесшая жизни более 6 миллионов человек, явилась крупнейшим медицинским кризисом XXI века [53]. Выполненные к настоящему времени исследования свидетельствуют о низкой частоте бактериальных ко-инфекций при COVID-19 по сравнению с гриппом [97; 98]. Соответственно, рутинное назначение антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19, по крайней мере в ранние сроки госпитализации, нецелесообразно.

В свою очередь, нозокомиальные инфекции рассматриваются как значимое осложнение COVID-19 у госпитализированных больных, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Частота нозокомиальных инфекций в ОРИТ у пациентов с COVID-19 варьируется от 15 до 46% [69; 118; 130]. Ведущее место в их структуре занимают инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в частности, пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [69]. Факторами риска развития нозокомиальных инфекций при COVID-19 помимо ИВЛ является иммуносупрессивная терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) и ингибиторами интерлейкинов [148; 149].

Состав возбудителей нозокомиальных инфекций и их резистентность к антибактериальным препаратам у пациентов с COVID-19 по данным некоторых исследователей соответствует профилю циркулировавших в конкретном стационаре/отделении изолятов [21]. Это повышает актуальность микробиологического мониторинга за пациентами с COVID-19 и высоким риском нозокомиальных инфекций ввиду возможности более раннего назначения адекватной антибактериальной терапии. Следует отметить, что ключевыми возбудителями нозокомиальной пневмонии выступают энтеробактерии, *Pseudomonas (P.) aeruginosa* и *Acinetobacter* spp [1].

Исследователи отмечают широкое применение антибиотиков среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, по данным метаанализа частота

назначения антибактериальных препаратов варьировалась от 58% в развитых до 89% – в развивающихся странах [84]. Следует учитывать, что частота назначения и стратегия выбора системных антимикробных препаратов варьирует в разных странах, что предполагает необходимость локальных исследований практики назначения данного класса препаратов с оценкой обоснованности применения и рациональности их выбора.

Степень ее разработанности

Потенциальное клиническое значение бактериальных и грибковых инфекций при COVID-19 продолжает изучаться многими исследователями [97; 112; 124]. Однако российские исследования в этой области остаются единичными. Бычинин и соавт. в ретроспективном исследовании сообщают о частоте нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ в 48,8%, описывают спектр возбудителей и факторы риска развития нозокомиальных инфекций [3].

Калмансон и соавт. также в ретроспективном исследовании указывают на связь нозокомиальных инфекций с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 [10]. Ромашов и соавт. на примере одного стационара, перепрофилированного для лечения COVID-19, ретроспективно исследовали состав возбудителей нозокомиальных инфекций и профили антибиотикорезистентности [21].

В области изучения российской практики назначений антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 также проведено ограниченное количество небольших исследований. Гладунова и соавт. проанализировали истории болезней, сравнивая назначения антибиотиков пациентам старше и младше 65 лет, и не получили значимой разницы [6]. Кароли и соавт. проанализировали структуру потребляемых антибиотиков; авторы отмечают, что в значительной части случаев антибиотикотерапия не была обоснована [13]. Карноух и соавт, анализируя данные одного стационара, отмечают, что назначение антибиотиков в пандемию значительно возросло, преимущественно за счет макролидов [12].

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 ИНДП и сопоставить их результаты с данными культурального исследования.
5. Проанализировать частоту назначения и практику использования системных антимикробных препаратов при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 в ОРИТ различных регионов России.

Научная новизна

В данном проспективном исследовании впервые проведены клинкомикробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 с целью получения данных о сроках колонизации нижних дыхательных путей потенциально патогенными бактериальными возбудителями, оценки их чувствительности к антибиотикам фенотипическими и молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени), определение клинической значимости выявленных возбудителей с регистрацией суперинфекций.

В субпопуляции пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 и потребностью в ИВЛ определена частота развития инвазивного аспергиллеза.

Впервые в Российской Федерации в рамках многоцентрового исследования проанализирована частота, структура назначавшихся системных антимикробных препаратов 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 в этой популяции пациентов, а также позволяют оптимизировать выбор антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии бактериальных и грибковых инфекций.

Анализ практики назначений антимикробных препаратов пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ позволяет выявить основные ошибки данных назначений и скорректировать их в будущей практике.

Методология и методы исследования

Данное исследование состоит из двух частей. Первая часть – проспективное клинико-микробиологическое наблюдательное исследование, посвященное мониторингу пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ. Вторая часть – одномоментное наблюдательное многоцентровое исследование, изучающее практику назначения антимикробных препаратов госпитализированным пациентам с COVID-19.

Личный вклад

Лично автором был проведен поиск и анализ источников для литературного обзора. Выбор цели и задач, формулирование дизайна исследования производилось совместно автором и научным руководителем исследования. Включение пациентов и формирование базы данных в части исследования, посвященной микробиологическому мониторингу, и координация включения пациентов в центрах в части исследования, посвященной практике назначения антимикробных

препаратов, проводились лично автором. Статистический анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных выступлений выполнены лично автором.

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 антибиотики, превалирует эмпирическая антибактериальная терапия, отмечается высокий процент нерациональных и/или необоснованных назначений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Проведенное соискателем научное исследование соответствует области исследования специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, так как включает изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов научной работы 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 полученные 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, рекомендованных высшей аттестационной комиссией, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей в ОРИТ – состояние проблемы до пандемии COVID-19

1.1.1. Актуальность проблемы и основные понятия.

Нозокомиальные инфекции являются одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения, в особенности при лечении пациентов в ОРИТ. По данным ВОЗ, в развитых странах нозокомиальные инфекции развиваются у 5-15% госпитализированных пациентов в целом, в реанимационных отделениях эта доля достигает 9-37% [161]. Данные из развивающихся стран стремятся к верхним границам описанных ранее оценок и составляют 15,5% пациентов в целом [35], и 34% пациентов в ОРИТ [54].

Среди нозокомиальных инфекций значительную долю занимают ИНДП [19]. Их развитие сопряжено с большей госпитальной летальностью, чем развитие нозокомиальных инфекций большинства иных локусов [5; 89].

Согласно российским клиническим рекомендациям, среди нозокомиальных ИНДП выделяют нозокомиальную пневмонию, нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ, и нозокомиальную пневмонию, связанную с проведением ИВЛ [18]. Определения данных состояний представлены в Таблице 1.

Следует отметить, что терминология зарубежных клинических рекомендаций несколько отличается, в частности, в рекомендациях IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества по инфекционным заболеваниям) 2016 года и в рекомендациях ERS/ESICM/ESCMID/ALAT (Европейского респираторного общества, Европейского общества интенсивной терапии, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний и Латиноамериканской торакальной ассоциации) 2017 года термин «госпитальная пневмония» («hospital-acquired pneumonia») используется для выделения пневмоний, развившихся после

48 часов госпитализации, но не связанных с проведением ИВЛ. Общим термином для всех пневмоний, развившихся после 48 часов пребывания в стационаре, является «нозокомиальная пневмония» («nosocomial pneumonia») [82; 156]. В отечественной же литературе термины «нозокомиальная», «госпитальная», «внутрибольничная» используются как синонимы и являются общим понятием для всех пневмоний, развившихся после 48 часов госпитализации, включая связанные с ИВЛ.

Таблица 1 – Основные варианты нозокомиальных ИНДП, согласно российским клиническим рекомендациям [18].

Вариант инфекции	Определение
Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония	Пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации в стационар
Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ	Трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.
Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ	Пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях обсуждается деление нозокомиальной пневмонии на раннюю и позднюю, разграничением служит срок госпитализации 4-7 дней. В основе этого разграничения лежит более высокая вероятность колонизации и инфекции типичными внебольничными возбудителями с менее проблемным профилем резистентности в первые дни госпитализации. Однако авторы рекомендаций отмечают, что помимо собственно срока госпитализации следует учитывать наличие факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями, к примеру, предшествующий прием антибактериальных препаратов [18; 82; 156].

1.1.2. Нозокомиальная пневмония в ОРИТ

Структура возбудителей нозокомиальной пневмонии включает в себя, преимущественно, следующих возбудителей: *Staphylococcus (S.) aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. Эти микроорганизмы, за исключением *Enterococcus (E.) faecium*, объединены в группу высоко вирулентных и резистентных возбудителей ESKAPE и вызывают до 80% случаев нозокомиальной пневмонии [140]. В Таблицах 2 и 3 (модифицировано из Luut и соавт., Enne и соавт.) представлены данные различных исследований по спектру возбудителей у пациентов с нозокомиальной пневмонией, не связанной и связанной с проведением ИВЛ, соответственно. Из описанных исследований следует, что спектр возбудителей схож в обеих данных группах пациентов, и скорее зависит от сроков развития пневмонии, региональных особенностей и факторов риска наличия полирезистентных возбудителей, а не от проведения интубации [58; 104].

Таблица 2 – Частота выявления возбудителей нозокомиальной пневмонии, не связанной с проведением ИВЛ, по данным различных исследований

Исследование	Iwata и соавт. [80]	Seligman и соавт. [146]	Chung и соавт. [51]	Reechaipichitkul и соавт. [132]	Koulenti и соавт. [92]
Регион	Япония	Бразилия	Азия	Тайланд	Европа
Число пациентов	42	140	1553	136	224
Возбудители					
<i>S. aureus</i>	38,2%	36,4%	15,8%	9%	19,6%
<i>P. aeruginosa</i>	19,1%	10%	15,6%	29,7%	16,1%
<i>Acinetobacter</i> spp	4,2%	7,1%	13,5%	22,6%	13,4%
Энтеробактерии	2,1%	21,5%	18,9%	23,9%	31,3%
Другие возбудители	38,2%	42,2%	14,8%	14,8%	8,9%
Возбудитель не идентифицирован	_*	_*	_**	_*	37,5%

Примечание: *наличие случаев неидентифицированных возбудителей не предусмотрено дизайном исследования; ** наличие случаев неидентифицированных возбудителей не указано

Таблица 3 – Частота выявления возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, по данным различных исследований

Исследование	Chung и соавт. [51]	Reechaipichitkul и соавт. [132]	Kunac и соавт. [93]	El-Saed и соавт.	Koulenti и соавт. [92]
Регион	Азия	Тайланд	США	СА	Европа
Число пациентов	977	276	206	457	465
Возбудители					
<i>S. aureus</i>	12,2%	6%	18,7%	15,3%	24,9%
<i>P. aeruginosa</i>	25,9%	38,9%	7%	21,7%	17,4%
<i>Acinetobacter spp</i>	36,5%	38,9%	4%	26,5%	15,5%
Энтеробактерии	20,1%	15,2%	17,3%	9,4%	32,9%
Другие возбудители	10,3%	17,9%	44,8%	23,1%	14,8%
Возбудитель не идентифицирован	_**	_*	_*	_*	23.4%

Примечание: наличие случаев неидентифицированных возбудителей не предусмотрено дизайном исследования; СА – Саудовская Аравия

По российским данным ключевыми являются те же группы возбудителей. По данным портала amrmap.ru при анализе 1779 изолятов микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с нозокомиальными ИНДП, проходящих лечение в ОРИТ, с 1997 по 2019 годы, наиболее распространены были энтеробактерии (более трети изолятов), за ними следовали *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, четверть и одна пятая изолятов, соответственно – Рисунки 1-2. При анализе трахеальных аспиратов (ТА) (1450 изолятов) вышеперечисленные группы возбудителей сохраняли свое значение со схожей частотой выявления [15].

Крупнейшим многоцентровым эпидемиологическим исследованием, отслеживающим антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в России, является МАРАФОН. При анализе этого исследования за 2015-2016 годы среди наиболее распространенных возбудителей отмечается высокий уровень антибиотикорезистентности – Таблица 4. В частности, к меропенему резистентны 6,5% изолятов энтеробактерий, более половины изолятов *P. aeruginosa* и более трех четвертей изолятов *A. baumannii* [25; 29; 30].

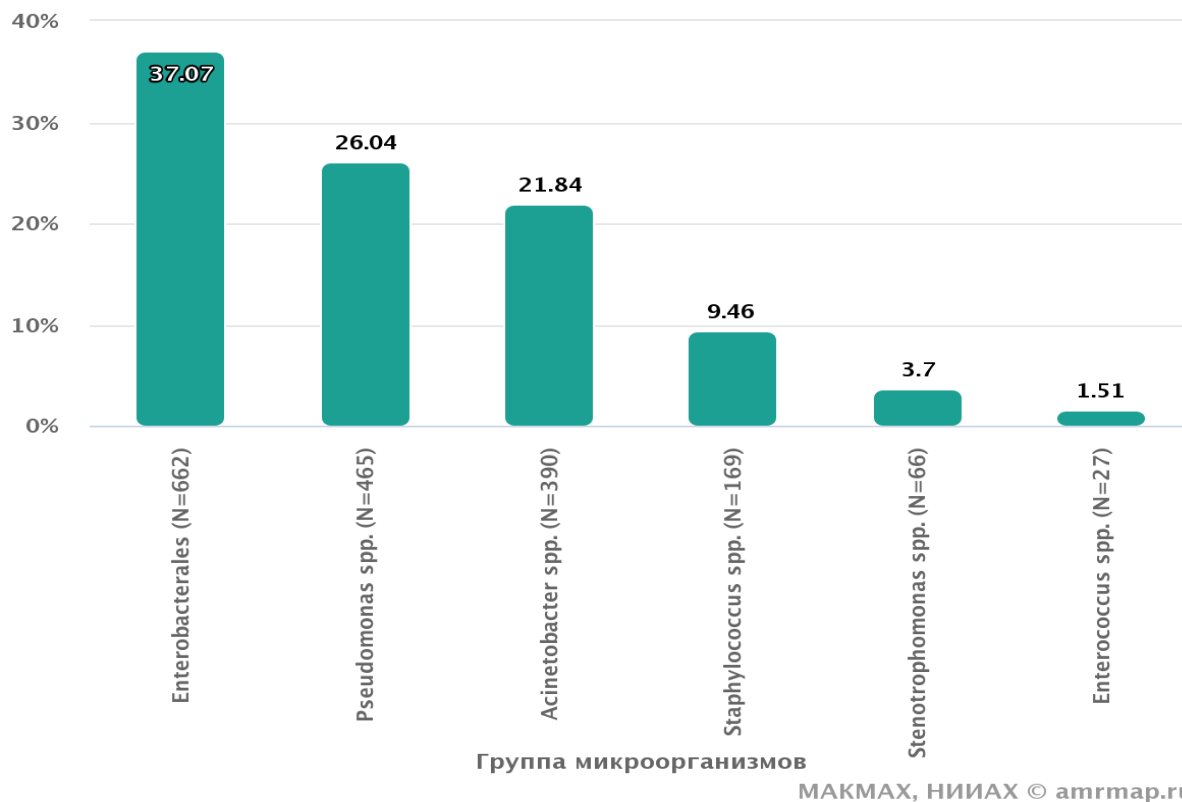


Рисунок 1 – Возбудители нозокомиальных ИНДП, выделенные из мокроты взрослых пациентов, проходящих лечение в ОРИТ, за 1997-2019 год, по данным портала amrmap.ru

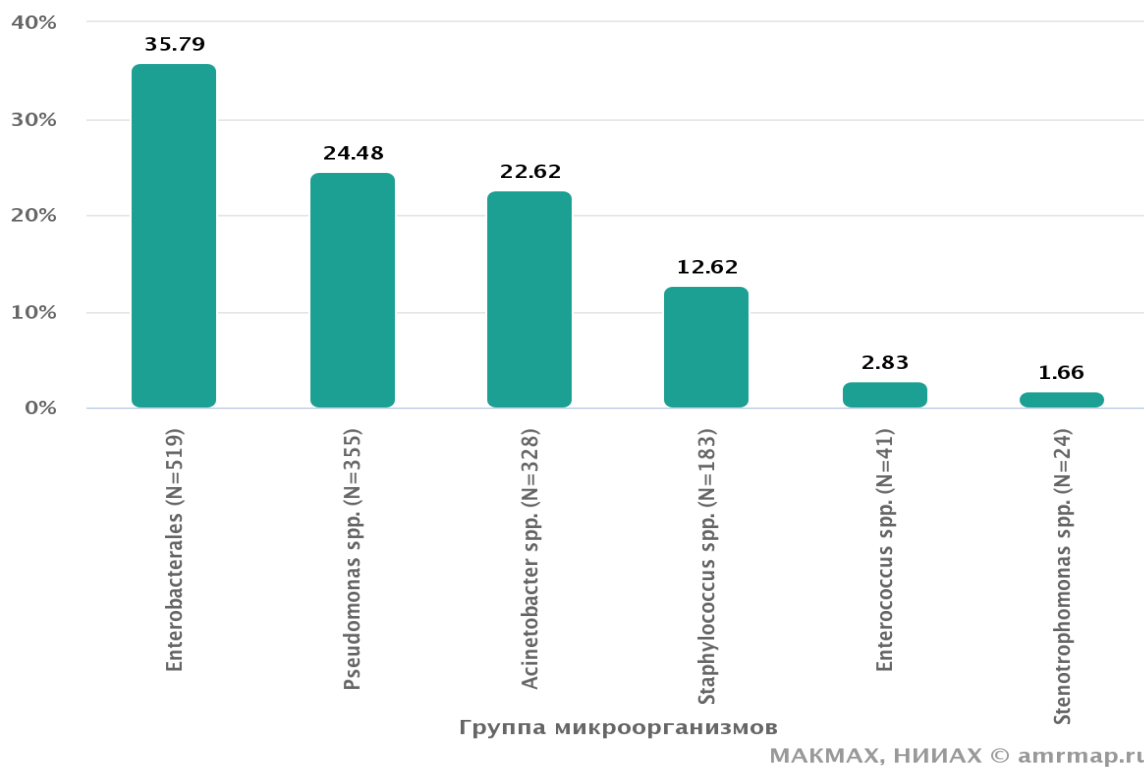


Рисунок 2 – Возбудители ИНДП, выделенные из ТА взрослых пациентов, проходящих лечение в ОРИТ, за 1997-2019 год, по данным портала amrmap.ru

Таблица 4 – Результаты исследования МАРАФОН 2015-2016 [25; 29; 30]

Возбудитель, доля выявления, число изолятов	Антибиотикорезистентность	Механизмы резистентности
Энтеробактерии, 48,2%, 2786 изолятов энтеробактерий, включая 1316 изолятов <i>K. pneumoniae</i> и 837 изолятов <i>E. coli</i>	Цефотаксим – 78,4%, Цефтазидим – 67,2%, Цефепим – 68,4%, Азтреонам – 71,5%, Имипенем - 6,9%, Меропенем - 6,5%, Эртапенем - 23,6%, Колистин - 18,6%, Цефтазидим/авибактам - 3,5%, Азтреонам/авибактам - МПК50 и МПК90 0,06 и 0,25 мг/л, соответственно, Тигециклин в отношении <i>E. coli</i> - 3,9%, <i>K. pneumoniae</i> - МПК50 и МПК90 0,5 и 2 мг/л, соответственно	Продукция БЛРС выявлена у 67,8% изолятов. У 14,4% изолятов выявлена продукция карбапенемаз молекулярного класса D группы ОХА-48 (11,40%), класса В группы NDM-1 (2,7%) и класса А группы КРС (<0,1%)
<i>P. aeruginosa</i> , 17,4%, 1006 изолятов	Колистин – 1,4%, Азтреонам – 41,5%, Цефтазидим/авибактам – 41,6%, Амикацин – 47,7%, Цефепим – 51,5%, Тобрамицин – 54,2%, Меропенем – 55,5%, Гентамицин – 56,3%, Цефтазидим – 56,8%, Пиперациллин/ тазобактам – 62,0%, Ципрофлоксацин – 63,3%, Пиперациллин -65,2%, Имипенем – 67,5%, Тикарциллин клавуланат – 97,6%.	У 35% изолятов выявлены гены карбапенемаз: металло-β -лактамаз групп VIM (30,5%) и IMP (0,3%), и сериновых карбапенемаз группы GES-5 (4,2%)
<i>Acinetobacter</i> spp., 17,4%, 1005 изолятов <i>Acinetobacter</i> spp., включая 975 изолятов <i>A. baumannii</i>	В отношении <i>A. baumannii</i> Имипенем - 77,4%, Меропенем - 77,1%, Ципрофлоксацин - 99,0%, Амикацин - 89,2%, Гентамицин - 77,4%, Тобрамицин - 50,6%. Ко-тримоксазол - 41,2%, Колистин - 0,9%	У 76,2% изолятов <i>A. baumannii</i> выявлены гены карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам ОХА-24/40 (57,5%), ОХА-23 (18,4%) и ОХА-58 (0,1%)

Таким образом, значимой проблемой терапии нозокомиальных инфекций в целом и нозокомиальной пневмонии в частности является высокая частота грамотрицательных возбудителей (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, и *A. baumannii*), устойчивых к карбапенемам – традиционным препаратам резерва. Основным механизмом развития данной резистентности выступает наличие у возбудителей ферментов карбапенемаз, способных гидролизировать карбапенемы, расщепляя β -

лактамное кольцо. По типу активного центра выделяют сериновые β -лактамазы, использующие остаток серина, и металло- β -лактамазы, с атомом цинка в качестве ко-фактора [17]. Продуценты металло- β -лактамаз резистентны к ингибиторам сериновых β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, авибактам), но сохраняют чувствительность к монобактамам (азтреонам) [31]. В Таблице 5 описана распространённость основных вариантов карбапенемаз у наиболее значимых возбудителей нозокомиальной пневмонии (модифицировано из Hammoudi Nala и соавт, Vázquez-Ucha и соавт.) [70; 158].

Таблица 5 – Наличие основных клинически значимых карбапенемаз у ключевых возбудителей нозокомиальной пневмонии

Возбудители		<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	
Сериновые β -лактамазы					
Класс А	КРС	КРС-2	+++ [44]	+ [159]	+ [136]
Класс D	ОХА	ОХА-23	+ [57]	+ [59]	+++ [141]
		ОХА-24/40	-	-	+++ [42]
		ОХА-48	+++ [48]	++ [152]	++ [152]
Металло- β -лактамазы					
Класс В	IMP	IMP-1	+ [88]	+++ [160]	+ [134]
	VIM	VIM-1	++ [99]	+++ [100]	+ [113]
	NDM	NDM-1	+++ [167]	++ [50]	++ [81]

Примечание: «-»: данная карбапенемаза не описана у возбудителя, «+»: единичные описания в литературе, «++»: несколько описаний в литературе, «+++»: характерная для возбудителя карбапенемаза; КРС – карбапенемаза *K. pneumoniae*, ОХА – оксациллиназа, IMP – имипенемаза, VIM – Верона интегрон-кодированная металло- β -лактамаза. NDM - Нью-Дели металло- β -лактамаза.

Составом возбудителей и их профилем антибиотикорезистентности обусловлены алгоритмы лечения нозокомиальной пневмонии. При сравнении российских и американских клинических рекомендаций в части выбора эмпирической АМТ следует отметить, что в обоих документах при принятии решения оценивается наличие факторов риска возбудителей с МЛУ. При этом в

отечественных рекомендациях приведен более обширный список этих факторов риска – Рисунок 3.

Рекомендации IDSA/ATS 2016	Российские рекомендации 2016
<p>При нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее внутривенное применение АБ в течение 90 дней • Септический шок во время пневмонии • ОРДС, предшествующий пневмонии • Пять или более дней госпитализации до возникновения пневмонии • Экстренное начало заместительной почечной терапии до развития пневмонии 	<p>Общие факторы риска наличия возбудителей с МЛУ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее применение АБ с лечебной или профилактической целью • Длительность госпитализации • Перевод из другого стационара • Высокий уровень антибиотикорезистентных микроорганизмов в отделении по данным микробиологического мониторинга
<p>При нозокомиальной пневмонии, не связанной с проведением ИВЛ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее внутривенное применение АБ в течение 90 дней 	<p>Факторы риска для MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация • АБ широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) • Наличие внутрисосудистого катетера • Назальное носительство MRSA • В/в наркомания • Наличие трофических язв или пролежней • Высокий уровень MRSA в отделении
<p>Факторы риска MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее внутривенное применение АБ в течение 90 дней 	<p>Факторы риска <i>P. aeruginosa</i> с МЛУ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Длительное нахождение в ОРИТ • ИВЛ дольше 4 суток • Стернотомия • Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза • Наличие уретрального катетера.
<p>Факторы риска <i>P. aeruginosa</i> с МЛУ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее внутривенное применение АБ в течение 90 дней 	<p>Факторы риска БЛРС-продуцирующих энтеробактерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая терапия цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами • Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация • ИВЛ дольше 4 суток • Длительная госпитализация.
<p>Факторы риска <i>P. aeruginosa</i> с МЛУ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее внутривенное применение АБ в течение 90 дней 	<p>Факторы риска карбапенемазопродуцирующих бактерий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующее применение карбапенемов • Высокая распространенность карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении

Рисунок 3 – Сравнение описанных в российских[18] и американских[82] рекомендациях факторов риска наличия возбудителей с МЛУ

Алгоритмы назначения эмпирической терапии различаются подходом к разделению пациентов на категории. В российских рекомендациях выбор варианта антибиотикотерапии зависит, помимо упомянутых факторов риска возбудителей с МЛУ, от срока развития нозокомиальной пневмонии. Алгоритмы выбора

антибактериальных препаратов согласно российским клиническим рекомендациям представлены на Рисунках 4-5.

Ранняя нозокомиальная пневмония, до 4 дней госпитализации, без факторов риска возбудителей с МЛУ

Предполагаемые возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*)

Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/ сульбактам)
или
карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)
или
цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим)
или
фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)

Рисунок 4 – Выбор антибиотика у пациента с ранней нозокомиальной пневмонией без факторов риска возбудителей с МЛУ, согласно российским рекомендациям

Поздняя нозокомиальная пневмония, после 5 дней госпитализации, или с факторами риска возбудителей с МЛУ

Предполагаемые возбудители: энтеробактерии (БЛРС+), *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA

Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем)
или
ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
+
(при наличии факторов риска MRSA)
линезолид
или
ванкомицин
или
телаванцин

Рисунок 5 – Выбор антибиотика у пациента с поздней нозокомиальной пневмонией или с факторами риска возбудителей с МЛУ, согласно российским рекомендациям

Следует отметить, что согласно российским клиническим рекомендациям, при ранней нозокомиальной пневмонии без факторов риска инфицирования возбудителями с МЛУ, состав возбудителей близок к типичным внебольничным микроорганизмам, чем и обусловлен выбор препарата. При поздней пневмонии и наличии факторов риска инфицирования возбудителями с МЛУ возникает необходимость в препаратах с антисинегнойной активностью, с активностью против других грамотрицательных возбудителей, а также возможно добавление препарата против метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA).

В американских рекомендациях алгоритм назначения антибиотика зависит от того, ассоциирована ли пневмония с проведением ИВЛ. Детали представлены на Рисунках 6-7. Вне зависимости от ассоциации пневмонии с ИВЛ, предполагается, что нозокомиальная пневмония была вызвана либо *S. aureus*, либо *P. aeruginosa*, либо другими грамотрицательными возбудителями.

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ

Эмпирически выбранные АБ должны быть эффективны в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, и других грамотрицательных бактерий



Рисунок 6 – Выбор антибиотика у пациента с нозокомиальной пневмонией, связанной с проведением ИВЛ, согласно американским рекомендациям

Примечания: 1 – не рекомендованы, если доступны препараты других классов; 2 – не рекомендован, если доступны препараты других классов; 3 – при наличии факторов риска инфицирования MRSA или если более 10-20% *S. aureus* – MRSA по данным локального мониторинга, или если локальный мониторинг не ведется; 4 – при наличии факторов риска МЛУ или если более 10% изолятов в отделении устойчивы к препарату в монотерапии, или если локальный мониторинг не ведется

Нозокомиальная пневмония, не связанная с проведением ИВЛ

Эмпирически выбранные АБ должны быть эффективны в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, и других грамотрицательных бактерий

Нет ИВЛ, септического шока и факторов риска MRSA	Нет ИВЛ, септического шока, есть факторы риска MRSA	ИВЛ и/или септический шок, прием внутривенных АБ за 90 дней
Пиперациллин/тазобактам или Цефепим или Левифлоксацин или Имипенем, меропенем	Пиперациллин/тазобактам или Цефепим, цефтазидим или Левифлоксацин, ципрофлоксацин или Имипенем, меропенем или Азтреонам + Ванкомицин или Линезолид	2 антисинегнойных препарата Пиперациллин/тазобактам или Цефепим, цефтазидим или Левифлоксацин, ципрофлоксацин или Имипенем, меропенем или Азтреонам или Амикацин, гентамицин, тобрамицин + ¹ Ванкомицин или Линезолид

Рисунок 7 – Выбор антибиотика у пациента с нозокомиальной пневмонией, не связанной с проведением ИВЛ, согласно американским рекомендациям

Примечание: 1 – если ванкомицин или линезолид не был назначен, антисинегнойный препарат также должен обладать и антистафилакокковой активностью: пиперациллин/тазобактам, цефепим, левифлоксацин, имипенем, меропенем

Обсуждаемые рекомендации вышли в 2016 году, и так как с каждым годом антибиотикорезистентность нарастает, для дальнейшего анализа следует использовать более современные документы. В частности разработаны и ежегодно обновляются российские методические рекомендации Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [7] и рекомендации Американского общества по инфекционным заболеваниям «Руководство по лечению инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, устойчивыми к антимикробным препаратам» [77]. Сравнительная характеристика вариантов АМТ, в зависимости от выявленного возбудителя, обладающего МЛУ, по данным перечисленных выше рекомендаций, представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Алгоритмы лечения инфекций, вызванных микроорганизмами с МЛУ согласно российским и американским рекомендациям

Рекомендации IDSA, 2023 [77]	Рекомендации Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, 2022 [7]
MRSA	
-	Ванкомицин, тейкопланин, линезолид, цефтаролина фосамил, даптомицин, телаванцин, тедизолид, тигециклин
Пенициллинорезистентные пневмококки	
-	Цефтаролина фосамил, линезолид, моксифлоксацин, ванкомицин, тейкопланин
<i>K. pneumoniae</i>, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия	
Меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем предпочтительны для инфекций вне мочевых путей	Базовые препараты: Эртапенем, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, биапенем, тигециклин, цефепим/сульбактам Для комбинации с базовыми препаратами: Амикацин, гентамицин, фосфомицин
Карбапенеморезистентные штаммы энтеробактерий	
Имипенем/циластатин, меропенем – при резистентности к эртапенему, отсутствию продукции карбапенемаз Цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам*, имипенем/циластатин/ретебактам* – при отсутствии карбапенемаз или невозможности тестирования для инфекций вне мочевых путей Цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам*, имипенем/циластатин/ретебактам*, цефидерокол* - при продукции карбапенемазы KPC Цефтазидим/авибактам в комбинации с азтреонамом, цефидерокол* - при продукции карбапенемазы NDM Цефтазидим/авибактам, цефидерокол* - при продукции карбапенемазы OXA-48 Тигециклин и эравациклин* могут быть использованы при невозможности	Базовые препараты: Цефтазидим/авибактам – для продуцентов карбапенемаз типов KPC и/или OXA-48, при наличии металло-β-лактамаз комбинация с азтреонамом Тигециклин – только в комбинации Меропенем, дорипенем – при сохранении чувствительности Для комбинации с базовыми препаратами: Азтреонам – с цефтазидимом/авибактамом Полимиксин В – не комбинировать с аминогликозидами, колистиметатом натрия из-за нефротоксичности Колистиметат натрия – не комбинировать с аминогликозидами, полимиксином В из-за нефротоксичности Амикацин, гентамицин – не комбинировать с полимиксином В,

Продолжение Таблицы 6

<p>использовать β-лактамы антибиотики</p> <p>Полимиксин В и колистин не рекомендованы к использованию</p> <p>Комбинированная терапия β- лактамов антибиотиков с аминогликозидами, фторхинолонами, тигециклином и полимиксином не рекомендована</p>	<p>колистиметатом натрия из-за нефротоксичности</p> <p>Фосфомицин</p>
<p>Карбапенеморезистентные штаммы <i>P. aeruginosa</i></p>	
<p>Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, имипенем/циластатин/ретебактам*, цефидерокол* предпочтительны для инфекций вне мочевых путей</p> <p>Цефидерокол* предпочтителен при продукции металло- β-лактамаз</p>	<p>Базовые препараты: Цефтолозан/тазобактам – при отсутствии продукции карбапенемаз</p> <p>Цефтазидим/авибактам</p> <p>Азтреонам – при продукции металло- β- лактамаз</p> <p>Полимиксин В – не комбинировать с аминогликозидами, колистиметатом натрия из-за нефротоксичности</p> <p>Колистиметат натрия – не комбинировать с аминогликозидами, полимиксином В из-за нефротоксичности</p> <p>Для комбинации с базовыми препаратами: Фосфомицин</p> <p>Меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин – при сохранении чувствительности</p> <p>Амикацин</p>
<p>Карбапенеморезистентные штаммы штаммы <i>Acinetobacter spp.</i></p>	
<p>Высокие дозы ампициллина/сульбактама</p> <p>Полимиксин В</p> <p>Миноциклин</p> <p>Тигециклин</p> <p>Цефидерокол*</p> <p>Обязательна комбинированная терапия</p>	<p>Базовые препараты: Полимиксин В – не комбинировать с аминогликозидами, колистиметатом натрия из-за нефротоксичности</p> <p>Колистиметат натрия – не комбинировать с аминогликозидами, полимиксином В из-за нефротоксичности</p> <p>Ампицилли/сульбактам – только в составе комбинированной терапии</p> <p>Цефепим/сульбактам – только в составе комбинированной терапии</p>

Продолжение Таблицы 6

	Цефоперазон/сульбактам – только в составе комбинированной терапии Для комбинации с базовыми препаратами: Тигециклин Ко-тримоксазол Меропенем, дорипенем – при сохранении чувствительности Амикацин
<i>Stenotrophomonas (S.) maltophilia</i>	
Комбинация двух препаратов из: Ко-тримоксазол Миноциклин/тигециклин Цефидерокл* Левофлоксацин или Комбинация цефтазидима/авибактама и азтреонама	Ко-тримоксазол – при тяжелых инфекциях в комбинации с тигециклином или левофлоксацином Тигециклин – при тяжелых инфекциях в комбинации с ко-тримоксазолом или левофлоксацином Левофлоксацин – при тяжелых инфекциях в комбинации с тигециклином или ко-тримоксазолом Цефтазидим/авибактам – только в комбинации с азтреонамом

Примечание: * - препарат не зарегистрирован в России

Представленные подходы к лечению схожи между собой, за исключением того, что некоторые предлагаемые препараты из зарубежных рекомендаций еще не были зарегистрированы в России и недоступны к применению. В частности, из-за доступности более современных препаратов, в американских рекомендациях реже предлагается комбинированная терапия, за исключением лечения инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. и *S. maltophilia*.

1.1.3. Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ

Согласно рекомендациям IDSA/ATS 2016 года антибиотикотерапия пациентам с нозокомиальным трахеобронхитом, связанным с проведением ИВЛ, не показана [82]. Авторы российских рекомендаций не дают однозначного ответа на этот вопрос, однако отмечают, что проведение рутинного микробиологического мониторинга респираторных образцов и определения маркеров воспаления в крови

может позволить проводить соответствующую антибиотикотерапию и предотвращать развитие нозокомиальной пневмонии [18].

Единственное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное применению системных антибактериальных препаратов при нозокомиальном трахеобронхите, связанном с проведением ИВЛ, было проведено в 2008 году. Оно было завершено досрочно в связи с продемонстрированным выраженным снижением летальности: 18% в группе антибиотиков против 47% в группе без [115]. Однако, данное исследование подвергается критике: авторы американских рекомендаций отмечают, что в исследовании не было ослепления и раннее завершение проекта не было обосновано [82].

В наблюдательном исследовании пациентов с нозокомиальным трахеобронхитом, связанным с проведением ИВЛ, и вызванным микроорганизмами с МЛУ, проведение антибиотикотерапии было ассоциировано со снижением числа случаев развития нозокомиальной пневмонии, но не со снижением общей смертности [116]. В другом крупном многоцентровом наблюдательном исследовании антибиотики получали все пациенты с трахеобронхитом, однако, 20% пациентов был назначен не соответствующий рекомендациям и возбудителю препарат, у этих пациентов чаще развивалась пневмония (29% против 8% в группе оптимальной антибиотикотерапии) [108].

Таким образом, небольшое число проведенных исследований показывают потенциальную пользу от назначения антибиотиков пациентам с нозокомиальным трахеобронхитом, связанным с проведением ИВЛ. Однако проведение большего числа крупных рандомизированных исследований необходимо для подтверждения необходимости проведения подобной терапии. Аргументами против использования антибиотиков у пациентов с трахеобронхитом являются увеличение их потребления и рост антибиотикорезистентности, возможные побочные эффекты препаратов [91].

1.2. COVID-19 и вторичные инфекции в ОРИТ

Проблеме изучения распространенности суперинфекций в общей популяции пациентов с COVID-19 посвящены два мета-анализа. Исследование Langford и соавт., проведенное в первые месяцы пандемии, демонстрирует распространенность бактериальных суперинфекций у госпитализированных пациентов в 14,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 9,6-18,9%) [97]. В более позднем исследовании Musuiza и соавт. указывают общую распространенность суперинфекций в 24% (95% ДИ 19%-30%), при этом частота вирусных суперинфекций составила 4% (95% ДИ 0%-10%), бактериальных суперинфекций – 20% (95% ДИ 13%-28%) и грибковых суперинфекций – 8% (95% ДИ 4%-13%). В этом же мета-анализе отдельно была рассчитана распространенность суперинфекций среди пациентов в ОРИТ – 41% (95% ДИ 24%-58%) [112]. При анализе отдельных крупных исследований, посвященных общей распространенности суперинфекций у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, их частота колеблется от 11,9% до 66,3% – Таблица 7. Следует отметить, что при отдельном рассмотрении интубированных пациентов и нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, также отмечается высокая распространенность – от 18,6% до 43% по данным двух крупнейших исследований [133; 162]. По данным мета-анализа Ippolito и соавт. пациенты с COVID-19 имеют больший риск развития нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, чем интубированные пациенты без COVID-19 – отношение шансов (ОШ) 3,24; 95% ДИ 2,2-4,7; $p = 0,015$ [79].

Таблица 7 – Анализ основных исследований по частоте развития суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ

Авторы исследования	Дизайн исследования	Популяция исследования	Частота суперинфекций
Исследования, включающие пациентов ОРИТ, вне зависимости от респираторной поддержки			
De Francesco и соавт. [55]	Ретроспективное одноцентровое исследование	713 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 473 пациентов (66,3%)

Продолжение Таблицы 7

Pourajam и соавт. [127]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование	553 пациента с COVID-19 в ОРИТ	Бактериальные суперинфекции диагностированы у 65 (11,9%) пациентов
Калмансон и соавт.[10]	Ретроспективное одноцентровое исследование	383 пациента с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 181 пациента (47,3%)
Rakiro и соавт. [129]	Ретроспективное одноцентровое исследование	321 пациент с COVID-19 в ОРИТ, из них у 231 получены образцы для посева	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 62 пациентов (27% от пациентов, от которых получены образцы для культурального исследования)
Самои и соавт. [47]	Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование	246 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Суперинфекции диагностированы у 59 пациентов (24%)
Novacescu и соавт. [114]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование без вмешательства	236 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 119 пациентов (50,4%)
Ramos и соавт. [130]	Ретроспективное одноцентровое исследование	213 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 95 пациентов (44,6%), преимущественно нозокомиальные ИНДП (78 пациентов)
Seitz и соавт. [145]	Ретроспективное одноцентровое исследование	117 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 64 пациентов (54,7%), из них нозокомиальная пневмония у 50 (42,7%) пациентов
Yoon и соавт. [168]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование	106 пациентов с COVID-19 в ОРИТ	Бактериальные суперинфекции диагностированы у 32 (30%) пациентов

Продолжение Таблицы 7

Brandi и соавт. [43]	Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование	95 пациентов с COVID-19 в ОРИТ и признаками ОРДС	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 63 пациентов (66,3%), при этом у 52 (54,7%) нозокомиальная пневмония и у 43 (45,3%) бактериемия
Signorini и соавт. [147]	Ретроспективный анализ проспективно собранных данных	92 пациента с COVID-19 в ОРИТ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 53 пациентов (57,6%)
Исследования, включающие пациентов на ИВЛ			
Reyes и соавт. [133]	Ретроспективный анализ двух проспективных когорт	3287 пациентов с COVID-19 и ИВЛ	ИНДП, связанные с проведением ИВЛ, диагностированы у 948 (28,8%) пациентов, из них у 18,6% - пневмония, у 10,3% - трахеобронхит
Wicky и соавт. [162]	Проспективное многоцентровое когортное исследование	1424 пациента с COVID-19 в ОРИТ, из них 540 проводилась ИВЛ более 48 часов	Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ, развилась у 231 пациента (16% всех пациентов с COVID-19 в ОРИТ, 43% интубированных)
Meawed и соавт. [110]	Поперечное одноцентровое исследование	197 пациентов с COVID-19 и ИВЛ	Во всех респираторных образцах 197/197 (100%) были выявлены бактериальные возбудители, в то время как грибковые возбудители были обнаружены в 134/197 (68%) образцов
Søvik и соавт. [149]	Ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование	155 пациентов с COVID-19 на ИВЛ	Грибковые/ бактериальные суперинфекции диагностированы у 67 пациентов (43%), преобладала нозокомиальная пневмония (78%)

Продолжение Таблицы 7

Рараоура и соавт. [119]	Ретроспективное одноцентровое исследование	74 пациентов с COVID-19 и ИВЛ	Грибковые/ бактериальные респираторные суперинфекции диагностированы у 33 пациентов (45%)
-------------------------	--	-------------------------------	---

Спектр возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ схож по своему составу с возбудителями нозокомиальных инфекций в допандемийный период. Как видно из основных исследований, ключевыми возбудителями выступают грамотрицательные микроорганизмы, главным образом *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. maltophilia* – Таблица 8. Среди грамположительных возбудителей значимую роль играет *S. aureus*.

Таблица 8 – Анализ основных исследований по составу возбудителей суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ

Авторы исследования	Дизайн исследования	Популяция исследования	Состав возбудителей
Reyes и соавт. [133]	Ретроспективный анализ двух проспективных когорт	3287 пациентов с COVID-19 и ИВЛ	Наиболее часто выделяли <i>P. aeruginosa</i> (21.2%), <i>K. pneumoniae</i> (19.1%) и <i>S. aureus</i> (15.5%)
Wicky и соавт. [162]	Проспективное многоцентровое когортное исследование	1424 пациента с COVID-19 в ОРИТ, из них 540 проводилась ИВЛ более 48 часов	Среди возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, преобладали энтеробактерии (49,8%), <i>P. aeruginosa</i> (24,8%), и <i>S. aureus</i> (22%)
Pourajam и соавт. [127]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование	553 пациента с COVID-19 в ОРИТ	Среди бактериальных возбудителей респираторных суперинфекций наиболее часто встречались <i>K. pneumoniae</i> и <i>A. baumannii</i>
Rakiro и соавт. [129]	Ретроспективное одноцентровое исследование	321 пациент с COVID-19 в ОРИТ, из них у 231 получены образцы для посева	В респираторных образцах пациентов среди бактериальных возбудителей чаще выявляли <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , и <i>Escherichia (E.) coli</i>

Продолжение Таблицы 8

Novacescu и соавт. [114]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование без вмешательства	236 пациентов с COVID-19 ОРИТ	В ТА пациентов среди бактериальных возбудителей чаще выявляли <i>A. baumannii</i> и <i>S. aureus</i>
Meawed и соавт. [110]	Поперечное одноцентровое исследование	197 пациентов с COVID-19 ИВЛ	Наиболее часто выделяемыми бактериями были панрезистентная <i>K. pneumoniae</i> (41,1%) и <i>A. baumannii</i> с МЛУ (27,4%).
Yoon и соавт. [168]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование	106 пациентов с COVID-19 ОРИТ	Среди бактериальных возбудителей респираторных суперинфекций наиболее часто встречались <i>K. pneumoniae</i> и <i>Klebsiella (K.) aerogenes</i>
Brandi и соавт. [43]	Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование	95 пациентов с COVID-19 в ОРИТ и признаками ОРДС	Среди бактериальных возбудителей респираторных суперинфекций наиболее часто встречались <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , и <i>S. aureus</i>
Signorini и соавт. [147]	Ретроспективный анализ проспективно собранных данных	92 пациента с COVID-19 в ОРИТ	Среди возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, преобладали <i>P. aeruginosa</i> (34,7%), и <i>S. maltophilia</i> (18,7%)
Paparoopa и соавт. [119]	Ретроспективное одноцентровое исследование	74 пациентов с COVID-19 и ИВЛ	Наиболее часто встречались <i>K. aerogenes</i> в ранний период после интубации, <i>K. pneumoniae</i> и <i>P. aeruginosa</i> позднее

Трудность диагностики нозокомиальной пневмонии у пациентов с COVID-19 обусловлена предшествующим наличием легочной инфильтрации (объем которой может увеличиваться, а характер меняться вне зависимости от развития суперинфекции, в рамках естественного течения COVID-19). Наличие консолидации легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) часто наблюдается у пациентов исключительно с инфекцией COVID-19 в рамках ее течения [164]. Однако, Brandi и соавт. сообщают,

что наличие респираторных суперинфекций было ассоциировано с наличием консолидаций у пациентов с COVID-19 [43]. Также диагностика осложнена в вопросе оценки изменения биомаркеров воспаления – с одной стороны, их уровень может быть повышен и повышаться далее в рамках развития коронавирусной инфекции, а с другой, иммуносупрессивная терапия, применяемая в ведении таких пациентов, может также влиять на уровни биомаркеров [90].

В связи с описанными трудностями диагностики суперинфекций при COVID-19 особую важность приобретают исследования факторов риска их развития, знание которых может быть полезно как с целью возможной коррекции этих факторов, так и для отбора и более внимательного обследования наиболее уязвимых групп пациентов. Среди выявленных факторов риска следует отметить пожилой возраст [10], мужской пол [119], число сопутствующих заболеваний [133], ожирение [55; 119], сердечно-сосудистые заболевания [10; 145], наличие хронической болезни почек (ХБП) [10] и острого повреждения почек (ОПП) [133], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [119], опухоли системы крови [47], аутоиммунные заболевания [149], сахарный диабет [119; 145], более высокий балл по шкале SAPS-II [47; 168], тромбоцитопению [168], общую длительность госпитализации, пребывания в ОРИТ [55; 149] и проведения ИВЛ [55; 133], а также сам факт проведения ИВЛ [47], число дней с постановки центрального венозного катетера [114], назначение ГКС [114; 130; 149], тоцилизумаба [130] и антибиотиков широкого спектра действия [130]. Более подробно крупнейшие исследования, посвященные изучению факторов риска развития суперинфекций (и, в частности, нозокомиальной пневмонии) у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Анализ основных исследований по факторам риска развития суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ

Авторы исследования	Дизайн исследования	Популяция исследования	Выявленные факторы риска
Reyes и соавт. [133]	Ретроспективный анализ двух проспективных когорт	3287 пациентов с COVID-19 и ИВЛ, из них ИНДП, связанные с проведением ИВЛ, диагностированы у 948 (28,8%) пациентов	Длительность ИВЛ, ОПП в ходе госпитализации, число сопутствующих заболеваний
De Francesco и соавт. [55]	Ретроспективное одноцентровое исследование	713 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, из них грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 473 пациентов (66,3%)	Большой индекс массы тела (на 3% за 1 пункт), длительность пребывания в ОРИТ (на 11% за каждый день) и длительность проведения ИВЛ (в 2,7 раза за каждый день) повышали риск развития суперинфекций
Калмансон и соавт.[10]	Ретроспективное одноцентровое исследование	383 пациента с COVID-19 в ОРИТ, из них грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 181 пациента (47,3%)	Возраст более 65 лет (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,03-1,06), сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ОШ 3,82; 95% ДИ 2,02-7,19), хроническая болезнь почек, в том числе требующая заместительной почечной терапии (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,33-3,02), терапия ГКС (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,02-2,69)

Продолжение Таблицы 9.

Samou и соавт. [47]	Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование	246 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, из них, суперинфекции диагностированы у 59 пациентов (24%)	Гемобластозы (отношение рисков (ОР) 2,47; 95% ДИ 1,11-5,47), проведение ИВЛ (ОР 3,74; 95% ДИ 1,92-7,26) и более высокий балл по шкале SAPS-II при поступлении (ОР 1,03; 95% ДИ 1,01-1,06), но не прием дексаметазона и тоцилизумаба были факторами риска суперинфекций
Novacescu и соавт. [114]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование без вмешательства	236 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 119 пациентов (50,4%)	Число дней, прошедших с постановки центрального венозного катетера (ОР 1,13; 95% ДИ 1,07-1,20) и предшествующее назначение ГКС (ОР 2,80; 95% ДИ 1,33-5,93)
Ramos и соавт. [130]	Ретроспективное одноцентровое исследование	213 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, из них грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 95 пациентов (44,6%)	Использование ГКС (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,4-16,9), тоцилизумаба (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1-5,9) и антибиотиков широкого спектра действия в течение первых 7 дней после поступления (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2-5,1)
Søvik и соавт. [149]	Ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование	155 пациентов с COVID-19 и ИВЛ, из них грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 67 пациентов (43%)	Применение дексаметазона (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,80-7,61), ранее существовавшее аутоиммунное заболевание (ОШ 3,82; 95% ДИ 1,13-12,9) и продолжительность пребывания в ОРИТ (ОШ 1,05 за каждый день).

Продолжение Таблицы 9

Seitz и соавт. [145]	Ретроспективное одноцентровое исследование	117 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, из них грибковые/бактериальные суперинфекции диагностированы у 64 пациентов (54,7%)	Сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность, но не иммуносупрессивная терапия не была фактором риска
Yoon и соавт. [168]	Ретроспективное одноцентровое когортное исследование	106 пациентов с COVID-19 в ОРИТ, из них бактериальные суперинфекции диагностированы у 32 (30%) пациентов	Более высокий показатель SAPS II (ОШ 2,697; 95% ДИ, 1,086-6,695) и тромбоцитопения (ОШ 3,318; 95% ДИ, 1,355-8,123)
Рарагоура и соавт. [119]	Ретроспективное одноцентровое исследование	74 пациентов с COVID-19 и ИВЛ, из них грибковые/бактериальные респираторные суперинфекции диагностированы у 33 пациентов (45%)	Мужской пол, ожирение, ХОБЛ и сахарный диабет были ассоциированы с развитием респираторных суперинфекций

С учетом высокой общей летальности у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, по данным исследований получены различные данные о влиянии развития суперинфекций на эту летальность. В исследовании Søvik и соавт. 90-дневная летальность среди интубированных пациентов с COVID-19 не отличалась в зависимости от наличия суперинфекций [149]. Ramos и соавт. также отмечают, что наличие суперинфекций достоверно ассоциировано с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ, но не общей летальности [130]. По данным Yoon и соавт. наличие суперинфекций было ассоциировано с большей длительностью ИВЛ, пребывания в ОРИТ и госпитализации в целом [168]. Однако, в исследовании Rakiro и соавт. риск летального исхода у пациентов с суперинфекцией возрастал в 2,4 раза [129]. Pourajam и соавт. сообщают, что

летальность у пациентов с COVID-19 и бактериальной суперинфекцией составила 83%, в то время как общая летальность у пациентов с COVID-19 в ОРИТ в данном исследовании составила 38,1% [127]. При сравнении пациентов с суперинфекциями и без, в работе De Francesco и соавт. летальность также оказалась значимо выше в группе суперинфекций (45,8% против 26,2%) [55]. По данным Signorini и соавт. наличие бактериальной суперинфекции (ОШ 10,53; 95%, ДИ 2,31-63,42; $p = 0,005$) независимо ассоциировалось развитием летального исхода в течение 28 дней в ОРИТ [147]. В исследовании Reyes и соавт. развитие нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, было ассоциировано с возрастанием летальности, а развитие нозокомиального трахеобронхита, связанного с проведением ИВЛ – нет [133]. Таким образом значительная часть исследований подтверждают влияние суперинфекций на увеличение летальности при COVID-19 в ОРИТ.

Вторым по частоте развития вариантом суперинфекции, после нозокомиальной пневмонии, являются инфекции кровотока. В мета-анализе Ippolito и соавт. распространенность инфекций кровотока составила 7,3% среди госпитализированных пациентов с COVID-19. В ОРИТ частота инфекций кровотока была ожидаемо выше – 29,6% [78]. Множество исследователей продемонстрировали значимую связь развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 с увеличением летальности [33; 40; 41; 67; 109; 131; 155].

Отдельно следует обсудить проблему развития грибковых суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Основными жизнеугрожающими состояниями, связанными с грибковой инфекцией при COVID-19, являются инвазивный аспергиллез, мукормикоз и инвазивный кандидоз [72].

По данным многоцентрового европейского исследования Prattes и соавт. инвазивный аспергиллез встречается у 10,7% интубированных пациентов с COVID-19 [128]. Основные возбудители инвазивного аспергиллеза – грибы, относящиеся к роду Аспергилл, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus flavus* [14]. Локализация инфекции – легкие, и диагностика по данным КТ ОГК у пациентов с COVID-19 затруднена, в особенности при длительном течении

коронавирусной инфекции, когда атипичная рентгенологическая картина может трактоваться как в рамках течения собственно COVID-19, также как следствие бактериальных осложнений или же как развитие инвазивного аспергиллеза [87]. Тем не менее, такие признаки как множественные легочные узелки или образование полостей в легких являются достаточно специфичными, чтобы рекомендовать обследование с целью исключения аспергиллеза [103]. Для постановки диагноза требуется лабораторное подтверждение: предпочтительно проведение бронхоскопии с получением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), определением в нем галактоманнана, микроскопия с окраской калькофлюором белым и культуральное исследование на среде Сабуро [14]. Галактоманнан — это полисахарид стенки *Aspergillus* spp. [9]. Согласно консенсусу Европейской конфедерации медицинской микологии и Международного общества микологии человека и животных первой линией терапии инвазивного аспергиллеза у пациентов с COVID-19 выступают вориконазол или изавуконазол, при невозможности их применения могут быть использованы липосомальный амфотерицин В, позаконазол или эхинокандины в качестве второй линии [87].

В индийской популяции, где проблема мукомикоза стоит особенно остро, распространенность данного осложнения оценивается в 0,27% от всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [121]. По данным европейских исследований частота мукомикоза составляет 1-2% от интубированных пациентов с COVID-19 [73]. В России первое описание случая мукомикоза опубликовано в 2021 году [26]. В проспективном исследовании Хостелиди и соавт. показано, что факторами риска мукомикоза у пациентов с COVID-19 выступили сахарный диабет, избыточная масса тела и длительное использование высоких доз ГКС [27], что соответствует мировым данным [138]. По локализации наиболее распространены риноорбитальный мукомикоз и церебральный риноорбитальный мукомикоз, особенно в Индии и Пакистане [121]. В развитых странах чаще встречается первично легочный и диссеминированный мукомикоз [73]. Возбудителями преимущественно являются представители *Rhizopus* spp. отряда

Mucorales [16]. Терапия мукормикоза включает в себя хирургическое лечение и антимикотики, первой линией выступает амфотерицин В [138].

Segrelles-Calvo и соавт. сообщают о частоте инвазивного кандидоза среди пациентов с COVID-19 в ОРИТ в 14,4% [144]. Наиболее распространенные возбудители – *Candida albicans* и *Candida auris* [38]. Для терапии инвазивного кандидоза в качестве первой линии рекомендуют каспофунгин или микафунгин, в качестве второй линии липосомальный амфотерицин В [143].

1.3. Практика назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19

В первый год пандемии COVID-19 широкое использование антибактериальных препаратов для лечения пациентов было обусловлено двумя основными факторами. Во-первых, широкое применение получил азитромицин, в монотерапии и в сочетании с гидроксихлорохином, в качестве предполагаемой этиотропной терапии. Использование его объясняли тем, что помимо собственно бактериостатического действия, ранее у данного препарата были обнаружены иммуномодулирующий, противовоспалительный и противовирусный эффекты [101; 111; 169]. Вторым фактором было опасение о наличии бактериальных ко-инфекций у значительной части пациентов с COVID-19, на основании сравнения этой инфекции с вирусом гриппа, для которого подобные ко-инфекции достаточно распространены и связаны с ухудшением прогноза [60; 85; 135].

В последствие были проведены исследования, в том числе рандомизированные контролируемые, посвященные эффективности использования азитромицина для лечения COVID-19. Основные выводы мета-анализов данных исследований представлены в Таблице 10. Во всех опубликованных мета-анализах было показано, что использование азитромицина значимо не влияло на летальность, использование ИВЛ и продолжительность госпитализации [39; 61; 83]. Fiolet и соавт., в свою очередь, зафиксировали

повышение летальности при использовании комбинированной терапии гидроксихлорохином и азитромицином [61].

Таблица 10 – Мета-анализы, посвященные эффективности азитромицина в терапии COVID-19

Авторы и сроки исследования	Число исследований и популяция	Основные выводы
Fiolet и соавт. [61] До июля 2020	18 исследований, 11932 пациентов	Использование гидроксихлорохина не было значимо связано с повышением летальности. Использование гидроксихлорохина с азитромицином ассоциировалось с повышенной летальностью (ОР = 1,27; 95% ДИ 1,04–1,54).
Kamel и соавт. [83] До апреля 2021	7 исследований, 8822 пациентов	Число летальных исходов составило 657/3100 (21,2%) и 1244/5654 (22%) в группе азитромицина и стандартной терапии, соответственно. Использование азитромицина не было связано с изменением летальности, потребности в ИВЛ и продолжительности госпитализации.
Ayerbe и соавт. [39] До июля 2021	16 исследований, 22984 пациентов	Мета-анализ не показал различий в летальности для терапии, включавшей азитромицин и нет, в наблюдательных исследованиях (ОШ: 0,90; 95% ДИ 0,66–1,24), в рандомизированных контролируемых исследованиях (ОШ: 0,97; 95% ДИ 0,87–1,08), а также когда оба типа исследований были объединены (ОШ: 0,95; 95% ДИ 0,79–1,13).

Практике назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19 посвящено несколько мета-анализов. Их основные выводы представлены в Таблице 11. Исследователи сообщают, что частота назначения антибактериальных препаратов госпитализированным пациентам с COVID-19 составила 61,8-74,6% [36; 84; 95]. Также представляет интерес тот факт, что назначение антибиотиков было выше в странах с низким и средним уровнем дохода, по сравнению со странами с высоким [84]. Следует отметить, что перечисленные мета-анализы включают преимущественно исследования, проведенные в 2020 году, и не

отражают последующее снижение применения антибактериальных препаратов в связи с отказом от использования азитромицина и накоплением данных о низкой частоте ко-инфекций у пациентов с COVID-19.

Таблица 11 – Мета-анализы, посвященные практике назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19

Авторы и сроки исследования	Число исследований и популяция	Основные выводы
Langford и соавт. [95] До июня 2020	154 исследования, 30623 пациента	Распространенность назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с COVID-19 составила 74,6% (95% ДИ 68,3-80,0%). Частота назначения антибиотиков было выше с увеличением возраста пациентов (ОШ 1,45 на 10-летнее увеличение, 95% ДИ 1,18-1,77) и выше с увеличением доли пациентов, нуждающихся в ИВЛ (ОШ 1,33 на 10% увеличение, 95% ДИ 1,15-1,54)
Alshaikh и соавт. [36] Январь 2020 – июнь 2021	22 исследования, 76176 пациентов	Доля назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с COVID-19 составила 61,77% (95% ДИ 50,95-70,90)
Khan и соавт. [84] До июля 2021	43 исследования, 33 исследования из стран с высоким уровнем дохода, 6 из стран с уровнем дохода выше среднего и 4 из стран с уровнем дохода ниже среднего.	Мета-анализ выявил общее высокое потребление антибиотиков на уровне 68% (95% ДИ 60-75%). Анализ подгрупп показал более низкое потребление в странах с высоким уровнем дохода (58%, 95% ДИ 48-67%) по сравнению со странами с низким и средним уровнем дохода (89%, 95% ДИ 82-94%).

Fukushige и соавт. отмечают разнонаправленные тренды в антибиотикопотреблении в ходе пандемии COVID-19. С одной стороны, в амбулаторной практике отмечается снижение использования антибиотиков. Это можно объяснить следующими тенденциями: введение карантинных мероприятий снизило число контактов между людьми, и как следствие, частоту всех респираторных заболеваний; возрастание популярности санитарных мер (ношение масок, мытье рук) среди населения; снижение обращений к врачу при легком

недомогании из-за страха инфицирования SARS-CoV-2. В работе стационаров же авторы выделяют как исследования, указывающие на рост назначения антибиотиков, так и напротив, на снижение [64]. Отдельные исследования показывают следующую динамику: рост антибиотикопотребления в 2020 году и нормализация и снижение в 2021 году. Основные исследования, посвященные антибиотикопотреблению в пандемию COVID-19 представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Исследования, посвященные изменению антибиотикопотребления в ходе пандемии COVID-19

Авторы и сроки исследования	Место и популяция исследования	Основные выводы
Perrella и соавт. [125] 2019 – 2021 годы	Италия, национальная база данных, данные стационаров	Потребление антибиотиков в стационарах увеличилось на 19,3% в 2020 г. по сравнению с 2019 г. Наблюдалось увеличение использования азитромицина и карбапенемов при стабильном потреблении цефалоспоринов третьего поколения. Использование антибиотиков во втором полугодии 2020 года по сравнению с тем же периодом 2019 года показало явное снижение (-8,5%). В первом полугодии 2021 года по сравнению с тем же периодом 2020 года произошло сильное снижение (-31,4%) потребления антибиотиков.
Hussein и соавт. [76] 2019 – 2020 годы	Египет, университетская больница	Общее потребление антибиотиков в 2020 увеличилось на 16,3% по сравнению с потреблением в 2019 г. Произошло снижение потребления цефалоспоринов четвертого поколения (-30%), цефалоспоринов третьего поколения (-29%) и защищенных пенициллинов (-23%). Возросло потребление линезолида (+374%), ванкомицина (+67%) и карбапенем (+7%). Использование антибиотиков группы Access сократилось на 17%, в то время как группы Watch и Reserve увеличилось на 3% и 374%, соответственно.
Friedli и соавт. [63] Январь 2018 – Июнь 2021	Швейцария, данные больниц 56	В первый год пандемии общее потребление антибиотиков в стационаре оставалось стабильным (+1,7%) с небольшим увеличением в ОРИТ (+4,2%). Увеличение потребления антибиотиков широкого спектра действия составило +12,3% в целом и 17,3% в ОРИТ.

Продолжение Таблицы 12

Foxlee и соавт. [62] Январь 2018 – Декабрь 2021	Вануату, национальная база данных, данные амбулаторий и стационаров	В ходе пандемии COVID-19 произошло снижение среднего месячного потребления антибиотиков как в стационарных, так и в амбулаторных условиях примерно на 5% и 16% соответственно, после чего последовал ежемесячный рост примерно на 1% до конца исследования. К середине 2021 года потребление вернулось к допандемийному уровню.
Aldeyab и соавт. [34] Январь 2015 – Декабрь 2021	Северная Ирландия, региональная база данных, данные амбулаторий и стационаров	В условиях стационаров среднее общее потребление антибиотиков во время пандемии не изменилось. Увеличилось использование цефалоспоринов второго поколения, цефалоспоринов третьего поколения, амоксициллина/клавулановой кислоты и левофлоксацина, произошло снижение использования антибиотиков группы Access и увеличение использования антибиотиков группы Watch. В амбулаторной практике среднее общее потребление антибиотиков во время пандемии достоверно снизилось ($p=0,0071$). Наблюдалось увеличение доли использования антибиотиков группы Reserve.
Knight и соавт. [86] 2015 – 2020 годы	Канада, национальная база данных, амбулаторные данные	С поправкой на сезонность уровень антибиотикопотребления снизился на 26,5% в ходе пандемии.
Yang и соавт. [163] 2018 – 2020 годы	Китай, база данных 31 провинции, данные амбулаторий и стационаров	Общее потребление антибиотиков снизилось в 2020 году по сравнению с 2018-2019, однако доля антибиотиков, назначаемых в стационаре, и доля инъекционных форм антибиотиков возросли.
Nymand и соавт. [117] 2019 – 2020 годы	Дания, региональная база данных, амбулаторные данные	Уровень антибиотикопотребления снизился на 18,5% в ходе пандемии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

2.1.1. Процесс включения пациентов

В проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование были включены пациенты, госпитализированные или переведенные в ОРИТ №9 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» с 30.11.2021 по 11.02.2022.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Подтвержденная COVID-19 по результатам определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в респираторном образце.
3. Наличие госпитализации/перевода в ОРИТ, обусловленных прогрессированием COVID-19, а не иными причинами.
4. Наличие доступного образца свободно отделяемой мокроты, или ТА, или БАЛ.

Критерии исключения из исследования:

1. Установленные ранее интерстициальные заболевания легких.
2. Инфекция вирусом иммунодефицита человека или другой известный иммунодефицит.

2.1.2. Обследование пациентов

2.1.2.1. Состав процедур исследования

В ходе исследования проводились следующие процедуры:

1. Сбор анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах заболевания, физикальное обследование, пульсоксиметрия.
2. Рутинные лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, маркеры воспаления)
3. Микробиологические исследования:

На 0-2, 3-6 и далее 7 дня пребывания в ОРИТ у пациентов, соответствующих критериям включения, собирался респираторный образец для микробиологического исследования:

- образец свободно отделяемой мокроты или ТА или БАЛ (пациенты, находящиеся на ИВЛ) для бактериологического исследования и исследования методом ПЦР

Дополнительно у части пациентов проводилось следующее обследование:

- два образца венозной крови из разных периферических вен для бактериологического исследования в день взятия первого респираторного образца и далее в случае прогрессирования заболевания, необходимости увеличения респираторной поддержки

- БАЛ или ТА на галактоманнан (пациенты, находящиеся на ИВЛ)

2.1.2.2. Идентификация микроорганизмов

Культивирование и идентификация микроорганизмов в мокроте, ТА и БАЛ проводилось в соответствии со стандартными методами и процедурами. Качество мокроты оценивалось согласно стандартным критериям [66].

Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев клинического материала на селективные и дифференциально-

диагностические среды. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами и с использованием автоматического анализатора BD Phoenix™ M50; определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01 [20]. Список антибактериальных препаратов, чувствительность к которым определяли у микроорганизмов, представлен в Таблице 13. Выделенные микроорганизмы считались потенциально значимыми, если для мокроты их количество было $\geq 10^5$ КОЕ/мл, для ТА – $\geq 10^4$ КОЕ/мл, для БАЛ – $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Таблица 13 – Список антибактериальных препаратов, чувствительность к которым определяли у микроорганизмов

Микроорганизм	Препараты
<i>A. baumannii</i>	Амикацин, ампициллин/сульбактам, имипенем, меропенем, тигециклин, цефепим, цефтазидим, ципрофлоксацин,
<i>Enterococcus (E.) faecalis</i>	Ампициллин, ванкомицин, линезолид, тигециклин, ципрофлоксацин
<i>E. faecium</i>	Ампициллин, ванкомицин, гентамицин, левофлоксацин, линезолид, тигециклин, ципрофлоксацин
<i>E. coli</i>	Азтреонам, амикацин, ампициллин/сульбактам, дорипенем, имипенем, ко-тримоксазол, меропенем, моксифлоксацин, тигециклин, фосфомицин, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, эртапенем
<i>K. pneumoniae</i>	Азтреонам, амикацин, ампициллин/сульбактам, имипенем, ко-тримоксазол, меропенем, моксифлоксацин, тигециклин, фосфомицин, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, эртапенем
<i>Proteus (P.) mirabilis</i>	Азтреонам, амикацин, ампициллин/сульбактам, имипенем, ко-тримоксазол, меропенем, моксифлоксацин, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, эртапенем
<i>S. aureus</i>	Ванкомицин, гентамицин, линезолид, моксифлоксацин, рифампицин, тетрациклин, тигециклин, цефокситин, эритромицин
<i>Staphylococcus (S.) epidermidis</i>	Ванкомицин, гентамицин, линезолид, моксифлоксацин, рифампицин, тетрациклин, тигециклин, цефокситин, эритромицин
<i>S. maltophilia</i>	Амикацин, ко-тримоксазол
<i>Streptococcus (S.) mitis</i>	Ванкомицин, гентамицин, клиндамицин, линезолид, моксифлоксацин, пенициллин, тигециклин

Также для части образцов проводилась ПЦР с целью выявления распространенных бактериальных патогенов и маркеров антибиотикорезистентности. Выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *K. pneumoniae*, ДНК *A. baumannii*, ДНК *P. aeruginosa*, ДНК *E. coli*, ДНК *S. aureus* и гена маркера метициллин-резистентных стафилококков *mecA* в образцах биоматериала проводили методом Real-time PCR с использованием наборов реагентов AmpliTest® *K.p./A.b./P.a./E.c.* (RUO) и AmpliSens® MRSA-screen-titre FRT (IVD). ДНК *S. maltophilia* определяли с помощью "AmpliTest® SM" (RUO). Идентификацию генов карбапенемаз групп NDM, OXA-48-подобных и KPC проводили с помощью наборов AmpliSens® MDR MBL-FRT и AmpliSens® MDR KPC/OXA-48-FRT (IVD).

Первый полученный от каждого пациента образец был также протестирован на РНК/ДНК респираторных вирусов (вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирус человека, метапневмовирус человека, коронавирусы человека (229Е, HKUI, 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 ПЦР AmpliSens® Influenza virus A /B-FRT PCR kit (IVD), AmpliSens® ARVI-screen-FRT PCR kit (IVD), «AmpliSens® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae*-FRT PCR kit» (IVD) и «AmpliSens® Pneumo-quantum- FRT PCR kit» (IVD) для выявления потенциальных случаев ко-инфекции.

Экстракцию ДНК из биоматериала проводили с использованием набора реагентов "AmpliTest® RIBO-prep". Результат ПЦР считали положительным, если количество бактериальной ДНК составляла $\geq 10^4$ экв. генома на мл.

Образцы крови мониторировали с помощью автоматизированной системы посева крови (ВАСТЕС FX; Vecton Dickinson, США), а в случае положительного результата флаконы культивировали на агаре с овечьей кровью (OXOID, Великобритания) и агаре UriSelect (Bio-Rad, Франция) и инкубировали в течение

24 – 48 часов при 35°C. Для идентификации выделенных микроорганизмов использовали автоматизированную систему Phoenix 100 (Becton Dickinson, США).

Также с помощью иммуноферментного анализа (набор реагентов Platelia Aspergillus Ag, ООО «Био-Рад Лаборатории», Россия) у некоторых пациентов (при наличии БАЛ или не менее двух ТА) был определен галактоманнан в респираторных образцах. Положительными считались образцы с индексом оптической плотности более 0,7.

Культуральные исследования проводились в ходе госпитализации пациента, ПЦР и определение галактоманнана в замороженных образцах после завершения госпитализации у всех пациентов одномоментно.

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

2.1.2.3. Клинический анализ крови

Клинический анализ крови был выполнен с помощью гематологического анализатора (Advia 2120i, Siemens, Германия). Референсные значения (показатели, принятые лабораторией): гемоглобин – женщины 120-140 г/л, мужчины 130-160 г/л, лейкоциты – $4-9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – $180-320 \times 10^9$ /л лимфоциты – $1,26-3,20 \times 10^9$ /л.

2.1.2.4. Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови был выполнен с помощью биохимического анализатора (BS-800M, Mindray, Китай). Референсные значения (показатели, принятые лабораторией): С-реактивный белок – 0-5 мг/л, креатинин, 53-106 $\mu\text{моль/л}$, мочевины – 2,5-7,4 ммоль/л, альбумин – 34-50 г/л, глюкоза – 3,5-6,1 ммоль/л, общий белок – 64-82 г/л, общий билирубин – 3,0-20,5 $\mu\text{моль/л}$.

2.1.2.5. Коагулограмма

Определение Д-димера было выполнено с помощью анализатора-коагулометра (Destiny Max, Tcoag Ireland Limited, Ирландия). Референсные значения (показатели, принятые лабораторией): Д-димер – 0-250 нг/мл.

2.1.2.6. Определение прокальцитонина

Определение прокальцитонина было выполнено полуколичественным методом с помощью экспресс-тестов для определения в образцах сыворотки, плазмы или цельной крови человека методом ИХА (Right Sign, Biotest Biotech, Китай). Референсные значения (показатели, принятые лабораторией): 0-5 мкг/л.

2.1.2.7. Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ органов грудной клетки проводилось с помощью аппарата Aquilion Prime SP, Canon, Япония. Оценка объема поражения легких осуществлялась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4]. При этом по величине объема поражения пациенты были разделены на следующие стадии: КТ-1 – до 25% легких поражено, КТ-2 – 25-50%, КТ-3 – 50-75%, КТ-4 – более 75%.

2.2. Практика назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 в ОРИТ

Одномоментное наблюдательное исследование было проведено в июне-декабре 2021 г. в рамках проекта Global-PPS [74] в четырех многопрофильных стационарах из разных регионов Российской Федерации (Красноярск, Москва, Омск и Смоленск). Были описаны схемы назначения антимикробных препаратов в ОРИТ, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19.

Было зафиксировано количество пациентов, проходящих лечение COVID-19 в исследуемых отделениях, на 8:00 утра дня проведения сбора данных. Все госпитализированные пациенты, получающие антимикробный препарат на 8:00 этого дня, были включены в анализ. Собирались данные о возрасте пациента, отделении госпитализации, антимикробных препаратах, причинах их назначения, и использовании инвазивных устройств. Распространенность назначения антимикробных препаратов рассчитывали путем деления числа пациентов, получавших по крайней мере один антимикробный препарат, на общее число обследованных больных.

Назначение антимикробных препаратов оценивалось с помощью индикаторов качества, определенных протоколом международного исследования Global-PPS:

1. Соответствие выбора антимикробного препарата национальным и/или локальным рекомендациям.
2. Документирование показаний к назначению антимикробного препарата.
3. Документирование дат отмены/пересмотра антимикробного препарата.
4. Назначение антимикробного препарата, основанное на результатах бактериологического исследования.
5. Назначение антимикробного препарата, основанное на результатах исследования биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин или лейкоциты кров).

Проводился учет антимикробных препаратов следующих групп: антибактериальные препараты для системного применения, антимикотики и

противогрибковые препараты для системного применения и противовирусные препараты для системного применения. Также антимикробные препараты были определены в группы по классификации AWaRe: доступные (Access), поднадзорные (Watch) и резервные (Reserve) и не рекомендованные к применению [32]. Классификационная база данных AWaRe включает 180 антибиотиков, с указанием их фармакологических классов, кодов анатомо-терапевтическо-химической классификации и статуса в списке основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В эту группу Access входят антимикробные средства, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых восприимчивых патогенов и одновременно демонстрирующие более низкий потенциал резистентности, чем антибиотики других групп. Группа Access включает 48 антибиотиков, 19 из которых включены в примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ в качестве вариантов первого или второго эмпирического выбора для лечения определенных инфекционных синдромов. К группе Watch относятся антибиотики, которые связаны с более высокой вероятностью формирования резистентности к ним, и в нее входит большинство высокоприоритетных препаратов, внесенных в Перечень критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения, и/или антибиотики, с которыми связан относительно высокий риск селекции резистентных микроорганизмов. Эти лекарственные средства должны рассматриваться в качестве приоритетных при реализации стратегий рационального использования антибактериальных препаратов и мониторинга. Ряд антибиотиков, относящихся к группе наблюдения, рекомендованы в качестве важных препаратов первого или второго выбора при назначении эмпирической терапии ограниченного числа специфичных инфекционных синдромов и внесены в Примерные перечни основных лекарственных средств ВОЗ отдельными записями. К группе Reserve относятся антибиотики и классы антибиотиков, которые должны применяться исключительно для лечения подтвержденных или подозреваемых инфекций, вызванных бактериальными возбудителями с МЛУ.

Полная информация о методологии проекта Global-PPS и результатах его международной части доступна на веб-сайте: www.global-pps.com [74].

2.3. 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 осуществлялась 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% 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 (наличие ячеек со значениями ≤ 5) – с помощью точного критерия Фишера.

2.4. Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования 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.

2.5. Личный вклад автора

Автор участвовал в определении темы исследования и планировании его дизайна. Автором 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 антимикробных препаратов автор координировал работу центров исследования, 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 по теме исследования и представлением результатов исследования на научных конференциях.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ¹

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

В исследование было включено 82 пациента в возрасте 74,5 [67,0; 81,0] лет. Медиана индекса коморбидности Чарлсона составила 4 [3; 5] баллов, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа. Более подробные характеристики представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания

Демографические данные	
Возраст, лет	74,5 [67,0; 81,0]
Женщины	56 (68,3 [57,1-78,1]%)
Пациенты с недавней предыдущей госпитализацией, %	10 (12,2 [6,0-21,3]%)
Пребывание в стационаре до поступления в ОРИТ, сутки	3,5 [2,0; 5,0]
Пребывание в ОРИТ, сутки	8,0 [5,0; 12,0]
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь	77 (93,9 [86,3-98,0]%)
Сахарный диабет 2 типа	28 (34,1 [24,0-45,4]%)
Хроническая сердечная недостаточность	16 (19,5 [11,6-29,7]%)
ОНМК/ТИА в анамнезе	11 (13,4 [6,9-22,7]%)
Опухолевые заболевания в ремиссии	11 (13,4 [6,9-22,7]%)
Активный рак	8 (9,8 [4,3-18,3]%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (8,5 [3,5-16,8]%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	7 (8,5 [3,5-16,8]%)
ХБП С3а-5	5 (6,1 [2,0-13,7]%)
Аневризма аорты	4 (4,9 [1,3-12,0]%)
Заболевания соединительной ткани	3 (3,7 [0,8-10,3]%)
Ишемия нижних конечностей	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
Деменция	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
ХОБЛ	2 (2,4 [0,3-8,5]%)

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

¹ Настоящие результаты опубликованы в научно-медицинских журналах: [2; 22–24; 28; 150]

У подавляющего большинства пациентов объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составил более 50%. Трех четвертям пациентам потребовалось проведение ИВЛ. Наиболее часто среди лабораторных изменений отмечались лимфопения и анемия. Клинико-лабораторно-инструментальные данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Клинико-лабораторно-инструментальные данные

Дыхательная недостаточность и витальные показатели	
Сатурация на воздухе при поступлении в стационар, %	91,5 [89,0; 95,0]
САД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	120 [115; 125]
ДАД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	70 [70; 76]
ЧСС при поступлении в стационар, ударов в минуту	84 [78; 87]
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ	
НПО	7 (8,5 [3,5-16,8]%)
ВПО	49 (59,8 [48,3-70,4]%)
НИВЛ	25 (30,5 [20,8-41,6]%)
ИВЛ	1 (1,2 [0-6,6]%)
САД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	128 [118; 138]
ДАД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	73,7 ± 8,2
ЧСС в первые сутки в ОРИТ, ударов в минуту	76,8 ± 15,8
Максимальная респираторная поддержка в ОРИТ	
НПО	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
ВПО	9 (11,0 [5,1-19,8]%)
НИВЛ	8 (9,8 [4,3-18,3]%)
ИВЛ	63 (76,8 [66,2-85,4]%)
КТ ОГК, при поступлении	
КТ-1, до 25% поражения легочной ткани	23 (28,0 [18,7-39,1]%)
КТ-2, 25-50% поражения легочной ткани	38 (46,3 [35,3-57,7]%)
КТ-3, 50-75% поражения легочной ткани	19 (23,2 [14,6-33,8]%)
КТ-4, более 75% поражения легочной ткани	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
КТ ОГК, первые сутки в ОРИТ	
КТ-2, 25-50% поражения легочной ткани	10 (12,2 [6,0-21,3]%)
КТ-3, 50-75% поражения легочной ткани	53 (64,6 [53,3-74,9]%)
КТ-4, более 75% поражения легочной ткани	19 (23,2 [14,6-33,8]%)
КТ ОГК, максимальное поражение	
КТ-2, 25-50% поражения легочной ткани	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
КТ-3, 50-75% поражения легочной ткани	44 (53,7 [42,3-64,7]%)
КТ-4, более 75% поражения легочной ткани	36 (43,9 [33,0-55,3]%)

Продолжение Таблицы 15

Лабораторные данные в первые сутки в ОРИТ	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,05 [0,70; 1,60]
Лимфопения (лимфоциты менее $1,26 \times 10^9/\text{л}$)	53 (64,6 [53,3-74,9]%)
Гемоглобин, г/л	$125 \pm 19,5$
Анемия (гемоглобин менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин)	36 (43,9 [33,0-55,3]%)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	226 ± 89
Тромбоцитопения (тромбоциты менее $180 \times 10^9/\text{л}$)	27 (32,9 [22,9-44,2]%)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 [6,2; 11,5]
Лейкопения (лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$)	6 (7,3 [2,7-15,2]%)
Лейкоцитоз (лейкоциты более $9 \times 10^9/\text{л}$)	35 (42,7 [31,8-54,1]%)
С-реактивный белок, мг/л	56,4 [18,1; 103,7]
Повышенный прокальцитонин (прокальцитонин более 0,5 нг/мл)	15 (18,3 [10,6-28,4]%)
Креатинин, $\mu\text{моль/л}$	84,5 [69,8; 107,1]
Мочевина, ммоль/л	7,7 [5,8; 9,8]
Глюкоза, ммоль/л	8,3 [6,9; 10,9]
Д-димер, нг/мл	1115 [542; 1969]
Общий белок, г/л	$57,9 \pm 6,4$
Альбумин, г/л	28,9 [26,0; 31,2]
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	13,5 [8,0; 18,9]

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, мм.рт.ст. – миллиметры ртутного столба.

Все пациенты исследования получали ГКС, большинство – препараты моноклональных антител, главным образом, левилимаб. У двух третей пациентов госпитализация закончилась летальным исходом. Патогенетическая терапия COVID-19 и исходы заболевания представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Патогенетическая терапия COVID-19 и исходы заболевания

Патогенетическая терапия COVID-19	
ГКС	82 (100%)
Моноклональные антитела	56 (68,3 [57,1-78,1]%)
Левелимаб	52 (63,4 [52,0-73,8]%)
Олоклизумаб	4 (4,9 [1,3-12,0]%)
Тофацитиниб	2 (2,4 [0,3-8,5]%)
Исходы заболевания	
Смерть	62 (75,6 [64,9-84,4]%)
Перевод в реабилитационный центр	4 (4,9 [1,3-12,0]%)
Выписка	16 (19,5 [11,6-29,7]%)

На 0-2 день пребывания в ОРИТ, респираторный образец был получен у 55 (67,1%) пациентов. У остальных 27 (32,9%) больных продуктивного кашля не было, интубация не проводилась.

При культуральном исследовании микроорганизмы выявлены у 15 (18,3%) пациентов, наиболее часто выявляемыми возбудителями были *K. pneumoniae* без приобретенной устойчивости к протестированным антибиотикам и метициллин-чувствительный *S. aureus*. По результатам ПЦР все пробы были отрицательными на ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, в трех случаях был обнаружен *S. pneumoniae* и в одном случае *H. influenzae*. Так же выявлено два случая ко-инфекции аденовирусом человека. Результаты микробиологического мониторинга за 0-2 сутки пребывания в ОРИТ представлены на Рисунке 8.

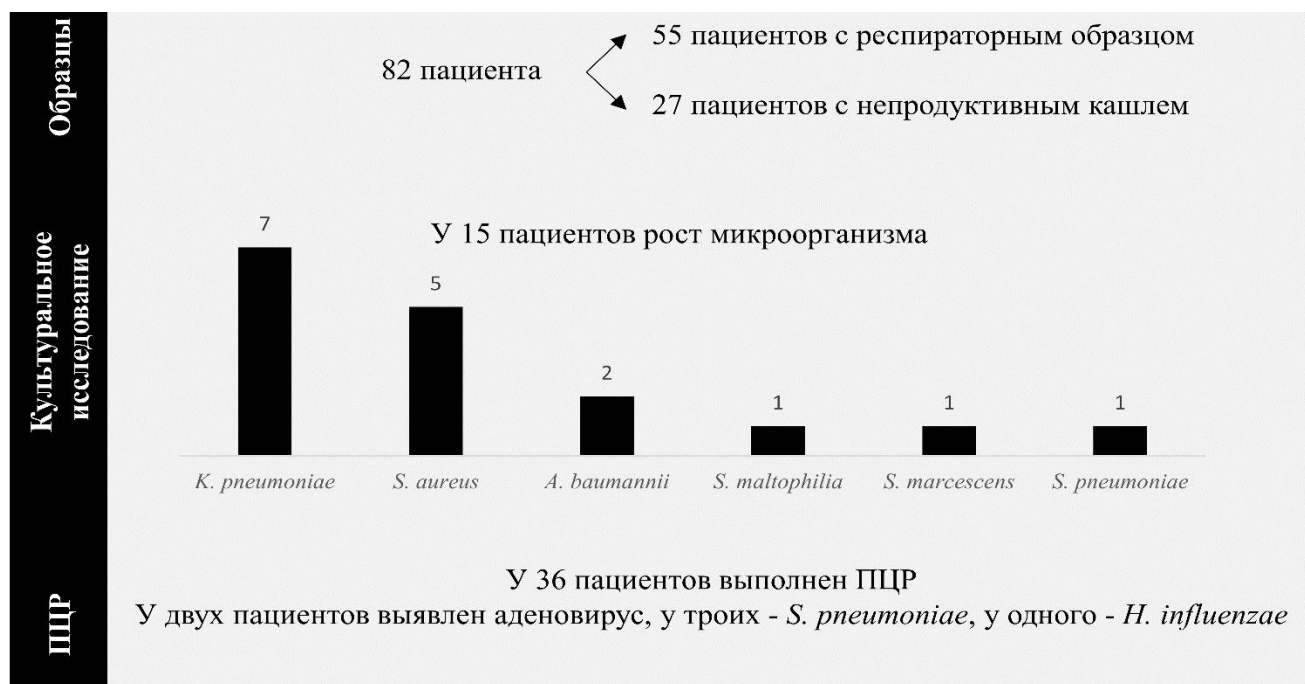


Рисунок 8 – Микробиологический мониторинг, 0-2 сутки пребывания в ОРИТ

На 3-6 сутки пребывания в ОРИТ значимые возбудители возбудителя выявлялись у 30 пациентов. По результатам как культурального исследования, так и ПЦР, было установлено, что *K. pneumoniae* и *A. baumannii* были наиболее распространены, при этом 27% изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам. Результаты микробиологического мониторинга за 3-6 сутки пребывания в ОРИТ представлены на Рисунке 9.

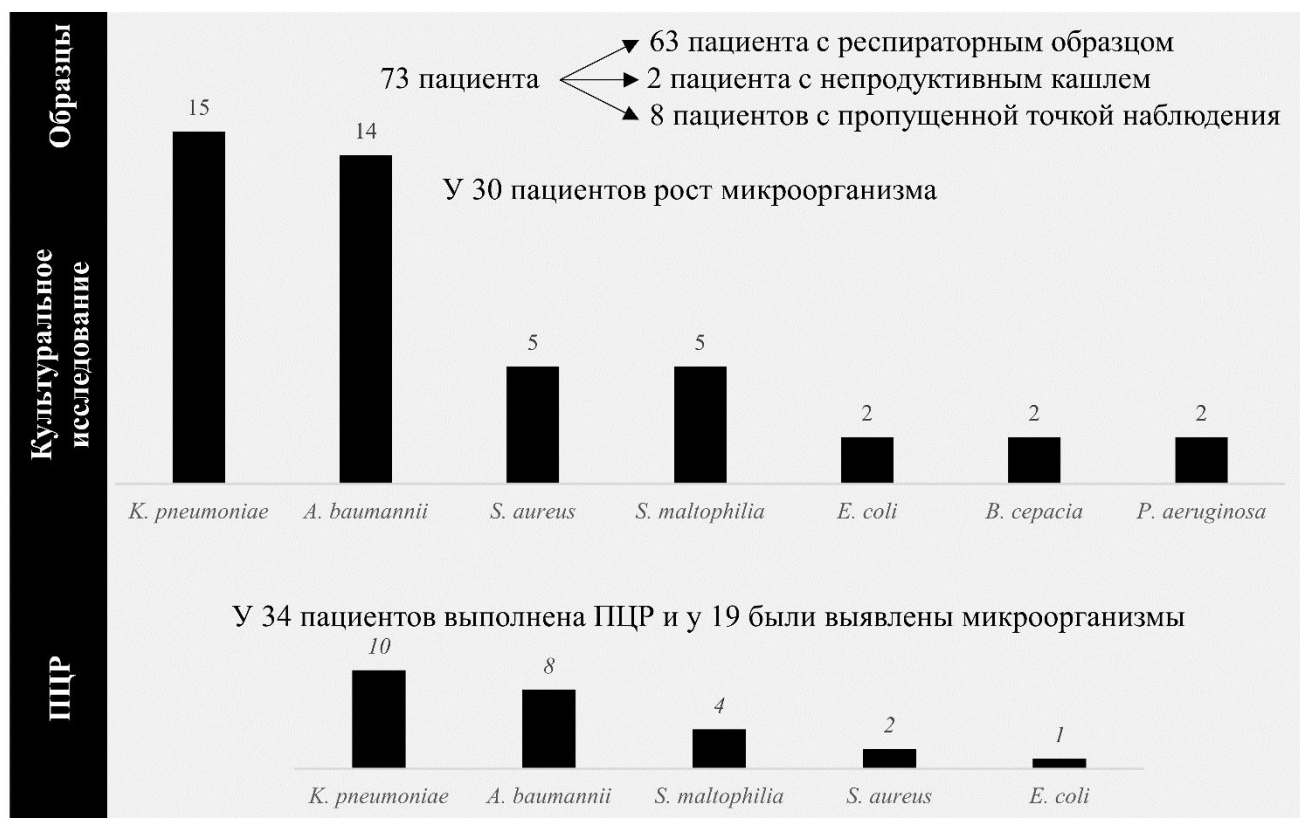


Рисунок 9 – Микробиологический мониторинг, 3-6 сутки пребывания в ОРИТ. После 7-го дня пребывания в ОРИТ *A. baumannii* и *K. pneumoniae* оставались наиболее часто встречающимися возбудителями, но доля устойчивых к карбапенемам *K. pneumoniae* увеличилась до 86%. Результаты микробиологического мониторинга за 7 сутки пребывания в ОРИТ и далее представлены на Рисунке 10.

Все изоляты *A. baumannii*, выявленные в разные сроки, обладали МЛУ, в том числе были резистентными к карбапенемам. Также в образцах 10 пациентов были идентифицированы гены следующих групп 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*, что соответствует результатам культурального исследования.

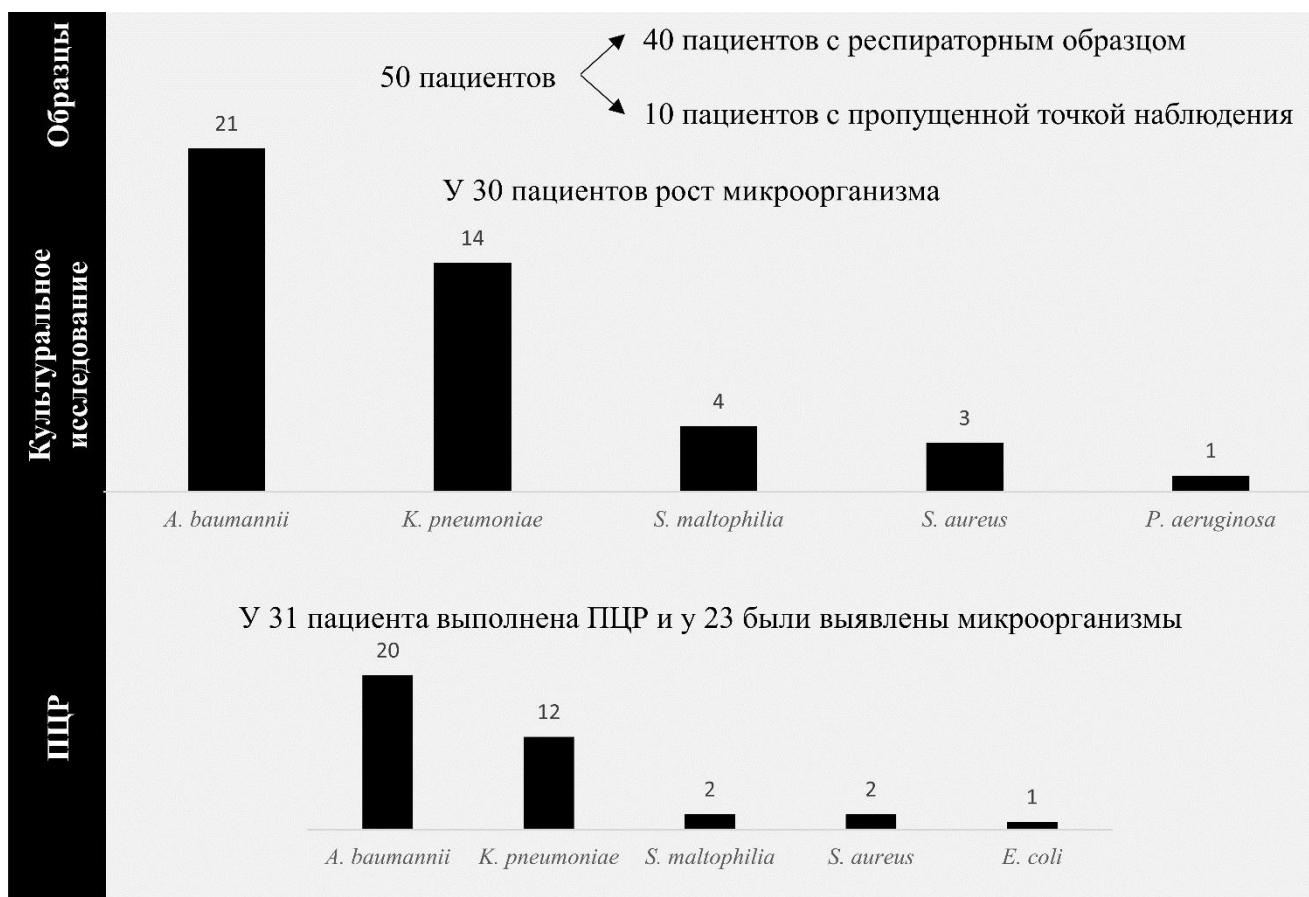


Рисунок 10 – Микробиологический мониторинг, 7 сутки пребывания в ОРИТ и далее

Медиана времени колонизации респираторных образцов различными бактериальными патогенами представлена в Таблице 17. Колонизация любым возбудителем произошла у 55 (67,1%) пациентов, медиана дня колонизации составила 7 [5; 11] пребывания в стационаре и 4 [2; 6] пребывания в ОРИТ.

Либо *A. baumannii*, либо *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам, была обнаружена у 37 пациентов.

При анализе за все периоды, все изоляты *A. baumannii* были устойчивы к карбапенемам, также как 40% изолятов *K. pneumoniae*, еще 59% изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы к цефалоспорином III поколения.

Сравнение данных культурального исследования и ПЦР показало полное совпадение результатов в 74% случаев, в 17% при проведении ПЦР были выявлены дополнительные микроорганизмы, которые не были идентифицированы при культуральной диагностике. Подробнее сравнение результатов двух видов исследований представлено на Рисунке 11.

Таблица 17 – Медиана времени колонизации респираторных образцов различными бактериальными патогенами

Микроорганизм	Число пациентов	Пребывание в стационаре, сутки	Пребывание в ОРИТ, сутки
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]
Метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (MSSA)	11	7 [5; 10]	3 [2; 5]



Рисунок 11 – Сравнение культурального исследования и ПЦР

Клинико-лабораторные и инструментальные данные, свидетельствующие о возникновении нозокомиальной ИНДП (нозокомиальной пневмонии или вентилятор-ассоциированного трахеобронхита) выявлены у 49 (59,8%) пациентов.

Среди возбудителей ИНДП преобладали *A. baumannii* и резистентная к карбапенемам *K. pneumoniae*, которые с учетом микст-инфекций были возбудителями в 69% случаев. Подробное описание идентифицированных возбудителей представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Спектр возбудителей нозокомиальных ИНДП

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

Было проведено сравнение двух групп пациентов: с развитием нозокомиальных ИНДП и без них – Таблица 19. Пациенты не различались по возрасту, индексу коморбидности Чарлсона, частоте различных сопутствующих заболеваний, сатурации при поступлении, различным лабораторным параметрам в первые сутки пребывания в ОРИТ.

Значимая разница была выявлена по полу (женский пол встречался чаще в группе без нозокомиальных ИНДП), максимальной респираторной поддержке (пациенты с ИНДП чаще получали НИВЛ и ИВЛ), максимальному объему поражения легких по данным КТ ОГК (у пациентов с ИНДП чаще выявлялось КТ-4), частоте летального исхода (смерть чаще наступала в группе ИНДП).

Таблица 19 – Сравнение пациентов с нозокомиальными ИНДП и без них

Показатель	Пациенты с ИНДП	Пациенты без ИНДП	Значение р
Демографические данные			
Возраст, лет	75 [68; 82]	73 [66; 77]	0,097
Женский пол	28 (57,1 [42,2-71,2]%)	28 (84,8 [68,1-94,9]%)	0,008
Сопутствующие заболевания			
Индекс коморбидности Чарлсона, баллов	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,810
Гипертоническая болезнь	48 (98,0 [89,1-99,9]%)	29 (87,9 [71,8-96,6]%)	0,152
Сахарный диабет 2 типа	16 (32,7 [19,9-47,5]%)	12 (36,4 [20,4-54,9]%)	0,728
Застойная сердечная недостаточность	8 (16,3 [7,3-29,7]%)	8 (24,2 [11,1-42,3]%)	0,406
ОНМК/ТИА в анамнезе	6 (12,2 [4,6-24,8]%)	5 (15,2 [5,1-31,9]%)	0,749
Опухолевые заболевания ремиссии в	6 (12,2 [4,6-24,8]%)	5 (15,2 [5,1-31,9]%)	0,749
Активный рак	4 (8,2 [2,3-19,6]%)	4 (12,1 [3,4-28,2]%)	0,708
Инфаркт миокарда в анамнезе	6 (12,2 [4,6-24,8]%)	1 (3,0 [0,1-15,8]%)	0,233
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5 (10,2 [3,4-22,2]%)	2 (6,1 [0,7-20,2]%)	0,696
ХБП С3а-5	3 (6,1 [1,3-16,9]%)	2 (6,1 [0,7-20,2]%)	1,000
Аневризма аорты	2 (4,1 [0,5-14,0]%)	2 (6,1 [0,7-20,2]%)	1,000
Заболевания соединительной ткани	1 (2,0 [0,1-10,9]%)	2 (6,1 [0,7-20,2]%)	0,562
Ишемия нижних конечностей	0	2 (6,1 [0,7-20,2]%)	0,159
Деменция	1 (2,0 [0,1-10,9]%)	1 (3,0 [0,1-15,8]%)	1,000
ХОБЛ	2 (4,1 [0,5-14,0]%)	0	0,513
Дыхательная недостаточность и витальные показатели			
Сатурация на воздухе при поступлении в стационар	92,0 [90,0; 95,0]	90,0 [89,0; 94,0]	0,210
САД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	120,0 [118,0; 126,0]	120,0 [115,0; 125,0]	0,366
ДАД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	70,0 [70,0; 78,0]	70,0 [70,0; 75,0]	0,356

Продолжение Таблицы 19

ЧСС при поступлении в стационар, ударов в минуту	83,0 [78,0; 86,0]	86,0 [78,0; 87,0]	0,326
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (ВПО и более)	45 (91,8 [80,4-97,7]%)	30 (90,9 [75,7-98,1]%)	1,000
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (НИВЛ и более)	18 (36,7 [23,4-51,7]%)	8 (24,2 [11,1-42,3]%)	0,233
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (ИВЛ)	1 (2,0 [0,1-10,9]%)	0	1,000
САД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	128,0 [118,0; 136,0]	127,0 [121,0; 140,0]	0,719
ДАД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	73,7 ± 7,9	73,7 ± 8,7	0,980
ЧСС в первые сутки в ОРИТ, ударов в минуту	74,5 ± 15,4	80,2 ± 15,9	0,105
Максимальная респираторная поддержка (ВПО и более)	49 (100%)	31 (93,9 [79,8-99,3]%)	0,159
Максимальная респираторная поддержка (НИВЛ и более)	49 (100%)	22 (66,7 [48,2-82,0]%)	<0,001
Максимальная респираторная поддержка (ИВЛ)	46 (93,9 [83,1-98,7]%)	17 (51,5 [33,5-69,2]%)	<0,001
КТ ОГК			
КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50% при поступлении	14 (28,6 [16,6-43,3]%)	7 (21,2 [9,0-38,9]%)	0,607
КТ-4, объем поражения более 75% при поступлении	2 (4,1 [0,5-14,0]%)	0	0,513
КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50% в первые сутки ОРИТ	44 (89,8 [77,8-96,6]%)	28 (84,8 [68,1-94,9]%)	0,513

Продолжение Таблицы 19

КТ-4, объем поражения более 75% в первые сутки ОРИТ	13 (26,5 [14,9-41,1]%)	6 (18,2 [7,0-35,5]%)	0,434
КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50%, максимальное поражение	47 (95,9 [86,0-99,5]%)	33 (100%)	0,513
КТ-4, объем поражения более 75%, максимальное поражение	28 (57,1 [42,2-71,2]%)	8 (24,2 [11,1-42,3]%)	0,003
Лабораторные данные в первые сутки в ОРИТ			
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,00 [0,70; 1,70]	1,10 [0,8; 1,42]	0,629
Лимфопения (лимфоциты менее $1,26 \times 10^9/\text{л}$)	32 (65,3 [50,4-78,3]%)	21 (63,6 [45,1-79,6]%)	0,877
Гемоглобин, г/л	$127,8 \pm 20,9$	$121,6 \pm 17,0$	0,158
Анемия (гемоглобин менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин)	20 (40,8 [27,0-55,8]%)	16 (48,5 [30,8-66,5]%)	0,493
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	222 ± 78	231 ± 103	0,590
Тромбоцитопения (тромбоциты менее $180 \times 10^9/\text{л}$)	17 (34,7 [21,7-49,6]%)	10 (30,3 [15,6-48,7]%)	0,678
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,9 [5,9; 11,6]	8,1 [6,6; 11,2]	0,449
Лейкопения (лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$)	3 (6,1 [1,3-16,9]%)	3 (9,1 [1,9-24,3]%)	0,681
Лейкоцитоз (лейкоциты более $9 \times 10^9/\text{л}$)	23 (46,9 [32,5-61,7]%)	12 (36,4 [20,4-54,9]%)	0,342
С-реактивный белок, мг/л	47,3 [13,0; 103;7]	64,3 [23,9; 102,3]	0,435
Повышенный прокальцитонин (прокальцитонин более 0,5 нг/мл)	10 (20,4 [10,2-34,3]%)	5 (15,2 [5,1-31,9]%)	0,772
Креатинин, $\mu\text{моль/л}$	85,5 [71,3; 107,6]	83,6 [69,6; 102,4]	0,603
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,1; 10,3]	7,6 [5,8; 8,8]	0,318
Глюкоза, ммоль/л	8,2 [6,9; 10,9]	8,4 [6,1; 10,9]	0,766
Д-димер, нг/мл	1018 [539; 1877]	1195 [577; 1969]	0,854
Общий белок, г/л	$58,0 \pm 6,4$	$57,7 \pm 6,4$	0,793

Продолжение Таблицы 19

Альбумин, г/л	29,0 [26,0; 31,4]	28,4 [26,8; 30,3]	0,798
Общий билирубин, μ моль/л	14,1 [9,9; 21,1]	12,4 [7,8; 16,0]	0,062
Терапия			
Использование второго иммуносупрессивного препарата*	32 (65,3 [50,4-78,3]%)	24 (72,7 [54,5-86,7]%)	0,479
Исходы			
Смерть	45 (91,8 [80,4-97,7]%)	17 (51,5 [33,5-69,2]%)	<0,001

Примечание: *Левелимаб, олокизумаб, тофацитиниб

У 29 (35,4%) пациентов была выявлена инфекция кровотока, из них у четверых – микст-инфекция, всего из крови было выделено 36 изолятов бактерий. Наиболее распространенным микроорганизмом вновь был *A. baumannii*. Спектр возбудителей инфекций кровотока представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Спектр возбудителей инфекций кровотока

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

Было проведено сравнение двух групп пациентов: с развитием нозокомиальной инфекции кровотока и без нее – Таблица 21. Пациенты не различались по возрасту, полу, индексу коморбидности Чарлсона, частоте различных сопутствующих заболеваний, сатурации при поступлении, различным лабораторным параметрам в первые сутки пребывания в ОРИТ.

Значимая разница была выявлена по максимальному объему поражения легких по данным КТ ОГК (у пациентов с инфекцией кровотока чаще выявлялось КТ-4) и частоте летального исхода (смерть чаще наступала в группе инфекций кровотока).

Таблица 21 – Сравнение пациентов с нозокомиальными инфекциями кровотока и без них

Показатель	Пациенты с инфекцией кровотока	Пациенты без инфекции кровотока	Значение р
Демографические данные			
Возраст	75 [67; 81]	73 [68; 82]	0,683
Женский пол	19 (65,5 [45,7-82,1]%)	37 (69,8 [55,7-81,7]%)	0,805
Сопутствующие заболевания			
Индекс коморбидности Чарлсона	5 [3; 6]	4 [3; 5]	0,604
Гипертоническая болезнь	29 (100%)	48 (90,6 [79,3-96,9]%)	0,156
Сахарный диабет 2 типа	10 (34,5 [17,9-54,3]%)	18 (34,0 [21,5-48,3]%)	1,000
Застойная сердечная недостаточность	4 (13,8 [3,9-31,7]%)	12 (22,6 [12,3-36,2]%)	0,395
ОНМК/ТИА в анамнезе	5 (17,2 [5,8-35,8]%)	6 (11,3 [4,3-23,0]%)	0,507
Опухолевые заболевания в ремиссии	3 (10,3 [2,2-27,4]%)	8 (15,1 [6,7-27,6]%)	0,739
Активный рак	5 (17,2 [5,8-35,8]%)	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	0,124
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (13,8 [3,9-31,7]%)	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	0,237
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3 (10,3 [2,2-27,4]%)	4 (7,5 [2,1-18,2]%)	0,694
ХБП С3а-5	2 (6,9 [0,8-22,8]%)	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	1,000
Аневризма аорты	1 (3,4 [0,1-17,8]%)	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	1,000
Заболевания соединительной ткани	0	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	0,549
Ишемия нижних конечностей	0	2 (3,8 [0,5-13,0]%)	0,537
Деменция	0	2 (3,8 [0,5-13,0]%)	0,537
ХОБЛ	1 (3,4 [0,1-17,8]%)	1 (1,9 [0-10,1]%)	1,000
Дыхательная недостаточность и витальные показатели			
Сатурация на воздухе при поступлении в стационар	91,0 [90,0; 94,0]	92,0 [89,0; 95,0]	0,868
САД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	120,0 [115,0; 122,0]	120,0 [116,0; 128,0]	0,776

Продолжение Таблицы 21

ДАД при поступлении в стационар, мм.рт.ст.	70,0 [70,0; 76,0]	70,0 [70,0; 76,0]	0,616
ЧСС при поступлении в стационар, ударов в минуту	82,0 [78,0; 86,0]	85,0 [78,0; 88,0]	0,524
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (ВПО и более)	25 (86,2 [68,3-96,1]%)	50 (94,3 [84,3-98,8]%)	0,237
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (НИВЛ и более)	11 (37,9 [20,7-57,7]%)	15 (28,3 [16,8-42,3]%)	0,458
Респираторная поддержка в первые сутки в ОРИТ (ИВЛ)	1 (3,4 [0,1-17,8]%)	0	0,354
САД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	128,0 [119,0; 139,0]	128,0 [119,0; 139,0]	0,401
ДАД в первые сутки в ОРИТ, мм.рт.ст.	72,4 ± 8,6	74,4 ± 7,9	0,296
ЧСС в первые сутки в ОРИТ, ударов в минуту	75,7 ± 14,4	77,38 ± 16,6	0,639
Максимальная респираторная поддержка (ВПО и более)	28 (96,6 [82,2-99,9]%)	52 (98,1 [89,9-100]%)	1,000
Максимальная респираторная поддержка (НИВЛ и более)	28 (96,6 [82,2-99,9]%)	43 (81,1 [68,0-90,6]%)	0,087
Максимальная респираторная поддержка (ИВЛ)	26 (89,7 [72,6-97,8]%)	37 (69,8 [55,7-81,7]%)	0,056
КТ ОГК			
КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50% при поступлении	9 (31,0 [15,3-50,8]%)	12 (22,6 [12,3-36,2]%)	0,436
КТ-4, объем поражения более 75% при поступлении	2 (6,9 [0,8-22,8]%)	0	0,122

Продолжение Таблицы 21

КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50% в первые сутки ОРИТ	24 (82,8 [64,2-94,2]%)	48 (90,6 [79,3-96,9]%)	0,314
КТ-4, объем поражения более 75% в первые сутки ОРИТ	8 (27,6 [12,7-47,2]%)	11 (20,8 [10,8-34,1]%)	0,586
КТ-3 и КТ-4, объем поражения более 50%, максимальное поражение	27 (93,1 [77,2-99,2]%)	53 (100%)	0,122
КТ-4, объем поражения более 75%, максимальное поражение	17 (58,6 [38,9-76,5]%)	19 (35,8 [23,1-50,2]%)	0,047
Лабораторные данные в первые сутки в ОРИТ			
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,00 [0,60; 1,60]	1,10 [0,80; 1,42]	0,322
Лимфопения (лимфоциты менее $1,26 \times 10^9/\text{л}$)	18 (62,1 [42,3-79,3]%)	35 (66,0 [51,7-78,5]%)	0,719
Гемоглобин, г/л	$121,7 \pm 19,5$	$127,3 \pm 19,4$	0,218
Анемия (гемоглобин менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин)	15 (51,7 [32,5-70,6]%)	21 (39,6 [26,5-54,0]%)	0,291
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	214 ± 91	233 ± 87	0,347
Тромбоцитопения (тромбоциты менее $180 \times 10^9/\text{л}$)	12 (41,4 [23,5-61,1]%)	15 (28,3 [16,8-42,3]%)	0,326
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,6 [5,4; 11,2]	8,8 [6,6; 11,7]	0,359
Лейкопения (лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$)	3 (10,3 [2,2-27,4]%)	3 (5,7 [1,2-15,7]%)	0,660
Лейкоцитоз (лейкоциты более $9 \times 10^9/\text{л}$)	12 (41,4 [23,5-61,1]%)	23 (43,4 [29,8-57,7]%)	0,860
С-реактивный белок, мг/л	55,0 [24,7; 115,0]	59,8 [17,6; 98,1]	0,673
Повышенный прокальцитонин (прокальцитонин более 0,5 нг/мл)	6 (20,7 [8,0-39,7]%)	9 (17,0 [8,1-29,8]%)	0,768
Креатинин, $\mu\text{моль/л}$	90,8 [65,0; 120,6]	83,6 [71,1; 101,0]	0,516
Мочевина, ммоль/л	7,2 [6,1; 10,8]	8,0 [5,8; 9,6]	0,892

Продолжение Таблицы 21

Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,9; 10,9]	8,4 [6,9; 10,8]	0,930
Д-димер, нг/мл	804 [528; 1790]	1302 [583; 2092]	0,237
Общий белок, г/л	59,2 ± 6,7	57,1 ± 6,1	0,151
Альбумин, г/л	29,0 [26,0; 21,0]	28,8 [26,0; 31,2]	0,888
Общий билирубин, ммоль/л	15,1 [10,0; 27,2]	12,5 [7,8; 16,8]	0,105
Терапия			
Использование второго иммуносупрессивного препарата*	19 (65,5 [45,7-82,1]%)	37 (69,8 [55,7-81,7]%)	0,805
Исходы			
Смерть	26 (89,7 [72,6-97,8]%)	36 (67,9 [53,7-80,1]%)	0,033

Примечание: *Левелимаб, олокизумаб, тофацитиниб

У 15 (18,3%) пациентов была диагностирована мочевиная инфекция, структура возбудителей представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Спектр возбудителей нозокомиальных мочевых инфекций

Возбудитель	Число пациентов
<i>E. faecium</i> , чувствительный к ванкомицину	3
<i>E. coli</i> , без приобретенной резистентности к протестированным АБ	3
<i>E. coli</i> , резистентная к цефалоспорином III поколения	3
<i>P. mirabilis</i>	2
<i>E. faecium</i> , резистентный к ванкомицину	1
<i>E. faecalis</i> , чувствительный к ванкомицину	1
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к карбапенемам	1
<i>K. pneumoniae</i> , без приобретенной резистентности к протестированным АБ	1

Всего у 4 из 21 пациента, которым проводилось определение галактоманна в БАЛ/ТА, получен положительный результат. Из 21 пациента 13 (61,9%) составили женщины, медиана возраста больных 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.

За период наблюдения антибиотики получали 78 больных (95%), в среднем 3 [2; 3,75] препарата. Антибиотики, применявшиеся в разные периоды пребывания в стационаре, представлены в Таблице 23. До перевода в ОРИТ чаще всего назначали ампициллин/сульбактам и цефепим, в первые дни пребывания в ОРИТ применяли

цефепим/сульбактам и меропенем, а в последующие дни было отмечено увеличение использования полимиксина В и тигециклина.

Таблица 23 – Частота назначения антибиотиков в разные периоды пребывания в стационаре, число назначений

До поступления в ОРИТ		0-2 сутки в ОРИТ	
Новый антибиотик назначен 28/75 пациентов		Новый антибиотик назначен 35/82 пациентов	
Ампициллин/сульбактам	9	Цефепим/сульбактам	10
Цефепим	7	Меропенем	9
Цефепим/сульбактам	5	Ампициллин/сульбактам	5
Меропенем	4	Левифлоксацин	5
Моксифлоксацин	3	Цефоперазон/сульбактам	2
Цефоперазон/сульбактам	2	Цефотаксим/сульбактам	2
Имипенем/циластатин	1	Фосфомицин	2
Левифлоксацин	1	Цефепим	1
		Имипенем/циластатин	1
		Моксифлоксацин	1
3-6 сутки в ОРИТ		7 и далее сутки в ОРИТ	
Новый антибиотик назначен 53/73 пациентов		Новый антибиотик назначен 33/50 пациентов	
Меропенем	17	Тигециклин	18
Имипенем/циластатин	9	Полимиксин В	11
Цефепим/сульбактам	7	Меропенем	11
Полимиксин В	7	Ко-тримоксазол	4
Тигециклин	7	Имипенем/циластатин	3
Цефоперазон/сульбактам	5	Фосфомицин	3
Левифлоксацин	2	Линезолид	2
Моксифлоксацин	2	Ампициллин/сульбактам	1
Фосфомицин	2	Цефазолин	1
Ампициллин/сульбактам	1	Цефепим/сульбактам	1
Цефазолин	1	Амикацин	1
Амикацин	1		
Линезолид	1		

3.2. Практика назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 в ОРИТ

В исследование были включены 119 пациентов ОРИТ из 4 центров, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19. Распределение пациентов по центрам и доля получавших антимикробные препараты

представлены на Рисунке 12. В трех из четырех центров абсолютное большинство пациентов получало АМТ. Среди всех пациентов 79% получали АМТ.

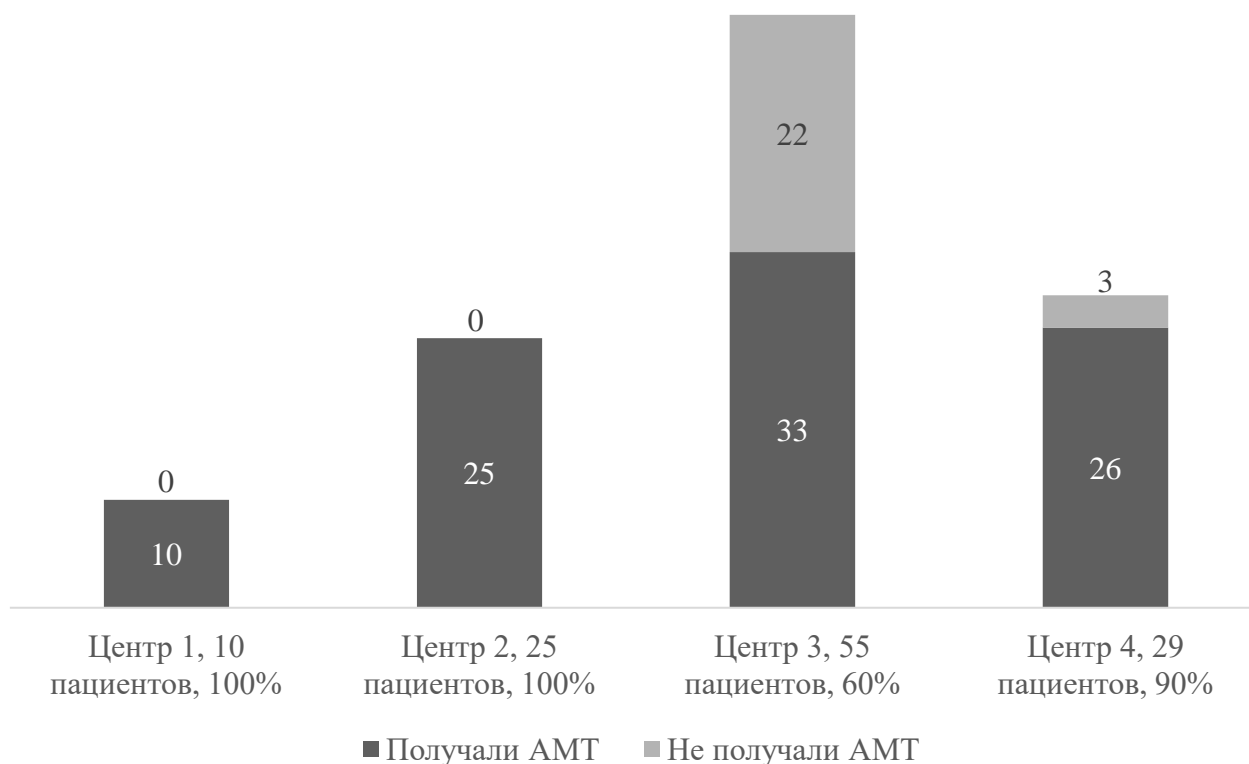


Рисунок 12 – Распределение пациентов по центрам исследования и доля получавших антимикробные препараты

Большинство пациентов, получавших АМТ, были женского пола (66,0%, от 52,0% до 80,0%), медиана возраста составила 67 [58; 74,75] лет. Всего 23,4% пациентов ранее перенесли госпитализацию в течение последнего месяца, при этом 6,4% – в ОРИТ.

Лечение антибиотиками за последние три месяца получали 30,9% пациентов. Хирургическое вмешательство в ходе текущей госпитализации состоялось у 5,3% пациентов. Среди инвазивных устройств наиболее часто у пациентов были установлены центральные сосудистые (68,1%) и мочевые (67%) катетеры. Также были распространены периферические сосудистые катетеры – 43,6%. НИВЛ проводилась чаще (43,6%), чем ИВЛ (21,3%). Подробнее данные представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Общая характеристика пациентов с COVID-19, проходящих лечение в центрах

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все пациенты
Демографические характеристики					
Женский пол, 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]
Предшествующая госпитализация					
Была, любая	0	1 (4,0%)	6 (18,2%)	15 (57,7%)	22 (23,4%)
Была, в ОРИТ	0	0	1 (3,0%)	5 (19,2%)	6 (6,4%)
Была, другое	0	1 (4,0%)	5 (15,2%)	10 (38,5%)	16 (17,0%)
Не было	0	22 (88,0%)	27 (81,8%)	10 (38,5%)	59 (62,8%)
Неизвестно	10 (100%)	2 (8,0%)	0	0	12 (12,8%)
Предшествующее лечение антибиотиками					
Было	1 (10%)	2 (8,0%)	9 (27,3%)	17 (65,4%)	29 (30,9%)
Не было	9 (90%)	23 (92,0%)	22 (66,7%)	8 (30,7%)	62 (65,9%)
Неизвестно	0	0	2 (6,1%)	1 (3,8%)	3 (3,2%)
Хирургическое вмешательство в ходе текущей госпитализации					
Было	0	1 (4,0%)	1 (3,0%)	3 (11,5%)	5 (5,3%)
Не было	10 (100%)	24 (96%)	32 (97%)	23 (88,5%)	89 (94,7%)
Инвазивные устройства на день исследования					
Постоянный мочевого катетер	8 (80,0%)	17 (68,0%)	27 (81,8%)	11 (42,3%)	63 (67,0%)
Периферический сосудистый катетер	10 (100%)	13 (52,0%)	12 (36,4%)	6 (23,1%)	41 (43,6%)
Центральный сосудистый катетер	0	23 (92,0%)	21 (63,6%)	20 (76,9%)	64 (68,1%)
НИВЛ	4 (40,0%)	9 (36,0%)	13 (39,4%)	15 (57,7%)	41 (43,6%)
ИВЛ	3 (30,0%)	5 (20,0%)	7 (21,2%)	5 (19,2%)	20 (21,3%)
Дренаж	0	1 (4,0%)	0	2 (7,7%)	3 (3,2%)

Среди всех пациентов хотя бы одним хроническим заболеванием страдали 74 (78,7%). Наиболее распространенными тяжелыми хроническими заболеваниями были сахарный диабет (26,6% пациентов), ХБП (23,4% пациентов) и заболевания нервной системы (14,9% пациентов).

94 пациента получали хотя бы один антимикробный препарат в день исследования. Средняя распространенность использования противовирусных препаратов и антибиотиков составляла 25,2% и 75,6% соответственно. Препараты обеих групп получали 14,1% больных. Назначения АМП в зависимости от центра представлены на Рисунке 13.

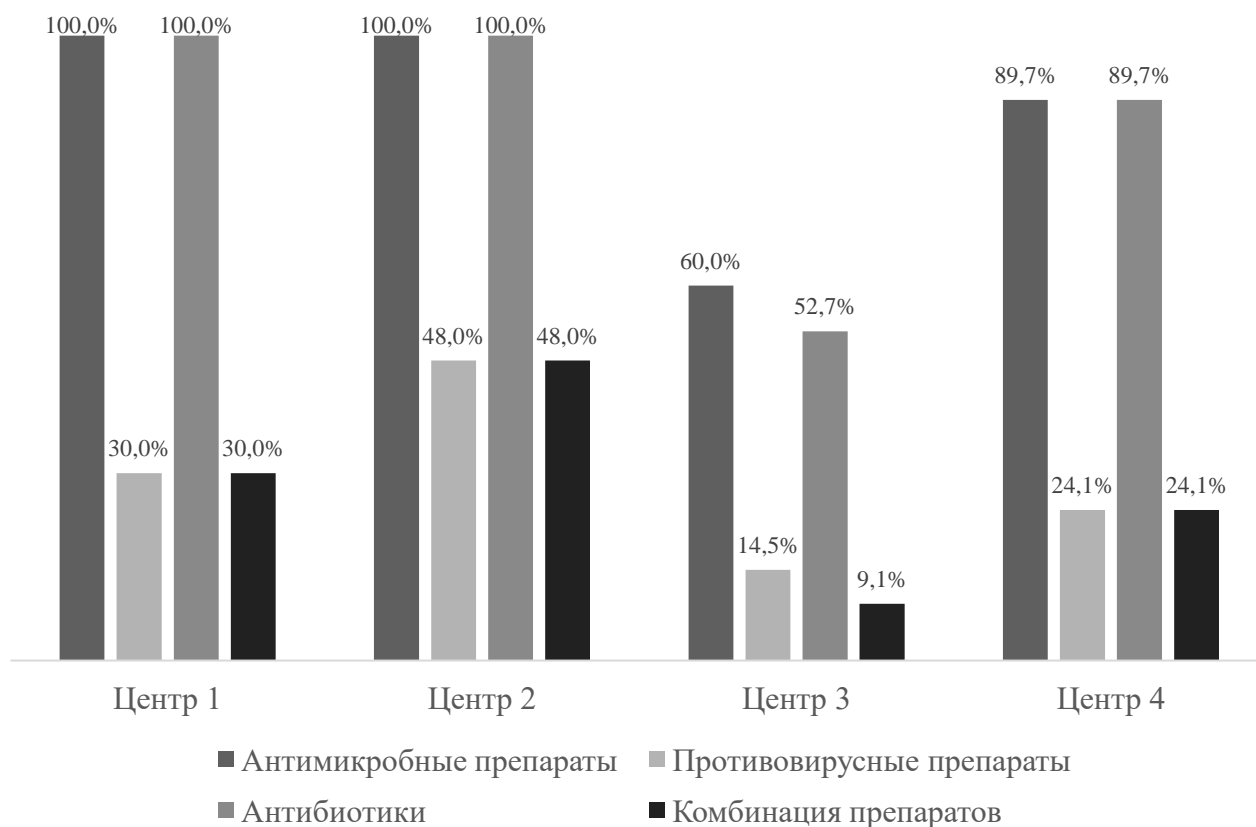


Рисунок 13 – Назначение антимикробных препаратов в зависимости от центра

Всего 90 пациентам был назначен 141 антибиотик, в среднем 1,57 препарата на пациента одновременно. Число пациентов, получавших антибиотики и число назначенных антибиотиков в каждом центре представлены на Рисунке 14.

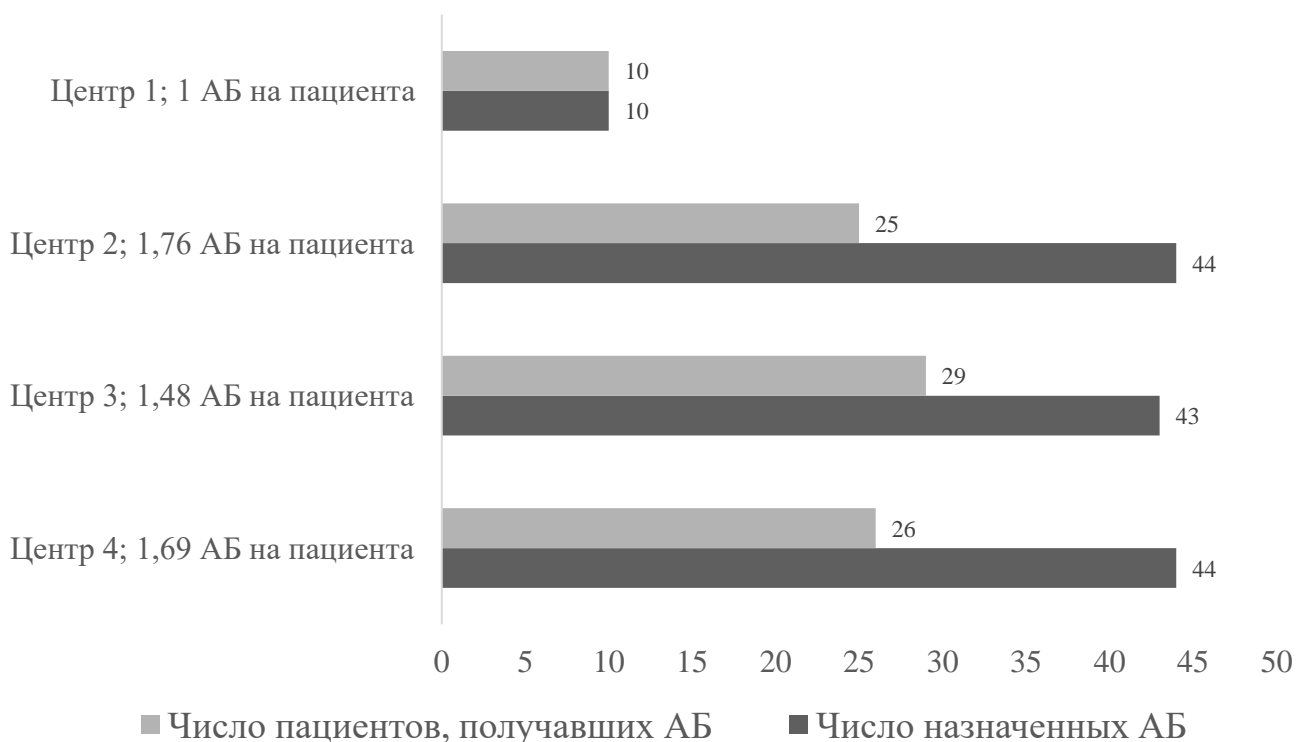


Рисунок 14 – Число пациентов, получивших антибиотики и число назначенных антибиотиков в каждом центре

Примечание: АБ – антибиотик.

Наиболее частыми показаниями к назначению антибиотиков пациентам с COVID-19 были пневмония (73,4%), а третьим по частоте – COVID-19 (7,4%).

Учитывая то, что поражение легких в рамках COVID-19 часто кодировали как «пневмония» для дальнейшего анализа было решено объединить назначения по обоим показаниям в единое показание «COVID-19/пневмония» и использовать другие параметры, такие как показатели качества, для оценки целесообразности терапии назначения системных антибиотиков.

Следующим наиболее частым показанием к антибактериальной терапии была инфекция, ассоциированная с *Clostridioides (C.) difficile* (10,6%), в то время как инфекции других локализаций были причиной 14,9% назначений антибиотиков (Таблица 25).

Таблица 25 – Показания к назначению антибиотиков у пациентов с COVID-19

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все пациенты
Пневмония	10 (100%)	19 (76,0%)	19 (57,6%)	21 (80,8%)	69 (73,4%)
COVID-19	0	0	7 (21,2%)	0	7 (7,4%)
Инфекция, ассоциированная с <i>C. difficile</i>	0	2 (8,0%)	4 (12,1%)	4 (15,4%)	10 (10,6%)
Мочевая инфекция	0	0	3 (9,1%)	2 (7,7%)	5 (5,3%)
Сепсис/бактериемия	0	6 (24,0%)	0	1 (3,8%)	7 (7,4%)
Инфекция кожи и мягких тканей	0	0	0	1 (3,8%)	1 (1,1%)
Интраабдоминальная инфекция	0	0	0	1 (3,8%)	1 (1,1%)

В данном исследовании для лечения COVID-19 использовались только три системных противовирусных препарата. В целом фавипиравир (16,8%) был наиболее часто назначаемым противовирусным препаратом, за ним следовали ремдесивир (4,2%) и умифеновир (4,2%). Следует отметить, что ремдесивир был доступен только в одном центре, где его использование достигало 9,1%.

Среди системных антибиотиков, назначаемых пациентам в отделениях COVID-19 российских стационаров, наиболее часто встречались левофлоксацин (21,0% от всех пациентов исследования), цефтриаксон (12,6%), и цефоперазон/сульбактам (11,8%), реже использовали меропенем, ванкомицин и цефепим/сульбактам (10,1%, 9,2% и 8,4%, соответственно).

Среди стационаров отмечен значительный разброс в назначениях разных антибиотиков. Более подробно данные об использовании антимикробных препаратов представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Состав использованных антимикробных препаратов у пациентов с COVID-19

Характеристика	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%)
Ванкомицин, n (%)	0	2 (8,0%)	4 (7,3%)	5 (17,2%)	11 (9,2%)
Цефепим/ сульбактам, n (%)	0	0	10 (18,2%)	0	10 (8,4%)
Цефепим, n (%)	2 (20,0%)	0	6 (10,9%)	0	8 (6,7%)
Имипенем/ циластатин, n (%)	0	7 (28,0%)	0	0	7 (5,9%)
Фосфомицин, n (%)	0	5 (20,0%)	1 (1,8%)	0	6 (5,0%)
Ампициллин/ сульбактам, n (%)	0	0	5 (9,1%)	0	5 (4,2%)
Линезолид, n (%)	0	4 (16,0%)	1 (1,8%)	0	5 (4,2%)
Амикацин, n (%)	0	0	2 (3,6%)	2 (6,9%)	4 (3,4%)
Амоксициллин/ клавулановая кислота или Амоксициллин/ сульбактам, n (%)	0	1 (4,0%)	0	3 (10,3%)	4 (3,4%)
Ципрофлоксацин, n (%)	0	1 (4,0%)	0	2 (6,9%)	3 (2,5%)
Пиперациллин/ тазобактам, n (%)	0	2 (8,0%)	1 (1,8%)	0	3 (2,5%)
Другие, n (%)	0	3 (12,0%)	4 (7,3%)	2 (6,9%)	9 (7,6%)

Всего цефалоспорины III-V поколений получали 40,3% пациентов, фторхинолоны – 25,2%, а карбапенемы – 16,0%. Подробнее по каждому из центров информация представлена на Рисунке 15.

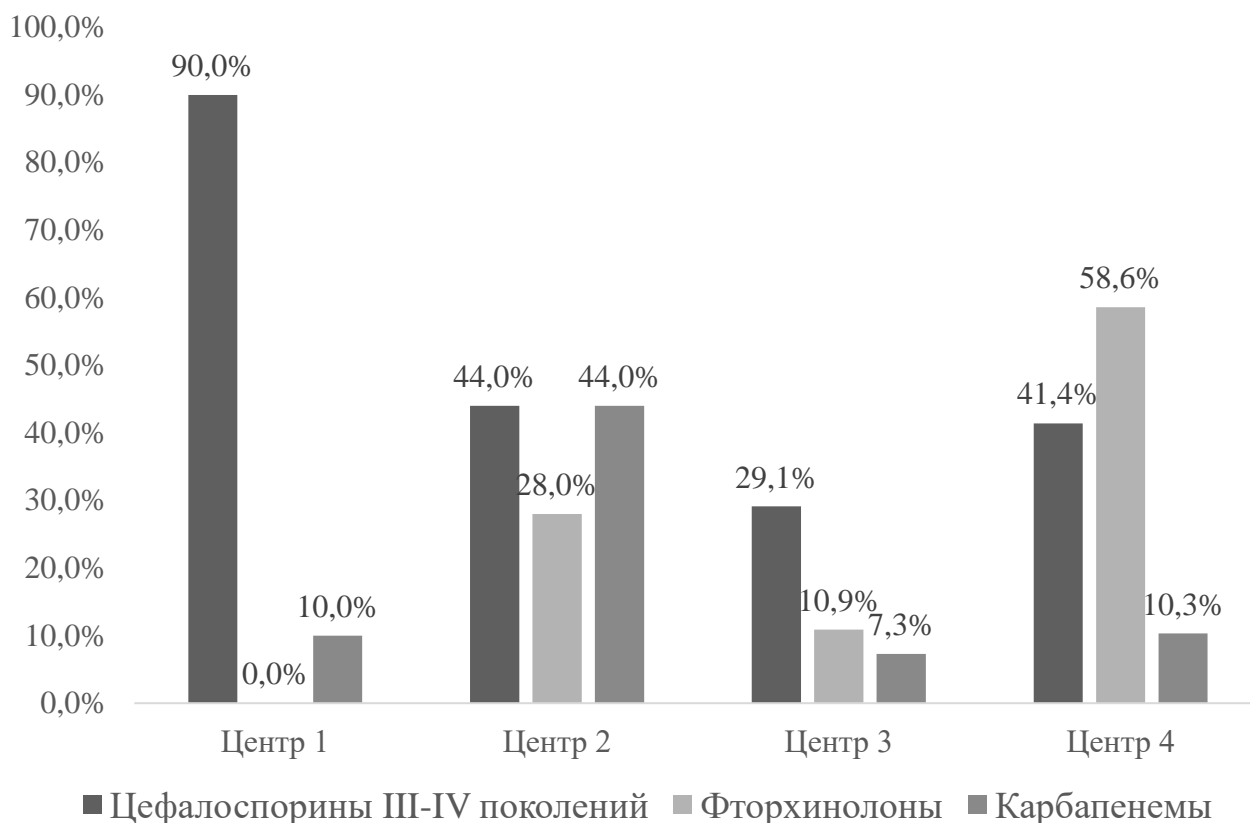


Рисунок 15 – Распространенность назначений основных классов антибактериальных препаратов

При принятии решения о назначении антибактериальной терапии лечащие врачи опирались на уровень биомаркеров в среднем в 61,7% назначений. Культуральное исследование, показавшее рост микроорганизма, было выполнено для 18,4% назначений. Подробности по центрам представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Роль биомаркеров и культурального исследования при назначении антибактериальных препаратов

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

Назначение антибиотиков при подтвержденной бактериальной инфекции или подозрении на нее было преимущественно эмпирическим, лишь в 16,3% случаев назначалась этиотропная антибактериальная терапия.

Назначение противовирусных препаратов соответствовало локальным рекомендациям в 100%, показанием к назначению была «COVID-19», а даты прекращения/пересмотра назначений были зарегистрированы также в 100% случаев. В то же время уровень несоответствия антибактериальной терапии локальным рекомендациям составил 22,7%, преимущественно за счет несоответствия в Центрах 1 и 3. Показания к назначению антибиотика и даты прекращения/пересмотра назначений были внесены в медицинскую документацию в 83,7% и 86,5% случаев, соответственно – Таблица 28.

Таблица 28 – Основные показатели качества при лечении пациентов с COVID-19 антибактериальными препаратами

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Этиотропная антибактериальная терапия	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 задокументированы					
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 задокументирована					
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%)

Большинство назначаемых антибиотиков относилось к группе «Watch» по классификации AWaRe (68,8%). Антибиотики группы «Reserve» и не рекомендованные к применению препараты, главным образом, цефоперазон/сульбактам, назначались с одинаковой частотой – 10,6%. Более подробно данные представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Группы назначаемых антибактериальных препаратов по классификации AWaRe

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
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%)
Не рекомендованные	2 (20,0%)	7 (15,9%)	0	6 (13,6%)	15 (10,6%)

Далее отдельно были проанализированы антибактериальные препараты, применявшиеся по показанию «COVID-19/пневмония». Наиболее часто назначаемыми препаратами были левофлоксацин, цефтриаксон и цефоперазон/сульбактам – Рисунок 16.

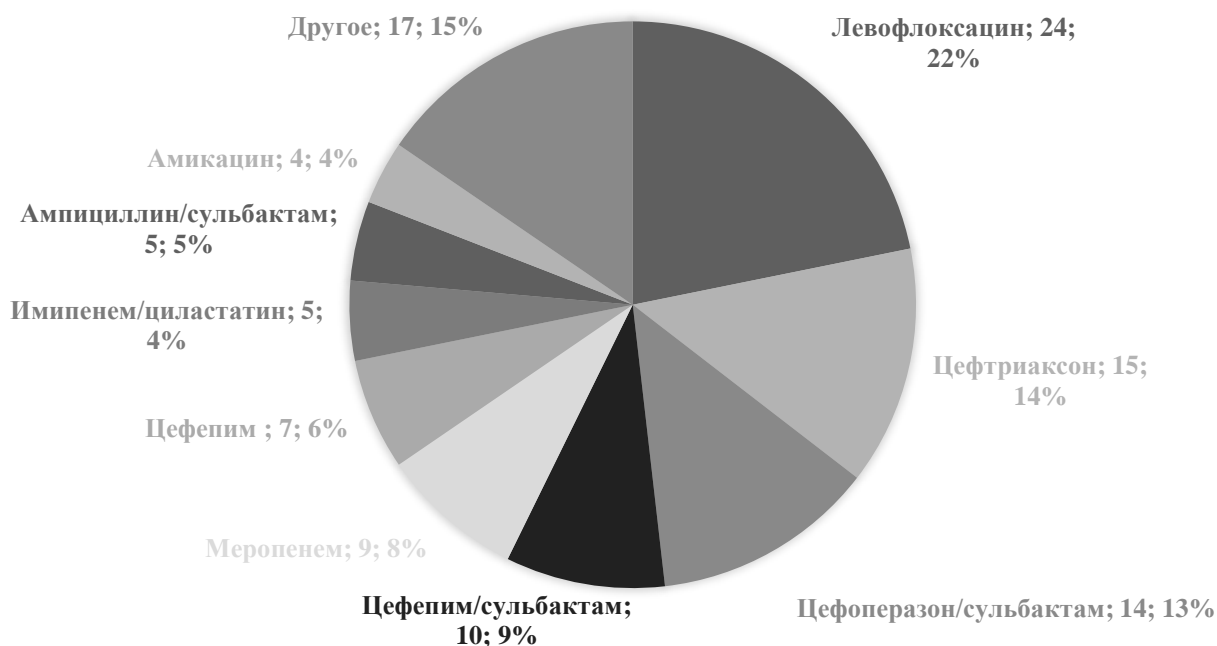


Рисунок 16 – Структура антибактериальных препаратов, назначаемых по показанию «COVID-19/пневмония»

Касательно использования лабораторных данных в принятии решения о назначении антибиотиков по показанию «COVID-19/пневмония», биомаркеры учитывались в 60,0% назначений, из них С-реактивный белок был наиболее часто применяемым маркером. Результаты культурального исследования как основание для назначения антибиотиков указывались в 15,5% назначений. Подробнее данные представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Роль биомаркеров и культурального исследования при назначении антибактериальных препаратов по показанию «COVID-19/пневмония»

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Терапия основана на изменении биомаркеров	8 (80,0%)	28 (90,3%)	12 (34,3%)	18 (52,9%)	66 (60,0%)
С-реактивный белок	5 (50,0%)	16 (51,6%)	2 (5,7%)	12 (35,3%)	35 (31,8%)
Лейкоциты	3 (30,0%)	7 (22,6%)	6 (17,1%)	0	16 (14,5%)
Прокальцитонин	0	5 (16,1%)	4 (11,4%)	6 (17,6%)	15 (13,6%)
Результаты культурального исследования	0	1 (3,2%)	6 (17,1%)	10 (29,4%)	17 (15,5%)

При анализе индикаторов качества назначений антибиотиков только в случае использования по показанию «COVID-19/пневмония» обращали внимание более низкие показатели по сравнению со всей выборкой назначений.

Ниже оказалась доля этиотропной антибактериальной терапии (12,7%), соответствия терапии рекомендациям, документирования показаний (80,0%) и документирования даты прекращения/пересмотра назначений (82,7%) – Таблица 31.

При сравнении со всеми назначениями, при назначениях по показанию «COVID-19/пневмония» антибактериальных препаратов реже использовались антибиотики группы «Reserve». Более подробно данные представлены в Таблице 32.

Таблица 31 – Основные показатели качества при лечении пациентов с COVID-19 антибактериальными препаратами по показанию «COVID-19/пневмония»

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Этиотропная антибактериальная терапия	0	1 (3,2%)	3 (8,6%)	10 (29,4%)	14 (12,7%)
Соответствие терапии локальным рекомендациям	5 (50,0%)	31 (100%)	9 (25,7%)	34 (100%)	79 (71,8%)
Показания к терапии задокументированы	10 (100%)	31 (100%)	13 (37,1%)	34 (100%)	88 (80,0%)
Дата прекращения/пересмотра назначений задокументирована	0	31 (100%)	26 (74,3%)	34 (100%)	91 (82,7%)

Таблица 32 – Группы назначаемых по показанию «COVID-19/пневмония» антибактериальных препаратов по классификации AWaRe

Характеристика	Центр 1	Центр 2	Центр 3	Центр 4	Все назначения
Access	0	1 (3,2%)	7 (20,0%)	3 (8,8%)	11 (10,0%)
Watch	8 (80,0%)	19 (61,3%)	26 (74,3%)	25 (73,5%)	78 (70,9%)
Reserve	0	4 (12,9%)	2 (5,7%)	0	6 (5,5%)
Не рекомендованные	2 (20,0%)	7 (22,6%)	0	6 (17,6%)	15 (13,6%)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Роль бактериальных инфекций при COVID-19 продолжает интенсивно изучаться многими исследователями [97; 112]. С одной стороны, имеются доказательства низкой частоты ко-инфекций, в связи с чем желательно ограничить рутинное применение антибиотиков [97; 98]. С другой стороны, у значительного числа госпитализированных больных с тяжелым течением заболевания развиваются нозокомиальные инфекции, часто определяющие прогноз.

По данным метаанализа 118 исследований, частота суперинфекций при COVID-19 составила 24%, и пациенты с суперинфекцией имели большую длительность госпитализации и более высокую летальность [112]. В многоцентровом исследовании He и соавт. риск смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 и бактериальной суперинфекцией был выше в 8,2 раза (95% ДИ 4,5–15,1) [71]. В исследовании Buehler и соавт. бактериальные суперинфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 были связаны с увеличением длительности ИВЛ, несмотря на высокий уровень эмпирической антибиотикотерапии [45].

Своевременная диагностика нозокомиальных ИНДП при COVID-19 представляет определенные трудности. Новый инфильтрат сложно идентифицировать на КТ ОГК у пациентов с распространенным поражением легких, а лейкоцитоз и нейтрофилез могут быть связаны с применением ГКС [137]. Использование дексаметазона и/или иммунобиологических препаратов снижает диагностическую ценность прокальцитонина как маркера бактериальной суперинфекции, поскольку у некоторых пациентов не наблюдается его роста [90].

Повышение прокальцитонина и С-реактивного белка также связано с тяжелым течением и плохим прогнозом при COVID-19, поэтому существует проблема в установлении пороговых значений этих маркеров для выявления суперинфекции [56; 154; 166]. В крупном многоцентровом исследовании 4076 пациентов с COVID-19 в ОРИТ прокальцитонин и С-реактивный белок вместе и по

отдельности оказались неэффективными как маркеры бактериальной ко-инфекции при COVID-19 [65].

У пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, существует дополнительный фактор риска нозокомиальных инфекций – проведение ИВЛ [69]. Среди интубированных пациентов частота нозокомиальных инфекций ожидаемо выше и, по данным исследований, колеблется от 28,8 до 68% [110; 119; 133; 149; 162]

В настоящем исследовании клинически значимые возбудители на ранних этапах госпитализации в ОРИТ были выявлены лишь у 18% пациентов, при этом у значительной части посевов не проводилось из-за невозможности получить мокроту. В дальнейшем доля пациентов с выявленными возбудителями по данным культурального исследования увеличилась до 67%.

По результатам систематического обзора *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium* и *S. maltophilia* чаще всего вызывали бактериальные суперинфекции у пациентов с COVID-19 [112]. По данным исследований, распространенность бактериальных возбудителей с МЛУ среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 колеблется от 32 до 50%; наиболее проблемными являются *A. baumannii* и изоляты *K. pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам [120].

В нашем исследовании наиболее часто выявляли *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *S. aureus*. Колонизация отмечена в относительно ранний срок - 4 дня пребывания в ОРИТ. Обращает на себя внимание изменение структуры выделенных микроорганизмов с течением времени: если в первые дни госпитализации в ОРИТ преобладали *K. pneumoniae* без приобретенной резистентности к антибиотикам и MSSA, то на более поздних стадиях ключевыми изолятами стали *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам. Эти же микроорганизмы были наиболее частыми возбудителями нозокомиальных ИНДП, зарегистрированных более чем у половины больных.

В целом структура бактериальных возбудителей ИНДП в нашем исследовании и характер их резистентности в популяции пациентов с тяжелым и

крайне тяжелым течением COVID-19 не отличались от таковых в допандемийный период. Эту тенденцию подтверждают результаты других российских и международных исследований [11; 21; 105; 142].

В частности, в исследовании Maes и соавт. при сравнении структуры бактериальных возбудителей среди пациентов с пневмонией, связанной с проведением ИВЛ и COVID-19 и без, не было обнаружено существенных различий. При этом в целом в группе с COVID-19 выявлен достоверно более высокий риск развития пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, а также случаев инвазивного аспергиллеза [105].

В данном диссертационном исследовании для выявления потенциально значимых бактериальных патогенов были использованы как культуральное исследование, так и ПЦР. Cohen и соавт. использовали культуральное исследование в качестве золотого стандарта, при этом ПЦР-тесты продемонстрировали высокую предсказательную ценность отрицательного результата (99,6%) и умеренную предсказательную ценность положительного результата (~60%) [52]. Paz и соавт. продемонстрировали похожие результаты [123]. Pickens и соавт. использовали ПЦР бронхоальвеолярного лаважа у интубированных пациентов с COVID-19 для принятия решения о назначении антибиотиков, и исследование показало, что раннего применения антибиотиков можно было избежать в 75% случаев [126].

Выполненное исследование показало в целом хорошее соответствие между результатами двух методов. Из-за быстрого выполнения ПЦР может быть многообещающей альтернативой культуральному исследованию в диагностике внутрибольничных ИНДП. Дополнительное выявление ключевых генов резистентности в клинических образцах, в частности наличия и типа карбапенемаз у представителей Enterobacterales, позволяет раньше начать адекватную антибиотикотерапию при наличии клинических признаков инфекции.

Еще одной важной проблемой у тяжелых пациентов с COVID-19 являются сроки назначения системных антибиотиков. С одной стороны, как уже говорилось ранее, диагностика нозокомиальных инфекций представляет определенные

объективные трудности. С другой стороны, раннее назначение антибиотиков пациентам без клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции, помимо повышения риска развития нежелательных лекарственных реакций, может способствовать колонизации микроорганизмами с МЛУ, а в дальнейшем инфицированию данными возбудителями.

В исследовании Yin и соавт. раннее назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 приводило к 1,4-кратному увеличению числа пациентов с развитием тяжелого течения заболевания [165]. Buetti и соавт. показали, что раннее назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 в ОРИТ не приводит к снижению летальности [46]. В нашем исследовании 64% пациентов с COVID-19 получали антибиотикотерапию перед переводом или в первые дни пребывания в ОРИТ, когда вероятность суперинфекции низка. Также следует отметить среди назначений высокую долю препаратов, принадлежащих к группам Watch и Reserve по классификации ВОЗ AWaRe [32].

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, было пропущено около 9% всех точек наблюдения. Во-вторых, ПЦР была проведена лишь примерно в половине образцов. В-третьих, в этом исследовании был относительно небольшой размер выборки. Однако, это одно из немногих проспективных исследований с клиническим, микробиологическим и ПЦР-мониторингом пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Исследование подтверждает высокую распространенность бактериальной колонизации дыхательных путей, возникающей довольно рано во время пребывания в ОРИТ, а также высокую частоту суперинфекций, вызываемых преимущественно полирезистентными грамотрицательными бактериальными возбудителями.

Во второй части диссертационной работы представлены результаты многоцентрового исследования практики АМТ пациентов с COVID-19 в ОРИТ четырех российских больниц. Исследование проводилось с помощью методики Global-PPS, которое является универсальным международным подходом к регистрации структуры антимикробных назначений и выявлению ключевых

ошибок в этих назначениях. Анализ данных, полученных в ходе проведенных по этой методике исследований, позволяет корректировать локальные стратегии контроля АМТ и отслеживать их эффективность [49; 122].

Избыточное назначение антибактериальных препаратов госпитализированным пациентам с COVID-19 подтверждено многими исследованиями [84; 95; 106]. Дискуссионным остается вопрос, повлияло ли это на рост антибиотикорезистентности. В мета-анализе 28 исследований Langford и соавт. отметили статистически незначимый рост числа резистентных грамотрицательных возбудителей, изменений в частоте выявления MRSA и ванкомицин-резистентных энтерококков получено не было [96].

Смягчение влияния пандемии COVID-19 на антибиотикорезистентность возможно объясняется разнонаправленной тенденцией в потреблении антибиотиков: в то время как в стационарах произошел его рост, в том числе из-за собственно пациентов с COVID-19, в амбулаторной практике в мире отмечалось снижение потребления [64]. Это снижение, вероятно, произошло благодаря карантинным мерам, увеличению популярности ношения масок и мытья рук и последовавшему за этим снижению распространенности других внебольничных инфекций. В частности, исследователи сообщают о снижении числа случаев бактериальной внебольничной пневмонии, инфекций кровотока и гриппа [37; 75; 153].

Однако, следует отметить, что в Российской Федерации в амбулаторной практике не отмечалось подобной тенденции – напротив, потребление антибактериальных препаратов в 2020-2021 годах существенно возросло [8].

Другой проблемой, связанной с избыточным назначением антибиотиков пациентам с COVID-19, является развитие инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. В исследовании Marinescu и соавт. инфекция, ассоциированная с *C. difficile*, развивалась чаще у пациентов с COVID-19, получавших антибиотики, и была ассоциирована с увеличением длительности госпитализации [107]. Увеличение числа случаев инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, у пациентов с

COVID-19, по сравнению с другими госпитализированными, отмечали исследователи из США [139], Польши [102] и Италии [68].

Среди противовирусных препаратов в центрах данного исследования использовались три: фавипиравир, ремдесивир и умифеновир, вирусонейтрализующие моноклональные антитела, а также молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир на тот момент не были доступны, а ремдесивир назначался только в одном центре.

Разница в назначениях противовирусных препаратов в центрах может объясняться ограниченностью доступных лекарств и неопределенностью эффективности назначений. Достаточно низкий процент распространенности назначений противовирусных препаратов (25,2%) вероятно обусловлена более долгим предшествующим сроком заболевания для пациентов в ОРИТ и истеканием «терапевтического окна» для назначения этих препаратов. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 в качестве противовирусных препаратов при COVID-19 могут применяться: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, умифеновир и интерферон-альфа, а также нейтрализующие моноклональные антитела против SARS-CoV-2.

При этом данные методические рекомендации говорят о необходимости назначения антибактериальных препаратов только в случае клинических и лабораторно-инструментальных оснований для подозрения на бактериальную ко- или суперинфекцию [4].

В данном диссертационном исследовании антибактериальные препараты получали в среднем 76% пациентов ОРИТ. Этот достаточно высокий показатель может быть объяснен частым развитием нозокомиальных инфекций у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ. Однако, следует отметить, что частота этиотропной антибактериальной терапии была довольно низкой – лишь у 16,3% была получена положительная культура возбудителя и назначен соответствующий препарат.

В исследовании Lakbar и соавт. распространенность назначения антибиотиков в ОРИТ была значительно ниже (39,4%), но назначения также носили преимущественно эмпирический характер (только 17% назначений были этиологическими) [94].

При этом следует отметить, что наиболее часто используемыми в нашей работе были три основных группы препаратов: цефалоспорины III-V поколений (40,3% пациентов), фторхинолоны (25,2%), карбапенемы (16,0%). Возвращаясь к первой части исследования, возбудителями нозокомиальных инфекций в подавляющем большинстве случаев выступали карбапенеморезистентные *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, подобная эмпирическая терапия в отношении которых была бы неэффективна.

Другими показателями, на которые обращали внимание врачи при назначении антибактериальных препаратов были биомаркеры воспаления – лейкоциты крови, С-реактивный белок, прокальцитонин, их учитывали в 61,7% назначений. В исследовании Vâță и соавт. повышение прокальцитонина отмечалось у 38,3% пациентов, которым назначили антибиотики (в нашем исследовании 14,9%) [157]. Однако, как уже было сказано выше, следует с осторожностью трактовать изменения биомаркеров у пациентов с COVID-19 и возможной нозокомиальной инфекции – существуют исследования, демонстрирующие невозможность выявить суперинфекции используя определение С-реактивного белка и прокальцитонина [65].

Помимо данного диссертационного исследования, опубликована единственная работа в рамках проекта Global-PPS, анализирующая назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с COVID-19. Это сингапурское исследование 577 пациентов из 2 центров, проведенное в апреле 2020 года. Распространенность назначения антибиотиков в нем составила лишь 6,2%, авторы отмечают, что в этом небольшом проценте назначений доля необоснованных составила 39,2% [151].

Ограничения данного диссертационного исследования связаны с его методологией. В частности, с помощью метода Global-PPS невозможно было

выявить долю пациентов в ОРИТ, получивших антибиотикотерапию в целом за госпитализацию. Трудность интерпретации данных заключается в несовершенстве кодировки причин назначения антибактериальных препаратов, которая не позволяет разграничить инфекцию COVID-19 и бактериальные осложнения как причину назначения.

Несмотря на то, что методология исследования не предполагает оценки рациональности назначения каждого антимикробного препарата, она позволила выявить практику чрезмерного назначения антибиотиков в ОРИТ пациентам с COVID-19 в целом. Практика назначения антимикробных препаратов пациентам с COVID-19 существенно различались в разных ОРИТ России. Частота назначения системных антибиотиков была высока, несмотря на небольшое количество подтвержденных нозокомиальных инфекций.

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-РВ 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 антибиотиков составляла 25% и 76%, соответственно.
7. 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.

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 в реальном времени) респираторных образцов, т.к. это позволяет оптимизировать антибактериальную терапию.
3. Учитывая высокую частоту назначения антибиотиков 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 антимикробной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотик

АМТ – антимикробная терапия

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

мм.рт.ст. – миллиметры ртутного столба

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенотерапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – отношение рисков

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

ТА – трахеальный аспират

ТИА – транзиторная ишемическая атака.

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС – частота сердечных сокращений

ALAT – Латиноамериканская торакальная ассоциация

ATS – Американское торакальное общество

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

ERS – Европейское респираторное общество

ESCMID – Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

ESICM – Европейское общество интенсивной терапии

IDSA – Американское общество по инфекционным заболеваниям

IMP – имипенемаза

KPC – карбапенемаза *K. pneumoniae*

MRSA – Метициллин-резистентный золотистый стафилококк

MSSA – Метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

NDM – Нью-Дели металло- β -лактамаза.

OXA – оксациллиназа

SAPS-II – упрощенная оценка острой физиологии-II

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

VIM – Верона интегрон-кодированная металло- β -лактамаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоцерковский, Б. З. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам / Б. З. Белоцерковский, Д. Н. Проценко, Е. Б. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 5. – С. 22.
2. Белькова, Ю. А. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021 / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 150-158.
3. Бычинин, М. В. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – № 1. – С. 4-10.
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022 | НАСКИ. – URL: <http://nasci.ru/?id=103858> (дата обращения: 10.05.2023). – Электрон. версия.
5. Гельфанд, Б. Р. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 24-36.
6. Гладунова, Е. П. Экономический анализ ассортимента лекарственных препаратов и объема их потребления у пациентов старших возрастных групп с диагнозом COVID-19 на примере использования антибиотиков / Е. П. Гладунова, Я. Е. Широбоков, Е. С. Вдоушкина [и др.] // Медицинская сестра. – 2022. – Т. 24. – № 7. – С. 11-16.
7. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.) | Альянс

- клинических химиотерапевтов и микробиологов. – URL: <https://antimicrob.net/1231241-2/> (дата обращения: 05.08.2023). – Электрон. версия.
8. Захаренков, И. А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 220-225.
 9. Игнатъева, С. М. Особенности определения галактоманнана в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом. Собственные данные и обзор литературы / С. М. Игнатъева, В. А. Спиридонова, Т. С. Богомоллова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 45-52.
 10. Калмансон, Л. М. Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения / Л. М. Калмансон, И. В. Шлык, Ю. С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 6. – С. 15-21.
 11. Карноух, К. И. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ / К. И. Карноух, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 1. – С. 25-32.
 12. Карноух, К. И. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 0. – № 16. – С. 118-128.
 13. Кароли, Н. А. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах / Н. А. Кароли, А. В. Апаркина, Е. В. Григорьева [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67. – № 1-2. – С. 24-31.
 14. Климко, Н. Н. Инвазивный аспергиллёз при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19) / Н. Н. Климко, О. В. Шадривова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 14-24.

15. Кузьменков, А. Ю. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России / А. Ю. Кузьменков, А. Г. Виноградова, И. В. Трушин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 198-204.
16. Липницкий, А. В. COVID-19 и мукормикоз / А. В. Липницкий, Н. В. Половец, Р. С. Суркова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – Т. 2021. – № 4. – С. 65-72.
17. Невежина, А. В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам / А. В. Невежина // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 5. – № 6. – С. 95-105.
18. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. – 2 издание. – ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 176 с.
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
20. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» Версия 2021-01. – URL: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>(дата обращения: 23.09.2022). – Электрон. версия.
21. Ромашов, О. М. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции / О. М. Ромашов, О. Г. Ни, А. О. Быков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 293-303.
22. Стрелкова, Д. А. Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова [и др.] // Тезисы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38.

23. 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 антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 274-282.
24. Стрелкова, Д. А. Частота инвазивного аспергиллеза легких у взрослых с крайне тяжелым течением COVID-19 / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова [и др.] // XXXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – 2022. – С. 71.
25. Сухорукова, М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 147-159.
26. Хостелиди, С. Н. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы / С. Н. Хостелиди, В. А. Зайцев, Е. В. Пелих [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 255-262.
27. Хостелиди, С. Н. Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования / С. Н. Хостелиди, В. А. Зайцев, С. А. Вартамян [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 2. – С. 116-127.
28. 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 [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302.
29. Шек, Е. А. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» / Е. А. Шек, М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клиническая

микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 171-180.

30. Эйдельштейн, М. В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» / М. В. Эйдельштейн, Е. А. Шек, М. В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 160-170.

31. Яковлев, С. В. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии / С. В. Яковлев, М. П. Суворова, А. О. Быков // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65. – № 5-6. – С. 41-69.

32. 2019 WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11> (date accessed: 28.07.2023). – Text : electronic.

33. Abelenda-Alonso, G. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case–control matched multicentre study (BACTCOVID) / G. Abelenda-Alonso, A. Rombauts, C. Gudiol [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – Vol. 27. – № 11. – P. 1685.

34. Aldeyab, M. A. The impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption and prevalence of pathogens in primary and secondary healthcare settings in Northern Ireland / M. A. Aldeyab, W. Crowe, R. A. Karasneh [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2023. – Vol. 89. – № 9. – P. 2643-2939.

35. Allegranzi, B. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis / B. Allegranzi, S. B. Nejad, C. Combescure [et al.] // Lancet (London, England). – 2011. – Vol. 377. – № 9761. – P. 228-241.

36. Alshaikh, F. S. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / F. S. Alshaikh, B. Godman, O. N. Sindi [et al.] // *PloS one*. – 2022. – Vol. 17. – № 8. – P. 1-22.
37. Amarsy, R. Decrease of hospital- and community-acquired bloodstream infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during the first year of the COVID-19 pandemic: A time-series analysis in Paris region / R. Amarsy, S. Fournier, D. Trystram [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2023. – Vol. 51. – № 4. – P. 475.
38. Arastehfar, A. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? / A. Arastehfar, A. Carvalho, M. Hong Nguyen [et al.] // *Journal of Fungi*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 1-13.
39. Ayerbe, L. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Ayerbe, C. Risco-Risco, I. Forgnone [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2022. – Vol. 77. – № 2. – P. 303-309.
40. Bhatt, P. J. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients with Severe COVID-19 and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter, Case-Control Study / P. J. Bhatt, S. Shiau, L. Brunetti [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 72. – № 12. – P. E995-E1003.
41. Bonazzetti, C. Risk factors associated with bacteremia in COVID-19 patients admitted to intensive care unit: a retrospective multicenter cohort study / C. Bonazzetti, M. Rinaldi, A. Giacomelli [et al.] // *Infection*. – 2023. – Vol. 51. – № 1. – P. 129-136.
42. Bou, G. OXA-24, a Novel Class D β -Lactamase with Carbapenemase Activity in an *Acinetobacter baumannii* Clinical Strain / G. Bou, A. Oliver, J. Martínez-Beltrán // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44. – № 6. – P. 1556.
43. Brandi, N. Co-Infections and Superinfections in COVID-19 Critically Ill Patients Are Associated with CT Imaging Abnormalities and the Worst Outcomes / N. Brandi, F.

Ciccarese, C. Balacchi [et al.] // *Diagnostics* (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 12. – № 7. – P. 1-16.

44. Bratu, S. Emergence of KPC-Possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: Epidemiology and Recommendations for Detection / S. Bratu, M. Mooty, S. Nichani [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49. – № 7. – P. 3018.

45. Buehler, P. K. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients / P. K. Buehler, A. S. Zinkernagel, D. A. Hofmaenner [et al.] // *Cell reports. Medicine*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 1-10.

46. Buetti, N. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. / N. Buetti, T. Mazzuchelli, E. Lo Priore [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. e148-e149.

47. Camou, F. Is Tocilizumab Plus Dexamethasone Associated with Superinfection in Critically Ill COVID-19 Patients? / F. Camou, N. Issa, M. Hessamfar [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 1-7.

48. Carrër, A. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey / A. Carrër, L. Poirel, H. Eraksoy [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52. – № 8. – P. 2950-2954.

49. Chen, H. H. The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (GLOBAL-PPS): Comparison of results over the years 2015–2019 / H. H. Chen, J. Somani, J. E. Wu [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 101. – № S1. – P. 109.

50. Chen, Y. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China / Y. Chen, Z. Zhou, Y. Jiang, Y. Yu // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2011. – Vol. 66. – № 6. – P. 1255-1259.

51. Chung, D. R. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia / D. R. Chung, J. H. Song, S. H. Kim [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2011. – Vol. 184. – № 12. – P. 1409-1417.

52. Cohen, R. High Rates of Bacterial Pulmonary Co-Infections and Superinfections Identified by Multiplex PCR among Critically Ill COVID-19 Patients / R. Cohen, F. Babushkin, T. Finn [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 1-17.
53. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center / Text : electronic. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date accessed: 18.04.2023).
54. De Assis, S. F. Adverse events in critically ill patients: a cross-sectional study / S. F. de Assis, D. F. V. B. Vieira, F. R. E. G. de Sousa [et al.] // *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. – 2022. – Vol. 56. – P. e20210481.
55. De Francesco, M. A. Bacterial and fungal superinfections are detected at higher frequency in critically ill patients affected by SARS CoV-2 infection than negative patients and are associated to a worse outcome / M. A. De Francesco, L. Signorini, S. Piva [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2023. – Vol. 95. – № 7. – P. 1-12.
56. Dolci, A. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients / A. Dolci, C. Robbiano, E. Aloisio [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2020. – Vol. 59. – № 2. – P. 433-440.
57. El-Badawy, M. F. The First Egyptian Report Showing the Co-Existence of blaNDM-25, blaOXA-23, blaOXA-181, and blaGES-1 Among Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae* Clinical Isolates Genotyped by BOX-PCR / M. F. El-Badawy, S. W. El-Far, S. S. Althobaiti [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1237.
58. Enne, V. I. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance / V. I. Enne, Y. Personne, L. Grgic [et al.] // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 252-258.
59. Esenkaya Taşbent F. [The presence of OXA type carbapenemases in *Pseudomonas* strains: first report from Turkey] / F. Esenkaya Taşbent, M. Özdemir // *Mikrobiyoloji bulteni*. – 2015. – Vol. 49. – № 1. – P. 26-34.
60. Esper F. P. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease / F. P. Esper, T. Spahlinger, L. Zhou // *Journal of Infection*. – 2011. – Vol. 63. – № 4. – P. 260-266.
61. Fiolet, T. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and

- meta-analysis / T. Fiolet, A. Guihur, M. E. Rebeaud [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 19-27.
62. Foxlee, N. D. Antibiotic Consumption in Vanuatu before and during the COVID-19 Pandemic, 2018 to 2021: An Interrupted Time Series Analysis / N. D. Foxlee, A. Lui, A. Mathias [et al.] // *Tropical medicine and infectious disease*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-12.
63. Friedli, O. Impact of the COVID-19 Pandemic on Inpatient Antibiotic Consumption in Switzerland / O. Friedli, M. Gasser, A. Cusini [et al.] // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. 1-12.
64. Fukushige, M. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data / M. Fukushige, N. H. Ngo, D. Lukmanto [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1-10.
65. Galli, F. Procalcitonin and C-reactive protein to rule out early bacterial coinfection in COVID-19 critically ill patients / F. Galli, F. Bindo, A. Motos [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2023. – Vol. 49. – № 8. – P. 934-945.
66. Garcia L. S. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3rd Edition*. Clin. Microbiol. Proced. Handbook, 3rd Ed. / L. S. Garcia, H. D. Isenberg. – American Society of Microbiology, 2010. – 2540 p.
67. Giannitsioti, E. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome / E. Giannitsioti, C. Louka, V. Mamali [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1-12.
68. Granata, G. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid) / G. Granata, A. Bartoloni, M. Codeluppi [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. 1-11.
69. Grasselli, G. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19 / G. Grasselli, V. Scaravilli, D. Mangioni [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 160. – № 2. – P. 454-465.

70. Halat D. H. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria / D. H. Halat, C. A. Moubareck // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 1-34.
71. He, S. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study / S. He, W. Liu, M. Jiang [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. 1-12.
72. Hoenigl, M. COVID-19-associated fungal infections / M. Hoenigl, D. Seidel, R. Sprute [et al.] // *Nature Microbiology* 2022 7:8. – 2022. – Vol. 7. – № 8. – P. 1127-1140.
73. Hoenigl, M. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries / M. Hoenigl, D. Seidel, A. Carvalho [et al.] // *The Lancet. Microbe*. – 2022. – Vol. 3. – № 7. – P. e543.
74. Homepage - Global PPS. – URL: <https://www.global-pps.com/> (date accessed: 28.07.2023). – Text : electronic.
75. Huang C. The COVID-19 Pandemic and the Incidence of the Non-COVID-19 Pneumonia in Adults / C. Huang // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 737999.
76. Hussein, R. R. S. Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study / R. R. S. Hussein, A. S. I. Rabie, M. Bin Shaman [et al.] // *Journal of infection in developing countries*. – 2022. – Vol. 16. – № 11. – P. 1679-1686.
77. IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. – URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#Carbapenem-ResistantEnterobacterales> (date accessed: 05.08.2023). – Text : electronic.
78. Ippolito, M. Bloodstream Infections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Ippolito, B. Simone, C. Filisina [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1-15.
79. Ippolito, M. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Ippolito, G. Misseri, G. Catalisano [et al.] // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1-19.
80. Iwata, K. Hospital-acquired pneumonia in Japan may have a better mortality profile than HAP in the United States: a retrospective study / K. Iwata, W. Igarashi, M. Honjo

[et al.] // *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. – 2012. – Vol. 18. – № 5. – P. 734-740.

81. Jovcic, B. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia / B. Jovcic, Z. Lepsanovic, V. Suljagic [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55. – № 8. – P. 3929-3931.

82. Kalil, A. C. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A. C. Kalil, M. L. Metersky, M. Klompas [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2016. – Vol. 63. – № 5. – P. e61-e111.

83. Kamel, A. M. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / A. M. Kamel, M. S. A. Monem, N. A. Sharaf [et al.] // *Reviews in medical virology*. – 2022. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-15.

84. Khan, S. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Khan, S. S. Hasan, S. E. Bond [et al.] // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2022. – Vol. 20. – № 5. – P. 749-772.

85. Klein, E. Y. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis / E. Y. Klein, B. Monteforte, A. Gupta [et al.] // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2016. – Vol. 10. – № 5. – P. 394-403.

86. Knight, B. D. The impact of COVID-19 on community antibiotic use in Canada: an ecological study / B. D. Knight, J. Shurgold, G. Smith [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 426-432.

87. Koehler, P. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance / P. Koehler, M. Bassetti, A. Chakrabarti [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – № 6. – P. e149.

88. Koh, T. H. Carbapenem-hydrolysing IMP-1 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Singapore / T. H. Koh, G. S. Babini, N. Woodford [et al.] // *Lancet* (London, England). – 1999. – Vol. 353. – № 9170. – P. 2162.
89. Kollef M. H. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort / M. H. Kollef, C. W. Hamilton, F. R. Ernst // *Infection control and hospital epidemiology*. – 2012. – Vol. 33. – № 3. – P. 250-256.
90. Kooistra, E. J. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients / E. J. Kooistra, M. van Berkel, N. F. van Kempen [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-12.
91. Koulenti, D. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: To Treat or Not to Treat? / D. Koulenti, K. Arvaniti, M. Judd [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 1-11.
92. Koulenti D. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study / D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2017. – Vol. 36. – № 11. – P. 1999-2006.
93. Kunac, A. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection / A. Kunac, Z. C. Sifri, A. M. Mohr [et al.] // *Surgical infections*. – 2014. – Vol. 15. – № 2. – P. 77-83.
94. Lakbar, I. Antimicrobial Stewardship during COVID-19 Outbreak: A Retrospective Analysis of Antibiotic Prescriptions in the ICU across COVID-19 Waves / I. Lakbar, L. Delamarre, F. Curtel [et al.] // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1-15.
95. Langford, B. J. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical microbiology and infection*: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 520-531.

96. Langford, B. J. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / B. J. Langford, J. P. R. Soucy, V. Leung [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2023. – Vol. 29. – № 3. – P. 302.
97. Langford, B. J. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 12. – P. 1622-1629.
98. Lansbury, L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran [et al.] // *The Journal of infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. 266-275.
99. Lartigue M. F. First Detection of a Carbapenem-Hydrolyzing Metalloenzyme in an Enterobacteriaceae Isolate in France / M. F. Lartigue, L. Poirel, P. Nordmann // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48. – № 12. – P. 4929.
100. Lauretti, L. Cloning and Characterization of blaVIM, a New Integron-Borne Metallo- β -Lactamase Gene from a Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolate / L. Lauretti, M. L. Riccio, A. Mazzariol [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43. – № 7. – P. 1584.
101. Lee, N. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial / N. Lee, C. K. Wong, M. C. W. Chan [et al.] // *Antiviral research*. – 2017. – Vol. 144. – P. 48-56.
102. Lewandowski, K. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski, M. Rosołowski, M. Kaniewska [et al.] // *Polish archives of internal medicine*. – 2021. – Vol. 131. – № 2. – P. 121-127.
103. Lewis White, P. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU / P. Lewis White, R. Dhillon, A. Cordey [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 73. – № 7. – P. E1634-E1644.

104. Luyt, C. E. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia / C. E. Luyt, G. Hékimian, D. Koulenti [et al.] // *Current opinion in critical care*. – 2018. – Vol. 24. – № 5. – P. 333-338.
105. Maes, M. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 / M. Maes, E. Higginson, J. Pereira-Dias [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-11.
106. Malik S. S. Increasing Consumption of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic: Implications for Patient Health and Emerging Anti-Microbial Resistance / S. S. Malik, S. Mundra // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-11.
107. Marinescu, A. R. Clostridium Difficile and COVID-19: General Data, Ribotype, Clinical Form, Treatment-Our Experience from the Largest Infectious Diseases Hospital in Western Romania / A. R. Marinescu, R. Laza, V. F. Musta [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2021. – Vol. 57. – № 10. – P. 1-9.
108. Martin-Loeches, I. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study / I. Martin-Loeches, P. Póvoa, A. Rodríguez [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2015. – Vol. 3. – № 11. – P. 859-868.
109. Massart, N. Characteristics and prognosis of bloodstream infection in patients with COVID-19 admitted in the ICU: an ancillary study of the COVID-ICU study / N. Massart, V. Maxime, P. Fillatre [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 183.
110. Meawed, T. E. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave / T. E. Meawed, S. M. Ahmed, S. M. S. Mowafy [et al.] // *Journal of infection and public health*. – 2021. – Vol. 14. – № 10. – P. 1375-1380.
111. Min J. Y. Macrolide therapy in respiratory viral infections / J. Y. Min, Y. J. Jang // *Mediators of inflammation*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-9.
112. Musuuza, J. S. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis / J. S.

- Musuuza, L. Watson, V. Parmasad [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 5. – P. 1-23.
113. Nahimana, A. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals / A. Nahimana, M. Rabodonirina, J. Helweg-Larsen [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2003. – Vol. 9. – № 7. – P. 864-867.
114. Novacescu, A. N. Bacterial and Fungal Superinfections in COVID-19 Patients Hospitalized in an Intensive Care Unit from Timișoara, Romania / A. N. Novacescu, B. Buzzi, O. Bedreag [et al.] // *Infection and drug resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 7001-7014.
115. Nseir, S. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study / S. Nseir, R. Favory, E. Jozefowicz [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2008. – Vol. 12. – № 3. – P. 1-12.
116. Nseir, S. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia / S. Nseir, I. Martin-Loeches, D. Makris [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2014. – Vol. 18. – № 3. – P. 1-8.
117. Nymand C. R. Changes in Antibiotic Prescribing Patterns in Danish General Practice during the COVID-19 Pandemic: A Register-Based Study / C. R. Nymand, J. L. Thomsen, M. P. Hansen // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1-8.
118. Ong, C. C. H. Nosocomial infections among COVID-19 patients: an analysis of intensive care unit surveillance data / C. C. H. Ong, S. Farhanah, K. Z. Linn [et al.] // *Antimicrobial resistance and infection control*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-5.
119. Paparoupa, M. The prevalence of early- and late-onset bacterial, viral, and fungal respiratory superinfections in invasively ventilated COVID-19 patients / M. Paparoupa, R. Aldemyati, H. Roggenkamp [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2022. – Vol. 94. – № 5. – P. 1920-1925.

120. Pasero D. Multi-Drug Resistance Bacterial Infections in Critically Ill Patients Admitted with COVID-19 / D. Pasero, A. P. Cossu, P. Terragni // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 8. – P. 1-14.
121. Patel, A. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India / A. Patel, R. Agarwal, S. M. Rudramurthy [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 9. – P. 2349.
122. Pauwels, I. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey / I. Pauwels, A. Versporten, H. Vermeulen [et al.] // *Antimicrobial resistance and infection control*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-12.
123. Paz, V. Multiplex PCR in the empirical antibiotic treatment of patients with SARS-CoV-2 and bacterial respiratory superinfection / V. Paz, M. L. D’Agostino, F. Garibaldi [et al.] // *Infection prevention in practice*. – 2022. – Vol. 4. – № 3. – P. 1-6.
124. Peng, J. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis / J. Peng, Q. Wang, H. Mei [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 7745.
125. Perrella, A. Hospital Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic in Italy / A. Perrella, F. Fortinguerra, A. Pierantozzi [et al.] // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-11.
126. Pickens, C. O. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia / C. O. Pickens, C. A. Gao, M. J. Cuttica [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 204. – № 8. – P. 921-932.
127. Pourajam, S. Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic / S. Pourajam, E. Kalantari, H. Talebzadeh [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-9.
128. Prattes, J. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European

- Confederation of Medical Mycology / J. Prattes, J. Wauters, D. R. Giacobbe [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 580-587.
129. Rakiro, J. Microbial coinfections and superinfections in critical COVID-19: a Kenyan retrospective cohort analysis / J. Rakiro, J. Shah, W. Waweru-Siika [et al.] // *IJID regions*. – 2021. – Vol. 1. – P. 41-46.
130. Ramos, R. COVID-19 associated infections in the ICU setting: A retrospective analysis in a tertiary-care hospital / R. Ramos, S. de la Villa, S. García-Ramos [et al.] // *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. – 2023. – Vol. 41. – № 5. – P. 278-283.
131. Rebold, N. Clinical Characteristics Associated with Bacterial Bloodstream Coinfection in COVID-19 / N. Rebold, S. Alosaimy, T. Morrisette [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 1281.
132. Reechaipichitkul, W. Causative agents and resistance among hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia patients at Srinagarind Hospital, northeastern Thailand - PubMed / W. Reechaipichitkul, S. Phondongnok, J. Bourpoern, P. Chaimanee // *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. – 2013. – Vol. 44. – № 3. – P. 490-502.
133. Reyes, L. F. Risk factors for developing ventilator-associated lower respiratory tract infection in patients with severe COVID-19: a multinational, multicentre study, prospective, observational study / L. F. Reyes, A. Rodriguez, Y. V. Fuentes [et al.] // *Scientific reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 6553.
134. Riccio, M. L. Characterization of the metallo-beta-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla(IMP) allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny / M. L. Riccio, N. Franceschini, L. Boschi [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44. – № 5. – P. 1229-1235.
135. Rice, T. W. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States / T. W. Rice, L. Rubinson, T. M. Uyeki [et al.] // *Critical care medicine*. – 2012. – Vol. 40. – № 5. – P. 1487-1498.

136. Robledo, I. E. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico / I. E. Robledo, E. E. Aquino, M. I. Santé [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54. – № 3. – P. 1354-1357.
137. Ronchetti, S. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life / S. Ronchetti, E. Ricci, G. Migliorati [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 12. – P. 1-12.
138. Rudramurthy, S. M. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries / S. M. Rudramurthy, M. Hoenigl, J. F. Meis [et al.] // *Mycoses*. – 2021. – Vol. 64. – № 9. – P. 1028.
139. Sandhu, A. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020 / A. Sandhu, G. Tillotson, J. Polistico [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 2272-2274.
140. Sandiumenge A. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management / A. Sandiumenge, J. Rello // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – P. 187-193.
141. Scaife, W. Transferable imipenem-resistance in *Acinetobacter* species from a clinical source / W. Scaife, H. K. Young, R. H. Paton, S. G. B. Amyes // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 1995. – Vol. 36. – № 3. – P. 585-586.
142. Scott, H. Bacterial infections and death among patients with Covid-19 versus non Covid-19 patients with pneumonia / H. Scott, A. Zahra, R. Fernandes [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2022. – Vol. 51. – P. 1-5.
143. Seagle, E. E. The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic / E. E. Seagle, B. R. Jackson, S. R. Lockhart [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2022. – Vol. 74. – № 5. – P. 802-811.
144. Segrelles-Calvo, G. *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors / G. Segrelles-Calvo, G. R. de S Araújo, E. Llopis-Pastor [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 188. – P. 1-6.

145. Seitz, T. The Role of Bacterial and Fungal Superinfection in Critical COVID-19 / T. Seitz, J. Holbik, A. Grieb [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 1-12.
146. Seligman, R. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia / R. Seligman, L. F. Ramos-Lima, V. do A. Oliveira [et al.] // *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. – 2013. – Vol. 39. – № 3. – P. 339-348.
147. Signorini, L. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients / L. Signorini, G. Moioli, S. Calza [et al.] // *Critical care explorations*. – 2021. – Vol. 3. – № 6. – P. E0430.
148. Somers, E. C. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 / E. C. Somers, G. A. Eschenauer, J. P. Troost [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 73. – № 2. – P. E445-E454.
149. Søvik, S. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation / S. Søvik, A. Barrat-Due, T. Kåsine [et al.] // *The Journal of infection*. – 2022. – Vol. 85. – № 1. – P. 57-63.
150. 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 [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157.
151. Tan, S. H. A point prevalence survey to assess antibiotic prescribing in patients hospitalized with confirmed and suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19) / S. H. Tan, T. M. Ng, H. L. Tay [et al.] // *Journal of global antimicrobial resistance*. – 2021. – Vol. 24. – P. 45-47.
152. Tarafdar F. Evaluating the antimicrobial resistance patterns and molecular frequency of bla_{oxa}-48 and bla_{GES-2} genes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burn wound infection in Tehran, Iran / F. Tarafdar, B. Jafari, T. Azimi // *New Microbes and New Infections*. – 2020. – Vol. 37. – P. 100686.

153. Tashiro, M. Decreased community-acquired pneumonia coincided with rising awareness of precautions before governmental containment policy in Japan / M. Tashiro, S. Sato, A. Endo [et al.] // *PNAS Nexus*. – 2023. – Vol. 2. – № 5. – P. 1-10.
154. Tong-Minh, K. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department / K. Tong-Minh, Y. van der Does, S. Engelen [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-9.
155. Torrecillas, M. Antimicrobial use and aetiology of bloodstream infections in critically ill patients during early stages of SARS-CoV-2 pandemic / M. Torrecillas, V. D. Gumucio, A. Padullés [et al.] // *Infection Prevention in Practice*. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 1-8.
156. Torres, A. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of th / A. Torres, M. S. Niederman, J. Chastre [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 50. – № 3. – P. 1-26.
157. Vâță, A. Antibiotic Usage in the COVID-19 Intensive Care Unit of an Infectious Diseases Hospital from Nord-Eastern Romania / A. Vâță, F. M. Roșu, O. S. Dorneanu [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2023. – Vol. 59. – № 4. – P. 1-12.
158. Vázquez-Ucha, J. C. New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the β -Lactams / J. C. Vázquez-Ucha, J. Arca-Suárez, G. Bou, A. Beceiro // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 23. – P. 1-32.
159. Villegas, M. V. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase / M. V. Villegas, K. Lolans, A. Correa [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51. – № 4. – P. 1553-1555.
160. Watanabe, M. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* / M. Watanabe, S. Iyobe, M. Inoue, S. Mitsuhashi // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1991. – Vol. 35. – № 1. – P. 147-151.

161. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care / Text : electronic. – 2009. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/> (date accessed: 19.07.2023).
162. Wicky, P. H. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality-A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network / P. H. Wicky, C. Dupuis, C. Cerf [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 1-14.
163. Yang, Y. Antibiotic Use in China's Public Healthcare Institutions During the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Nationwide Procurement Data, 2018-2020 / Y. Yang, X. Geng, X. Liu [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-14.
164. Ye, Z. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review / Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30. – № 8. – P. 4381-4389.
165. Yin, X. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection / X. Yin, X. Xu, H. Li [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2022. – Vol. 59. – № 1. – P. 1-8.
166. Yitbarek, G. Y. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review / G. Y. Yitbarek, G. Walle Ayehu, S. Asnakew [et al.] // *SAGE Open Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – P. 1-8.
167. Yong, D. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India / D. Yong, M. A. Toleman, C. G. Giske [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53. – № 12. – P. 5046.
168. Yoon, S. M. Incidence and clinical outcomes of bacterial superinfections in critically ill patients with COVID-19 / S. M. Yoon, J. Lee, S. M. Lee, H. Y. Lee // *Frontiers in medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1-10.
169. Zarogoulidis, P. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases / P. Zarogoulidis, N. Papanas, I. Kioumis [et al.] // *European journal of clinical pharmacology*. – 2012. – Vol. 68. – № 5. – P. 479-503.