

# Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону

\*Н. В. ПАВЛОВИЧ<sup>1</sup>, М. В. ЦИМБАЛИСТОВА<sup>1</sup>, Н. В. АРОНОВА<sup>1</sup>,  
А. С. АНИСИМОВА<sup>1</sup>, С. О. ВОДОПЬЯНОВ<sup>1</sup>, А. С. ВОДОПЬЯНОВ<sup>1</sup>,  
Е. Н. ГУДУЕВА<sup>1</sup>, М. М. САГАКЯНЦ<sup>1</sup>, Е. В. КОВАЛЕВ<sup>2</sup>, А. К. НОСКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

## Community-Acquired Pneumonia of Bacterial Etiology and the Spectrum of Pathogen Sensitivity to Antibiotics in Corona-Positive and Corona-Negative Patients in Rostov-on-Don

\*NATALIA V. PAVLOVICH<sup>1</sup>, MARINA V. TSIMBALISTOVA<sup>1</sup>, NADEZHDA V. ARONOVA<sup>1</sup>,  
ANASTASIA S. ANISIMOVA<sup>1</sup>, SERGEY O. VODOPYANOV<sup>1</sup>, ALEXEY S. VODOPYANOV<sup>1</sup>,  
ELENA N. GUDUEVA<sup>1</sup>, MARGARITA M. SAGAKYANTS<sup>1</sup>,  
EVGENY V. KOVALEV<sup>2</sup>, ALEXEY K. NOSKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rosпотребнадзор Administration for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

### Резюме

**Актуальность.** В условиях продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции на фоне снижения иммунного статуса организма течение вирусной пневмонии достаточно часто осложняется присоединением бактериальной микрофлоры. Возбудители такой коинфекции могут проявлять множественную лекарственную резистентность, что существенно снижает эффективность этиотропной терапии. В этой связи целесообразным представляется микробиологическое сопровождение пациентов с целью выбора наиболее оптимальных схем лечения.

**Цель.** Изучение видового состава бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) у коронапозитивных (Covid-19+) и коронанегативных (Covid-19-) пациентов и определение спектра их чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам.

**Материал и методы.** Исследован видовой состав микроорганизмов образцов мокроты от 723 пациентов с ВП, поступивших из ЛПО г. Ростова-на-Дону в августе и декабре 2020 года. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью бактериологического и масс-спектрометрического методов. Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом.

**Результаты.** Показано, что в августе в спектре возбудителей ВП преобладали пневмококки и стафилококки, тогда как в декабре вырос процент выделений *Acinetobacter* spp. и *S. haemolyticus*. Обнаружена высокая степень изоляции различных видов дрожжей р. *Candida*, причём у Cov+ больных выявлена тенденция к большей обсеменённости ( $\geq 10^4$  м.кл./мл). Некоторые возбудители (*A. baumannii*, *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) характеризуются полиантибиотикорезистентностью, а отдельные штаммы этих видов — панрезистентностью ко всем группам антибиотиков.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют, что тяжёлые формы внебольничной пневмонии могут быть обусловлены вирусно-бактериальными и вирусно-бактериально-дрожжевыми ассоциациями возбудителей, включая бактерии с узким спектром чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония; мокрота; бактериальная микрофлора; антибиотикочувствительность; коронапозитивные (Covid-19+), коронанегативные (Covid-19-) пациенты

**Для цитирования:** Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., Гудуева Е.Н., Сагакянц М.М., Ковалев Е.В., Носков А.К. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 26–32. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-26-32.

### Summary

**Relevance.** In the context of the ongoing pandemic of coronavirus infection, the course of viral pneumonia is often complicated by the addition of bacterial microflora due to a decrease in the body's immune status. The causative agents of

such a co-infection can exhibit multiple drug resistance, which significantly reduces the effectiveness of etiotropic therapy. In this regard, it seems expedient to provide microbiological support to patients in order to select the most optimal treatment regimens.

**Aim.** To study the composition of bacterial pathogens' species, that cause community-acquired pneumonia (CAP) in corona-positive (COVID-19+) and corona-negative (COVID-19-) patients and to determine the spectrum of their sensitivity/resistance to antibacterial drugs.

**Material and methods.** The species composition of microorganisms in sputum samples from 723 patients with CAP, who were admitted from the healthcare facility in Rostov-on-Don in August and December 2020 were studied. The isolated cultures were identified using bacteriological and mass spectrometric methods. The sensitivity of bacteria to antibiotics was determined by the disk diffusion method.

**Results.** It was shown that in August pneumococci and staphylococci prevailed in the spectrum of CAP pathogens, while in December the percentage of excretions of *Acinetobacter* spp. and *S. haemolyticus* increased. Various types of *p. Candida* yeast were found with a high degree of isolation, COVID-19 + patients showed a tendency towards greater contamination ( $\geq 10^4$  mcl/ml). Some pathogens (*A.baumannii*, *S.haemolyticus*, *Paeruginosa*, *S.maltophilia*) are characterized by polydrug resistance, and some strains of these species are pan-resistant to all groups of antibiotics.

**Conclusion.** The data obtained demonstrate that severe forms of community-acquired pneumonia can be caused by viral-bacterial and viral-bacterial-yeast combinations of pathogens, including bacteria with a narrow spectrum of sensitivity to antibacterial drugs.

**Keywords:** community-acquired pneumonia; sputum; bacterial microflora; antibiotic sensitivity; corona-positive (COVID-19+), corona-negative (COVID-19-) patients

**For citation:** Pavlovich N.V., Tsimbalistova M.V., Aronova N.V., Anisimova A.S., Vodopyanov S.O., Vodopyanov A.S., Gudueva E.N., Sagakants M.M., Kovalev E.V., Noskov A.K. Community-acquired pneumonia of bacterial etiology and the spectrum of sensitivity of pathogens to antibiotics in corona-positive and corona-negative patients in Rostov-on-Don. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 1–2: 26–32. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-26-32.

## Введение

В настоящее время внимание всего мира приковано к новой коронавирусной инфекции, которая приобрела характер пандемии и зарегистрирована в большинстве стран мира. По мере накопления знаний и практического опыта борьбы с этой инфекцией уже выяснены многие вопросы эпидемиологии, патогенеза, профилактики и лечения заболевания. Так, установлено, что одними из ведущих симптомов Covid-19 являются резкое снижение иммунного статуса организма (лейкопения, цитокиновый шторм) и вирусное поражение лёгочной ткани (до 30% пациентов) [1–3]. Согласно данным литературы, большинство тяжёлых и летальных случаев связано с развитием вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома на фоне сопутствующей патологии. Кроме того, ситуация усугубляется тем, что при нарушении иммунной защиты организма патологически быстро развивается вторичная бактериальная или грибковая пневмония [4, 5]. В свою очередь, подобные осложнения существенно повышают неблагоприятный прогноз заболевания. Например, летальность больных с Covid-19 при развитии у них аспергиллеза лёгких возрастает на 16–25%.

Особого внимания заслуживает и тот факт, что появляется всё больше сообщений, посвящённых бактериальным возбудителям, вызывающим т.н. суперинфекции, которые не поддаются лечению антибактериальными препаратами [1]. Естественно, что при неоправданно широком применении антибиотиков в условиях современной пандемии (терапия отчаяния) в популяции появляются бактериальные клоны, резистентные

к большинству химиопрепаратов [6, 7]. Более того, одной из особенностей пневмоний у Covid-19+ больных являются микстинфекции, обусловленные различными вирусами, бактериями и грибами [8]. В этой связи в настоящее время повышается необходимость постоянного микробиологического сопровождения больного, которое позволит не только установить вид возбудителя, оценить его чувствительность к антибактериальным препаратам, но и определить наиболее адекватную схему этиотропной терапии. На сегодняшний день в распоряжении бактериологов имеются современные методы идентификации микроорганизмов, в частности масс-спектрометрический анализ, различные типы баканализаторов, ПЦР-диагностика и др., позволяющие значительно сократить время и повысить точность проводимого исследования.

В последние годы всё чаще регистрируется выделение от больных полиантибиотикорезистентных инфекционных агентов. Так, репрезентативное исследование, проведённое в период пандемии Covid-19 на базе ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», показало появление у больных с пневмониями грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, устойчивой к большинству цефалоспоринов и фторхинолонов [7]. Данная проблема приобретает глобальный масштаб и диктует необходимость постоянного мониторинга антибиотикорезистентности патогенных или условно-патогенных микроорганизмов с целью предотвращения их дальнейшего распространения. Анализ циркулирующих панрезистентных бактерий позволил выделить наиболее

опасные инфекционные агенты, к которым отнесены *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [9]. В большинстве случаев эти микроорганизмы являются возбудителями трудно поддающейся лечению нозокомиальной пневмонии. Подобные примеры дают основание некоторым авторам считать, что эра антибиотикотерапии близится к своему завершению [9, 10].

В противоположность внутрибольничной инфекции, у некоторых пациентов, получающих лечение в домашних условиях, может развиваться т.н. внебольничная (негоспитальная) пневмония (ВП), которая возникает вне лечебного учреждения или в первые 48 ч после госпитализации. Как установлено, в роли этиологических агентов при ВП выступают разнообразные бактерии, вирусы, грибки и паразиты. Однако их спектр отличается от возбудителей нозокомиальных пневмоний. Так, наиболее часто из мокроты больных выделяют *Streptococcus pneumoniae* (до 30%) и *Haemophilus influenzae* (до 10%) [11, 12]. Реже встречаются *Klebsiella pneumoniae* (или другие представители семейства Enterobacteriaceae) и *Staphylococcus aureus*.

Цель работы — изучение видового состава бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний у коронапозитивных (Covid-19+) и коронанегативных (Covid-19-) пациентов и определение спектра их чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам.

## Материал и методы

В работу включены пробы мокроты от 723 пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, поступившие из ЛПО г. Ростова-на-Дону в августе ( $n=420$ ) и декабре ( $n=303$ ) 2020 года. Образцы доставляли не позднее 24 ч с момента забора материала от больных с различными сроками заболевания.

Бактериологическую работу выполняли в соответствии с МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии», а также согласно [13–16].

Параллельно у этих же пациентов проводили ПЦР-диагностику мазков из носоглотки на наличие РНК вируса SARS-Cov-2. Для выявления РНК коронавируса использовали наборы для выделения РНК «РИБО-преп» и наборы для постановки ПЦР «Амплиценс Cov-Bat-FL» производства ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ. Реакцию и учёт результатов проводили согласно рекомендациям производителя.

Для оценки видового состава микрофлоры мокроты проводили высевы из разведений  $10^{-6}$  и  $10^{-7}$  на различные дифференциально-диагностические среды (МПА, среды Эндо и Сабуро, шоко-

ладный и кровяной агары). За диагностические титры для бактериальных культур принимали количества  $\geq 10^5$  м. к.л./мл, для грибов рода *Candida*  $\geq 10^4$  м. к.л./мл [17]. В случае выявления этиологически значимых микроорганизмов в меньших количествах определяли степень контаминации проб микрофлорой носоглотки с помощью микроскопии нативных мазков с окраской по Граму. При наличии в мазках большого количества клеток слизистой с адгезированными грамположительными и грамотрицательными кокковыми бактериями результаты оценивали как сомнительные.

Идентификацию чистых культур патогенов проводили традиционными микробиологическими методами (окраска по Граму, морфология колоний, биохимическая активность) и белковым профилированием с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Получение спектров исследованных культур выполняли с использованием масс-спектрометра Autoflex speed III Bruker Daltonics (Германия) и программного обеспечения Flex Control, идентификацию — с помощью программы Biotyper. Достоверность идентификации оценивали при Score  $\geq 2,3$ .

Чувствительность выделенных культур к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Результаты учитывали в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [18].

Наличие у бактерий  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра оценивали с помощью дисков с нитроцефином (хромогенным цефалоспорином), согласно рекомендациям фирмы-производителя (BD, Becton, Dickinson and Company, USA).

## Результаты и обсуждение

Из общего количества исследованных в августе 2020 г. ( $n=420$ ) число коронапозитивных пациентов составило 69% (291 человек) и коронанегативных — 31% (129 человек). В декабре 2020 г. ( $n=303$ ) эти показатели составляли 35,6% (108 человек) коронапозитивных и 64,4% (195 человек) коронанегативных больных.

Общее количество изолированных этиологически значимых возбудителей в диагностических титрах в августе и декабре имели сопоставимые значения, однако выявлена тенденция к более частому обнаружению патогенной бактериальной микрофлоры у пациентов с Covid-19 (табл. 1).

Видовой состав культур, изолированных и идентифицированных с помощью бактериологического и масс-спектрометрического методов, представлен в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, спектр изолированных микроорганизмов в обеих группах включал разнообразную грамположительную и грамотрицательную микрофлору. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что в большинстве случаев возбудителями бактериаль-

**Таблица 1. Количественные показатели выделения этиологически значимых микроорганизмов**  
**Table 1. Quantitative indicators of isolation of etiologically significant microorganisms**

Этап исследования, общее количество проб	Общее количество выделенных культур	Количество изолированных культур по группам пациентов	
		Covid-19+ ( $n=291$ )	Covid-19- ( $n=129$ )
Август 2020 г. ( $n=420$ )	212 (50,5%)	156 (54%)	56 (43%)
Декабрь 2020 г. ( $n=303$ )	209 (69%)	92 (85%)	117 (60%)

**Таблица 2.** Спектр и частота выявления этиологически значимых микроорганизмов у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

**Table 2.** Spectrum and frequency of detection of etiologically significant microorganisms in corona-positive and corona-negative patients with community-acquired pneumonia

Виды микроорганизмов	% выявления микроорганизмов (n=420)			% выявления микроорганизмов (n=303)		
	август 2020 г.			декабрь 2020 г.		
	Общее кол-во абс., %	Covid-19+ (n=291)	Covid-19- (n=129)	Общее кол-во абс., %	Covid-19+ (n=108)	Covid-19- (n=195)
<i>Candida</i> spp.	111 (26,4%)	87 (30%)	24 (19%)	118 (39%)	40 (37%)	78 (40%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19 (4,5%)	13 (4,5%)	6 (4,6%)	2 (0,7%)	0	2 (1%)
<i>S.aureus</i>	22 (5,2%)	17 (5,8%)	5 (3,9%)	30 (10%)	15 (14%)	15 (7,7%)
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (3,6%)	12 (4%)	3 (2,3%)	5 (1,7%)	3 (2,8%)	2 (1%)
<i>E.coli</i>	6 (1,4%)	3 (1%)	3 (2,3%)	6 (2%)	3 (2,8%)	3 (1,5%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	8 (1,9%)	5 (1,7%)	3 (2,3%)	4 (1,3%)	3 (2,8%)	1 (0,5%)
<i>Klebsiella</i> spp.	9 (2,1%)	4 (1,4%)	5 (3,9%)	6 (2%)	4 (3,7%)	2 (1%)
<i>Stenotrophomonas</i>	8 (2%)	5 (1,7%)	3 (2,3%)	1 (0,3%)	0	1 (0,5%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	6 (1,4%)	5 (1,7%)	1 (0,8%)	6 (2%)	3 (2,8%)	3 (1,5%)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (1,2%)	4 (1,4%)	1 (0,8%)	3 (1%)	2 (1,8%)	1 (0,5%)
<i>S.haemolyticus</i>	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,8%)	8 (2,6%)	3 (2,8%)	5 (2,5%)
<i>Chryseobacterium</i>	1 (0,2%)	0	1 (0,8%)	2 (0,7%)	2 (1,9%)	0

**Таблица 3.** Частота выявления кандидоносительства ( $\leq 10^3$  м. кл./мл) и микотического поражения лёгких ( $\geq 10^4$  м. кл./мл) дрожжами р. *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничной пневмонией

**Table 3.** Frequency of detection of candidiasis ( $\leq 10^3$  mcl/ml) and mycotic lung damage ( $\geq 10^4$  mcl/ml) caused by *Candida* yeast in corona-positive and corona-negative patients with community-acquired pneumonia

Группы пациентов	% выявления август 2020 г. (n=420)		Группы пациентов	% выявления декабрь 2020 г. (n=303)	
	$\leq 5 \cdot 10^3$ м. кл./мл	$\geq 10^4$ м. кл./мл		$\leq 5 \cdot 10^3$ м. кл./мл	$\geq 10^4$ м. кл./мл
Covid-19+ (n=291)	22	30	Covid-19+ (n=108)	14,8	37
Covid-19- (n=129)	31	19	Covid-19- (n=195)	13,8	40

ной пневмонии в августе являлись пневмококки и стафилококки, что согласуется с известными данными литературы [11, 12]. Однако в декабре дизайн микроорганизмов несколько изменился. Так, в обеих исследуемых группах вырос процент выявления *Acinetobacter* (преимущественно *baumannii*), *S.aureus* и *S.haemolyticus*. Общий спектр других этиологически значимых микроорганизмов, изолированных из мокроты больных ВП, был представлен грамотрицательными бактериями, включая *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Более того, именно у коронапозитивных пациентов в декабре прослеживается тенденция к увеличению выявления бактериальных агентов, известных как возбудители нозокомиальных инфекций, например, *A.baumannii*, *Paeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* и др. [16].

Характерной особенностью двух этапов исследования (август, декабрь) является достаточно высокий процент выделения из мокроты дрожжей р. *Candida*. При этом, если в августе было зарегистрировано большее количество случаев грибкового поражения лёгких ( $\geq 10^4$  м. кл./мл) у Covid-19+ больных (30% против 19% у Covid-19-), то в декабре высокий показатель выявлен уже в обеих группах – у Covid-19+ и Covid-19- пациентов (37% и 40%, соответственно) (табл. 3). Особого внимания заслуживает тот факт, что, помимо об-

наружения в мокроте дрожжей в диагностических количествах, в большом количестве случаев (14–31%) мы определили у больных наличие грибов на уровне кандидоносительства ( $\leq 5 \times 10^3$  м. кл./мл). По мнению ряда авторов, присутствие дрожжей в незначительных количествах не играет этиологической роли в патогенезе пневмоний, а является показателем контаминации образца микрофлорой ротовой полости. Однако нельзя исключить, что на фоне пандемии столь частое обнаружение дрожжевых клеток в мокроте (или ротовой полости) обусловлено как снижением иммунного статуса организма, так и использованием кортикостероидных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия. На этом фоне явление кандидоносительства создаёт предпосылку для дальнейшего размножения кандид с переходом из стадии носительства к системному поражению верхних дыхательных путей. Необходимо отметить также, что видовой состав дрожжей характеризовался разнообразием в обеих группах и, помимо *C.albicans*, включал инвазивные виды (например, *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* и *Geotrichum capitatum*).

Особый научный интерес и практическое значение имеет изучение спектра чувствительности/устойчивости возбудителей, изолированных от больных. Результаты исследования суммированы в табл. 4.

**Таблица 4.** Маркеры устойчивости этиологически значимых возбудителей внебольничных пневмоний (август, декабрь 2020 г.)

**Table 4.** Markers of resistance of etiologically significant pathogens of community-acquired pneumonia (August, December 2020)

Виды микроорганизмов	Кол-во штаммов	% устойчивых штаммов											
		Амп	Амо	Цеф	Г	Ами	Д	Ази	Кли	Цип	Лев	Ф	Ц/с
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21	5	5	43	67	—	95	14	—	43	—	—	
<i>S. aureus</i>	52	40	17	13,5	6	—	38	15	2	4	13,5	36,5	0
<i>Klebsiella</i> spp.	15	100	67	40	13	13	100	100	100	33	47	80	20
<i>Acinetobacter</i> spp.	12	100	100	83	83	83	100	75	100	83	92	100	75
<i>S. haemolyticus</i>	10	70	50	60	50	40	80	90	10	90	60	—	—
<i>Pseudomonas</i> spp.	12	100	100	83	100	42	100	100	100	42	83	100	33
<i>Stenotrophomonas</i>	9	100	100	100	56	44	100	100	100	56	56	100	56
<i>Enterobacter</i> spp.	8	100	88	50	0	0	100	100	100	25	25	63	—

**Примечание.** Амп — ампициллин; Амо — амоксилав; Цеф — цефотаксим; Г — гентамицин; Ами — амикацин; Д — доксицилин; Ази — азитромицин; Кли — клиндамицин; Цип — ципрофлоксацин; Лев — левомицетин; Ф — фуразолидон; Ц/с — цефоперазон/сульбактам; «—» — не определяли.

**Note.** «—» — Was not determined.

Как установлено, наиболее часто встречающиеся возбудители ВП (пневмококк и золотистый стафилококк) характеризовались достаточно широким спектром чувствительности к антибактериальным препаратам, в частности большинство штаммов *S. pneumoniae* (до 95%) сохраняют высокую чувствительность к β-лактамам (ампициллин, амоксициллин) и пенициллиназозащищённым препаратам (амоксилав). 40% штаммов *S. aureus* проявляли устойчивость к ампициллину, но многие препараты (амоксилав, цефотаксим, гентамицин, азитромицин, клиндамицин, фторхинолоны и левомицетин) обладали выраженным антибактериальным действием в отношении большинства клинических изолятов (до 80%). В противоположность этому, *S. haemolyticus* был устойчив к большинству антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и др.), сохраняя чувствительность только к клиндамицину.

По результатам нашего исследования, с сожалением приходится констатировать, что выделенные из мокроты грамотрицательные бактерии характеризовались множественной антибиотикоустойчивостью, имея по 3 и более маркеров резистентности. Например, большинство изолятов *A. baumannii* (70–100%), *S. maltophilia* (56–100%) были устойчивы ко всем группам антибиотиков. До 40% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* утратили чувствительность к амикацину, фторхинолонам и цефоперазону/сульбактаму.

Изучение механизмов устойчивости к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам и цефалоспорином) у полиантибиотикорезистентных штаммов с помощью дисков с нитроцефином показало, что все культуры (*A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. haemolyticus*, *Klebsiella* spp.), проявляющие устойчивость к этим препаратам, синтезируют β-лактамазу расширенного спектра действия. В противоположность им, пневмококки и энтерококки не обладали фер-

ментативной активностью и сохраняли чувствительность к пенициллинам.

Таким образом, проведённое исследование показало, что достаточно часто на фоне снижения иммунного статуса и ковидного вирусного поражения лёгких у больных развиваются вторичные бактериальные или грибковые пневмонии. Это может осложнять течение инфекционного процесса и диктует необходимость проведения индивидуального микробиологического исследования для выбора наиболее адекватных и эффективных схем лечения больного.

## Заключение

Проблема антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний человека в последние годы приобретает всё большую актуальность в связи появлением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и снижением эффективности этиотропной терапии. В настоящее время ситуация усугубляется из-за появления новой коронавирусной инфекции, которая приобрела характер пандемии. Патогенетические особенности Covid-19 (поражение лёгочной ткани, резкое снижение иммунного статуса организма), мощная терапия антибиотиками широкого спектра действия и кортикостероидами создаёт предпосылки для вторичных осложнений и, в частности, для развития коинфекций бактериальной или грибковой этиологии. На этом неблагоприятном фоне наиболее серьёзную проблему представляют штаммы, не поддающиеся лечению рекомендованными лекарственными препаратами. Согласно последнему руководству Американского общества по инфекционным болезням, максимальный риск представляют *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, присоединение которых к ковидной пневмонии повышает вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Поэтому

возрастает роль проведения микробиологического исследования (микробиологическое сопровождение больного) с целью выделения инфекционного агента и определения наиболее эффективной антибиотикотерапии с привлечением всего арсенала антимикробных препаратов.

Согласно результатам настоящего исследования, возбудители внебольничных пневмоний у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону включают разнообразную грамположительную и грамотрицательную микрофлору. При этом в достаточно большом числе случаев были изолированы в диагностических количествах культуры (*A.baumannii*, *S.maltophilia*, *Paeruginosa*, *K.pneumoniae*, *S.haemolyticus*), которые характеризовались узким спектром чувствительности к антибактериальным препаратам. Более того, некоторые штаммы этих видов проявляли панрезистентность ко всем изученным антибиотикам всех групп, что позволяет предполагать их госпитальное происхождение. Все изученные виды бактерий, проявляющие устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином, синтезировали  $\beta$ -лактамазу расширенного спектра.

Известно, что дрожжи редко являются возбудителями пневмоний, однако в качестве ассо-

циантов при вирусной или бактериальной инфекции их присутствие осложняет течение заболевания и затрудняет лечение пациентов. Поэтому, особого внимания заслуживает тот факт, что у более 30–40% обследованных пациентов в образцах мокроты были обнаружены в больших количествах различные виды дрожжей р. *Candida*. Нельзя не отметить, что у многих больных ВП присутствуют дрожжи в незначительных количествах, однако неблагоприятный фон (антибиотикотерапия, кортикостероиды) создают предпосылки для их беспрепятственного размножения.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что тяжёлые формы пневмонии при новой коронавирусной инфекции могут быть обусловлены вирусно-бактериальными и вирусно-бактериально-дрожжевыми ассоциациями возбудителей. В случае внебольничных пневмоний даже при отрицательных результатах на наличие РНК SARS-Cov-2 нельзя исключить, что выделение от пациентов госпитальных бактериальных штаммов в ассоциации с дрожжами существенно снижает эффективность этиотропной терапии и требует разработки индивидуальных схем лечения с включением противогрибковых препаратов.

## Литература/References

- Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. «Трудная» пневмония. М.: 2020. [Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. «Trudnaya» pneumoniya. Moscow: 2020. (in Russian)]
- Golubkova A.A., Platunova T.A., Sklyar M.S., Vorob'ev A.V., Makarochkina N.G., Karbovnichaya E.A. и др. Структурный анализ заболеваемости COVID-19 персонала крупного многопрофильного медицинского центра. Сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020)»; Ноябрь 25–27, 2020; Москва. Под ред. академика РАН В.Г.Акимкина. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. — С. 29–30. / Golubkova A.A., Platunova T.A., Sklyar M.S., Vorob'ev A.V., Makarochkina N.G., Karbovnichaya E.A. et al. Strukturniy analiz zaboлеваemosti COVID-19 personala крупного mnogoprofil'nogo meditsinskogo tsentra. Sbornik tezisov VIII Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Kontrol' i profilaktika infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi (ISMP-2020)»; Noyabr' 25–27, 2020; Moscow. Pod red. akademika RAN V.G.Akimkina. Moscow: FBUN TsNII Epidemiologii Rospotrebнадзора, 2020; 29–30. (in Russian)]
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.E.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020; 20: 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J, Gong F, Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jeray D, Jenks, Koehler P, Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) — from immunology to treatment. J Fungi. 2020; 6 (2): 91. doi: 10.3390/jof6020091
- Chatterjee M., Anju C.P., Biswas L., Kumar V.A., Mohan C.G., Biswas R. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. Int J Med Microbiol. 2016; 306 (1): 48–58. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.11.004
- Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Базыкина Е.А. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии Covid-19 (май–июнь 2020 г.). Проблемы ООИ. 2020; 3: 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49. [Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Bazykina E.A. Characteristics of Bacterial Microflora Isolated from Sputum of Patients with Pneumonia Registered in Khabarovsk City and Khabarovsk Territory in the Initial Period of COVID-19 Pandemic in May–June, 2020. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2020; 3: 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49 (in Russian)]
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. Проблемы ООИ. 2020; 4: 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105. [Popova A.Y., Ezhlova E.B., Demina Y.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S. et al. Features of Etiology of Community-Acquired Pneumonia Associated with COVID-19. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2020; 4: 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105 (in Russian)]
- Aitken S.L., Clancy C.J. Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. Contagion. 2020; 5 (6): 22–23.
- Lee C-R., Cho H., Jeong B.C., Lee C.H. Strategies to minimize antibiotic resistance. Int J Environ Res Public Health. 2013; 10 (9): 4274–4305. doi: 10.3390/ijerph10094274
- Zaitsev A.A. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 14–21. [Zaitsev A.A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya: vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i vaksino profilaktiki v usloviyakh pandemii COVID-19. Prakticheskaya Pul'monologiya. 2020; 1: 14–21. (in Russian)]
- Sattar S.B.A., Sharma S. Bacterial Pneumonia. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/>
- Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3115-13. Moscow: 2013. (in Russian)]
- Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. М.: 2016. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoi pnevmonii pneumokokkovoi etiologii: Metodicheskie rekomendatsii MR 4.2.0114-16. Moscow: 2016. (in Russian)]
- Клинические рекомендации МЗ РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции. 2018. [Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): mikrobiologicheskaya diagnostika khronicheskoi respiratornoi infektsii, 2018. (in Russian)]

16. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда; отв. ред. Д.Н. Протченко, Б.З. Белоцерковский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. [Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. B.R. Gel'fanda; отв. red. D.N. Protsenko, B.Z. Belotserkovskii. 2 izd., pererab. i dop. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2016. (in Russian)]
17. Мороз А.Ф., Снегирёва А.Е. Грибы рода *Candida* (Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам). Методические рекомендации. М.: НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, 2009. [Moroz A.F., Snegireva A.E. Griby roda *Candida* (Metody vydeleniya, identifikatsii na vidovom уровне i opredelenie chuvstvitel'nosti k protivogribkovym preparatam). Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: NIEM im. N. F. Gamalei RAMN, 2009. (in Russian)]
18. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04. М.: 2004. [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04. Moscow: 2004. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Павлович Наталья Владимировна* — д. м. н., главный научный сотрудник, и. о. заведующей лабораторией туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Цимбалистова Марина Викторовна* — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Аронова Надежда Валентиновна* — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Анисимова Анастасия Сергеевна* — младший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Водопьянов Сергей Олегович* — д. м. н., главный научный сотрудник, и. о. заведующего лабораторией биохимии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

*Водопьянов Алексей Сергеевич* — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Гудуева Елена Николаевна* — младший научный сотрудник музея живых культур с центром патогенных вибрионов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Сагакянц Маргарита Мардиросовна* — научный сотрудник музея живых культур с центром патогенных вибрионов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*Ковалев Евгений Владимирович* — руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

*Носков Алексей Кимович* — директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

## About the authors

*Natalia V. Pavlovich* — D.Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Marina V. Tsybalistova* — Ph.D. in medicine, Senior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Nadezhda V. Aronova* — Ph.D. in biology, Senior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Anastasia S. Anisimova* — Junior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Sergey O. Vodopyanov* — D.Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Alexey S. Vodopyanov* — Ph.D. in medicine, Senior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Elena N. Gudueva* — Junior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Margarita M. Sagakyants* — Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

*Evgeny V. Kovalev* — Head of the Department of Rosпотребнадзор for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

*Alexsey K. Noskov* — Director of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia