

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Муравьева А.А.^{1,2}, Батурин В.А.¹, Коврижкин Ф.В.², Сулова Н.А.², Ермоленко Ю.С.², Иванова А.В.^{1,2}, Куницина Е.А.³

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: Muravyeva81@mail.ru;

²ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 3», Ставрополь;

³ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь

При пандемии COVID-19 произошло прогрессивное увеличение резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам, особенно в стационарах, которые оказывали помощь таким пациентам. Был проведен анализ данных мониторинга бактериологического обследования пациентов реанимационного отделения многопрофильного стационара за период с 2019 по 2022 г. Наблюдалось выделение одних и тех же внутрибольничных штаммов, с изменением доли некоторых патогенов в период пандемии и в постковидный период. Так, по сравнению с 2019 годом в ковидный период возросла доля энтерококков и *A. baumannii*. В 2022 году по сравнению с 2020 и 2021 гг. уменьшилось количество энтеробактерий, *P. aeruginosa*, но увеличилась доля энтерококков и стафилококков. Впрочем, лидирующие позиции *Klebsiella spp.* сохранялись. Мониторинг резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам выявил удовлетворительный уровень чувствительности в 2022 г. у энтеробактерий к цефоперазон/сульбактаму и амикацину, а имипенем, меропенем и тигециклин могут рассматриваться как препараты второго выбора. Среди выделенных стафилококков возросла доля MRSA. При этом показано сохранение высокой чувствительности (100%) к ванкомицину и линезолиду и удовлетворительной - к амикацину (77,6%). Установлено уменьшение чувствительности энтерококков к ампициллину, имипенему и левофлоксацину. Чувствительность к ванкомицину и линезолиду составила 100%. Предполагается, что изменения состава выделяемых микроорганизмов и антибиотикорезистентности были обусловлены особенностями маршрутизации пациентов, госпитализируемых в ОРИТ в период пандемии COVID-19. Регулярное проведение бактериологического мониторинга и оценка динамики антибиотикорезистентности позволяют определить выбор наиболее эффективных противомикробных средств.

Ключевые слова: ОРИТ, антибиотикорезистентность, противомикробные препараты, мониторинг чувствительности, микробный пейзаж.

EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE INTENSIVE CARE DEPARTMENT OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Muravyeva A.A.^{1,2}, Baturin V.A.¹, Kovrizhkin F.V.², Suslova N.A.², Ermolenko Yu.S.², Ivanova A.V.^{1,2}, Kunitsina E.A.³

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: Muravyeva81@mail.ru;

²GBUZ SK City Clinical Hospital No. 3, Stavropol;

³LLC Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol

The COVID-19 pandemic has progressively increased the resistance of microorganisms to antibacterial agents and the number of cases of invasive fungal infections, especially in repurposed for COVID hospitals. The monitoring data analysis of bacteriological examination of patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital for the period from 2019 to 2022 was made. Analysis of the results of the study showed the isolation of the same nosocomial strains, with a change in the proportion of some pathogens during the pandemic and in the post-COVID period. Thus, in 2019, during the covid period, the proportion of enterococci and *A. Baumannii* had increased, and in 2022 compared to 2020 and 2021 the number of enterobacteria, *P. aeruginosa*, had decreased, but the proportion of enterococci and staphylococci had also increased. The change in the composition of nosocomial microorganisms in the ICU of a multidisciplinary hospital during the pandemic was led to an increasing in the proportion of gram-positive bacteria (staphylococci and enterococci) and was continued into the post-COVID 2022 year, while maintaining the leading positions of *Klebsiella spp.* Monitoring of resistance of microorganisms to antibacterial agents revealed a satisfactory level of sensitivity for the current period in Enterobacteria to Cefoperazone / Sulbactam and Amikacin, and Imepenem, Meropenem and Tigecycline can be considered as second-choice

drugs. Among the isolated Staphylococci, the proportion of MRSA increased. At the same time, the preservation of high sensitivity (100%) to Vancomycin and Linezolid and satisfactory sensitivity to Amikacin (77.6%) was shown. A decrease in the sensitivity of Enterococci to Ampicillin, Imipenem and Levofloxacin was established. Sensitivity to Vancomycin and Linezolid was 100%. It is assumed that changes in the composition of isolated microorganisms and antibiotic resistance were due to the peculiarities of the routing of patients admitted to the ICU during the COVID-19 pandemic. Regular bacteriological monitoring and assessment of the dynamics of antibiotic resistance will help to determine the choice of the most effective antimicrobial agents.

Keywords: ICU, antibiotic resistance, antimicrobials, susceptibility monitoring, microbial landscape.

Проблема формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам давно беспокоит медицинскую общественность. Ежегодно появляются новые данные о появлении устойчивых штаммов различных бактерий к новым и новейшим противомикробным средствам [1-3]. Проблема резистентности сегодня рассматривается уже с позиций национальной безопасности. В 2019 году Президентом Российской Федерации издан Указ № 97 от 11 марта 2019 года «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», который обозначает биологические угрозы. При этом среди биологических угроз указывается «...нарушение нормальной микробиоты человека, влекущее за собой возникновение заболеваний и их распространение; отсутствие специфического иммунитета к отдельным инфекциям, управляемым с помощью средств специфической профилактики; распространение антимикробной резистентности, рост эпидемиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов, увеличение частоты заболеваний, вызываемых инфекциями, у лиц с иммунодефицитными состояниями, распространение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи...».

Пандемия COVID-19 еще больше обострила ситуацию, в частности прогрессивно нарастает резистентность микроорганизмов к антибактериальным средствам, увеличилось количество случаев инвазивных микозов [4-7]. Особенно сложной ситуация образовалась в стационарах, которые оказывали помощь больным с COVID-19 [5; 6]. Поэтому пристальное внимание стало уделяться локальному мониторингу устойчивости к противомикробным средствам в многопрофильных стационарах. Особенно важно контролировать уровень резистентности нозокомиальной флоры, выделяемой у больных ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии). Представлялось целесообразным представить данные такого мониторинга, регулярно проводимого в течение многих лет в городской клинической больнице № 3 г. Ставрополя.

Цель исследования – провести сравнительную оценку данных бактериологического обследования больных, проходивших лечение в ОРИТ многопрофильного стационара за период с 2019 по 2022 г. (до, в период и после пандемии COVID-19).

Материал и методы исследования

Анализ результатов бактериологического мониторинга проводился на базе городской клинической больницы № 3 г. Ставрополя за период с 2019 по 2022 год. К концу 2020 года в г. Ставрополе резко увеличилось количество пациентов с COVID-19 и развитием ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения), что создавало дополнительные угрозы к восстановлению неврологических функций, утяжелению течения инфекции и увеличивало количество летальных исходов. Частота сосудистых осложнений в виде ишемического инсульта у больных COVID-19 напрямую связана с патогенетическими механизмами в виде нарушения функций эндотелия сосудов, повышения свёртывающей системы крови, воздействия на систему гемостаза в целом. Отделение реанимации и интенсивной терапии стационара в этот период проводило лечение больных с ОНМК, ОИМ (острый инфаркт миокарда) в сочетании с COVID-19. При этом пациенты направлялись из всех медицинских организаций г. Ставрополя. В 2021 году стационар продолжил работу в таком же режиме. В 2022 году стационар вернулся к обычному режиму работы, сопоставимому с 2019 годом.

Бактериологическое обследование больных выполнялось на базе лаборатории клинической микробиологии ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии». За анализируемый период (4 года) у больных ОРИТ стационара было выделено 1278 клинических штаммов, полученных из биологического материала пациентов реанимационных отделений (мокрота, ТБА (трахеобронхиальный аспират)). Видовая идентификация грамотрицательных бактерий проводилась с использованием тест-систем для биохимической идентификации. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода на агаре Мюллера - Хинтон с использованием стандартных дисков производства НИЦФ (Россия) и Himedia (Индия). Для определения МПК ванкомицина использовались МИК-полоски для определения минимальной ингибирующей концентрации, ХайКомб-тест производства Himedia (Индия). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018, 2021), EUCAST (2018 г.; 2021 г).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов многолетнего мониторинга микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам показал, что существенных изменений по составу определяемых нозокомиальных штаммов не произошло. На протяжении всего аналитического периода выделялись одни и те же внутрибольничные микроорганизмы. Однако доля некоторых патогенов в период пандемии и в постковидный период изменилась. По сравнению с 2019 годом в ковидный период возросла доля энтерококков и *A. baumannii*. В

2022 году по сравнению с 2020 и 2021 гг. уменьшилось количество энтеробактерий, *P. aeruginosa*, но увеличилась доля энтерококков и стафилококков (табл. 1).

Таблица 1

Состав выделенных нозокомиальных микроорганизмов у больных ОРИТ Enterobacteriales

Микроорганизмы	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Enterobacteriales	57,8%	53,6%	53,8%	39,7%
<i>P. aeruginosa</i>	5,2%	5,4%	4,7%	2,8%
<i>A. baumannii</i>	1,8%	3,4%	3,5%	3,7%
<i>S. aureus</i>	16%	15,9%	16,6%	24,3%
<i>Enterococcus spp.</i>	13,5%	15,9%	16,6%	24,3%
Количество выделенных штаммов	325	351	277	325

Энтеробактерии в 2019 г. в основном были представлены *K. pneumoniae* (44%) и *K. aerogenes* (40%). Доля *E. coli* составила 16%. В период пандемии COVID-19 доля *K. pneumoniae* стала еще большей (65,7%). Количество других энтеробактерий уменьшилось, *K. aerogenes* – 28,6% и *E. coli* – 5,2%. В 2022 г. это соотношение с явным преобладанием *K. pneumoniae* сохранилось. В составе выделенных микроорганизмов доля *P. aeruginosa* была незначительной и в постковидный период еще снизилась. *A. baumannii* выделялись сравнительно редко, в основном при вентилятор-ассоциированной внутрибольничной пневмонии. Однако в период поступления больных с COVID-19 его доля возросла и сохранилась такой же в 2022 году. Грамположительные микроорганизмы были представлены стафилококками и энтерококками. Количество выделяемых штаммов *S. aureus* не изменилось в период пандемии. Однако в 2022 г. наблюдалось заметное увеличение его доли в структуре нозокомиальных патогенов. По сравнению с 2019 г. доля энтерококков последовательно увеличивалась в 2020–2021 гг. В 2022 г. также прослеживалось нарастание количества выделяемых штаммов *Enterococcus spp.*

Таким образом, изменение состава нозокомиальных микроорганизмов в ОРИТ многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19 привело к увеличению доли грамположительных бактерий (стафилококков и энтерококков). При этом увеличение доли грамположительных штаммов продолжилось и в постковидный 2022 год. Впрочем, лидирующее положение энтеробактерий (*Klebsiella spp.*) сохраняется.

Мониторинг резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам выявил динамику со снижением чувствительности к ряду антибиотиков в период пандемии (табл. 2, 3).

Таблица 2

Чувствительность штаммов Enterobacteriales (%) к противомикробным средствам в ОРИТ

Препараты	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Амоксициллин/клавулановая кислота	2,6	0,5	0,7	5,4
Пиперациллин/тазобактам	19,7	10,8	7,4	11,2
Цефтриаксон	5,3	1,8	0,7	1,5
Цефоперазон/сульбактам	81,4	62,9	57,7	77,5
Цефепим	8,5	5,9	5,5	6,2
Имипенем	28,8	21,8	20,8	51,9
Меропенем	43,1	53,5	56,4	60,5
Гентамицин	21,8	38,2	40,3	27,1
Амикацин	46,2	58,8	57,7	43,4
Тигециклин	69,7	57,6	63,7	65%
Левифлоксацин	6,4	4,1	4,0	10,1

Таблица 3

Чувствительность *S. aureus* (%) к противомикробным средствам в ОРИТ

Препараты	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Цефокситин*	61,5	58,5	63,0	55,3
Гентамицин	82,7	71,6	76,1	49,4
Амикацин	96,2	79,2	82,6	77,6
Левифлоксацин	59,6	47,1	47,8	35,3
Эритромицин	36,5	45,2	45,6	24,7
Клиндамицин	55,8	49,0	50,0	35,3
Ванкомицин	100	100	100	100
Линезолид	100	100	100	100
Рифампицин	61,5	79,2	82,6	62,3

*- Цефокситин используется как маркер MRSA.

Наблюдалось интересное изменение чувствительности энтеробактерий к цефоперазон/сульбактаму: снижение чувствительности в 2020-2021 гг. и восстановление её в 2022 г. К имипенему и меропенему в 2022 г. наметилось также повышение чувствительности по сравнению с 2020, 2021 гг. и даже в сравнении с 2019 г. В свою очередь к гентамицину и амикацину чувствительность в 2020 и 2021 гг. увеличилась, но снизилась до исходных (2019

г.) значений в 2022 г. В целом можно констатировать, что удовлетворительный уровень чувствительности на текущий период выявляется у энтеробактерий к цефоперазон/сульбактаму. Имипенем, меропенем и тигециклин могут рассматриваться как препараты второго выбора, поскольку чувствительность к ним колеблется в пределах 51,9-65%. Следовательно, в значительном количестве случаев терапевтический эффект может быть не достигнут.

Значительную долю среди энтеробактерий занимают *K. pneumoniae* и *Kl. aerogenes*. Из антибиотиков, к которым в 2022 г. чувствительность этих микроорганизмов удовлетворительная, следует отметить цефоперазон/сульбактам (66% и 68,7% соответственно) и амикацин (56,2% и 58,4%).

Нарастание доли грамположительных микроорганизмов при инфекциях нижних дыхательных путей в ОРИТ вызывает беспокойство, поскольку доля MRSA увеличивалась и составила в 2022 году 24,3% в общей структуре выделенных патогенов. При этом среди выделенных штаммов *S. aureus* доля MRSA составила 55-63% (табл. 3). Важно отметить, что чувствительность *S. aureus* к ванкомицину и линезолиду сохраняется высокой – 100%. Удовлетворительная чувствительность в 2022 г. обнаруживается и к амикацину (77,6%), хотя в динамике с 2019 г. произошло увеличение резистентности на 18,6%.

Антибиотикорезистентность энтерококков, и в частности *Enterococcus faecalis* (основной представитель энтерококков), нарастала с 2019 г. (табл. 4). Произошло уменьшение чувствительности к ампициллину с 88,6% в 2019 г. до 63% в 2021 г. и 70,8% в 2022 г. Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении имипенема: с 96% в 2019 г. до 63% в 2021 г. и до 72,1% в 2022 г. Чувствительность к ванкомицину и линезолиду неизменно сохранялась на уровне 100%. К левофлоксацину чувствительность прогрессивно снижалась, начиная с 2020 г. В 2022 г. высокий уровень резистентности сохранился, только 32,9% штаммов *Enterococcus faecalis* были чувствительны к левофлоксацину.

Таблица 4

Чувствительность *Enterococcus faecalis* (%) к противомикробным средствам в ОРИТ

Препараты	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Ампициллин	88,6	66,0	63,0	70,8
Имипенем	93,2	66,0	63,0	72,1
Левифлоксацин	63,6	42,8	36,9	32,9
Ванкомицин	100	100	100	100
Линезолид	100	100	100	100
Триметоприм-сульфаметоксазол	50,0	46,4	43,5	48,1

Интересно, что изменение резистентности с повышением чувствительности в постковидный период наблюдалось и в отношении *Enterococcus faecalis*. В частности, к ампициллину и имипенему в 2022 г. чувствительность несколько возросла по сравнению с периодом, когда в ОРИТ принимались больные с COVID-19.

Еще одна проблема, которая обострилась в период пандемии COVID-19, это развитие инвазивных микозов [7]. В нашем исследовании чаще всего в ОРИТ выделяли *Candida spp.* Впрочем, доля *Candida spp.* была не более 10% от общего количества выделяемых штаммов и сохранялась по годам приблизительно на одном уровне. При этом чаще всего выделяются штаммы *Candida albicans*, которые демонстрируют вполне удовлетворительную чувствительность к флуконазолу (около 80%). Впрочем, надо учитывать, что при инвазии, вызванной *Candida non-albicans*, например *Candida krusei*, которые устойчивы к флуконазолу, применение этого препарата оказывается неэффективным. Совокупная чувствительность *Candida spp.* к флуконазолу составляет в 2021 г. – 52,3%, а в 2022 г. – 48,8%. Как показывает наш опыт, в этом случае определение уровня (1-3)- β -D-глюкана в крови может выявить неэффективность противогрибковой терапии [8]. В этих случаях можно рассчитывать на хорошую эффективность эхинокандинов.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 отмечалось, что чувствительность нозокомиальной флоры в ОРИТ снижалась. Это, очевидно, связано с резким увеличением потребления антибиотиков, часто не обоснованным. Хорошо известно, что нарастание потребления антибактериальных средств в регионе приводит к нарастанию резистентности микроорганизмов [9; 10]. Другой важный фактор выявляемого снижения чувствительности к противомикробным средствам – это изменение состава больных, поступающих в ОРИТ. В период пандемии в отделение ОРИТ многопрофильного стационара поступали пациенты из инфекционных антиковидных госпиталей. Они уже имели предлеченность антибактериальными средствами, у них проводились мероприятия по искусственной вентиляции легких, что, естественно, приводило к повышению риска инфицирования нозокомиальной полирезистентной флорой. В 2022 году пациенты поступали в ОРИТ достаточно часто из домашних условий без предварительной антибиотикотерапии. Вероятно, это и определило обнаруженное повышение чувствительности ряда микроорганизмов к некоторым препаратам.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование показало, что в ОРИТ многопрофильного стационара регистрируется высокий уровень резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам, который отчетливо нарастал в период пандемии COVID-19.

При этом было показано, что состав этиологически значимых микроорганизмов может меняться достаточно быстро, что обусловлено особенностью маршрутизации пациентов, госпитализируемых в ОРИТ. Очевидна необходимость регулярного (ежегодного) проведения бактериологического мониторинга с оценкой динамики антибиотикорезистентности и определением круга эффективных противомикробных средств.

Список литературы

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
2. Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А., Невская Н.Н., Бельский Д.В., Иванова Н.А., Гайфутдинов Е.А. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20, № 2. С. 132-140.
3. Ruiz-Garbajosa P., Cantón R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. Update in Bacteriology // J. of the Intern. Econ. Law. 2017. № 1. P. 8-12.
4. Затолокина О.Н., Старкова М.С., Стребкова В.В., Комарова С.В. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара в условиях пандемии COVID-1 // Многопрофильный стационар. 2022. Т. 9, № 1. С. 12-14.
5. Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 3. С. 293-305. DOI: 10.36488/emas.2021.3.293-303.
6. Цыркунов М.В., Потапчик А.Л., Гиргель А.Н. Микробный пейзаж у пациентов отделения реанимации и анестезиологии в период пандемии COVID-19 // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022. Т. 35, № 1. С. 64-68. DOI: 10.24412/2790-1289-2022-1-6470.
7. Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Мирошниченко Д.И., Микутин А.В., Гальчун М.А. COVID-19 и микозы // Успехи медицинской микологии. 2022. Т. 23. С. 68-71.
8. Батурина М.В., Грудина Е.В., Батурин В.А., Фишер В.В., Волков Е.В. Возможности экспресс-диагностики инвазивных микозов в многопрофильном стационаре // Медицина. 2022. Т. 52, № 2. С. 23-25.

9. Щетинин Е.В., Сирак С.В., Батурин В.А., Сирак А.Г., Игнатиади О.Н., Вафиади М.Ю., Петросян Г.Г., Паразян Л.А., Дыгов Э.А., Арутюнов А.В., Цховребов А.Ч. Результаты мониторинга потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 1. С. 80-84. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10013.
10. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, № 3. С. 220-225. DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225.