

# ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИЧЕСКОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А.Ю. Попова<sup>1,2</sup>, Е.Б. Ежлова<sup>1</sup>, Ю.В. Демина<sup>1,2</sup>, А.К. Носков<sup>3</sup>, Е.В. Ковалев<sup>4</sup>, Г.В. Карпущенко<sup>5</sup>, О.С. Чемисова<sup>3</sup>, Н.Л. Пичурина<sup>3</sup>, Н.В. Павлович<sup>3</sup>, С.О. Водопьянов<sup>3</sup>, Е.Н. Гудуева<sup>3</sup>, С.С. Слись<sup>4</sup>, Н.Ю. Пшеничная<sup>6</sup>, Н.Ю. Асмолова<sup>5</sup>, А.Р. Литовко<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>5</sup>ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>6</sup>ФБУН "Центральный НИИ Эпидемиологии" Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

**Контактная информация:** Носков Алексей Кимович, noskov-epid@mail.ru

## Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 в 2020 году внесла свой вклад в эпидемиологию респираторных инфекций. Важным является своевременное проведение дифференциальной диагностики COVID-19 и сезонных острых респираторных заболеваний. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией возрастает риск развития госпитальной пневмонии. Актуальным является анализ особенностей циркуляции резистентных к антибактериальным химиопрепаратам штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций.

Цель – изучение этиологической структуры внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19, оценка рисков присоединения возбудителей пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы: Исследовали биологический материал от 446 пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония», находившихся на амбулаторном лечении или в стационарах г. Ростова-на-Дону. Верификация респираторных вирусов, включая РНК SARS-CoV-2, а также *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* выполнена методом полимеразной цепной реакции в мазках носоглотки. Бактериологический анализ мокроты проводили с использованием дифференциально-диагностических сред, идентификацию выделенных патогенов осуществляли с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на приборе Autoflex (Bruker Daltonics) с программным обеспечением BioTyper 3.0.

Результаты и обсуждение. В период распространения новой коронавирусной инфекции в Ростовской области доля положительных результатов на SARS-CoV-2 среди пациентов с диагнозом внебольничная пневмония составляет 35,6 %. Частота

микстинфекций вирусной природы достоверно не отличалась среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (25,9 % и 26,2 %, соответственно). В структуре микробиоты преобладали грибы рода *Candida* и плазмокоагулирующие стафилококки. Достоверно чаще от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий. У 51,6% пациентов, проходивших лечение в стационаре, отмечено вторичное коинфицирование, вероятно связанное с объектами внешней среды или с передачей инфекции от персонала. Передача ИСМП между пациентами не установлена.

**Ключевые слова:** COVID-19, внебольничная пневмония, нозокомиальные инфекции, виды бактерий, респираторные вирусы, Ростовская область

## ETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING THE EPIDEMIC SPREAD OF COVID-19 IN THE ROSTOV REGION

*A.Yu. Popova<sup>1,2</sup>, E.B. Ezhlova<sup>1</sup>, Yu.V. Demina<sup>1,2</sup>, A.K. Noskov<sup>3</sup>, E.V. Kovalev<sup>4</sup>, G.V. Karpuschenko<sup>5</sup>, O.S. Chemisova<sup>3</sup>, N.L. Pichurina<sup>3</sup>, N.V. Pavlovich<sup>3</sup>, S.O. Vodop'yanov<sup>3</sup>, E.N. Gudueva<sup>3</sup>, S.S. Slis<sup>4</sup>, N.Yu. Pshenichnaya<sup>7</sup>, N. Yu. Asmolova<sup>5</sup>, A.R. Litovko<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Federal Service for Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

<sup>4</sup> Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russian Federation;

<sup>5</sup> Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russian Federation;

<sup>6</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Contact information:** Noskov Alexey Kimovich, noskov-epid@mail.ru

### Abstract

The COVID-19 pandemic in 2020 has contributed to the epidemiology of respiratory infections. Timely differential diagnosis of COVID-19 and seasonal acute respiratory diseases is important. Patients with a new coronavirus infection have an increased risk of developing hospital-acquired pneumonia. The analysis of the peculiarities of the circulation of strains of pathogens of nosocomial infections resistant to antibacterial chemotherapeutic agents is relevant.

**Objective:** study the etiological structure of community-acquired pneumonia during the epidemic spread of COVID-19, to assess the risks of joining the pathogens of pneumonia associated with the provision of medical care.

**Materials and methods.** Biological material from 446 patients diagnosed with community-acquired pneumonia who were on outpatient treatment or in hospitals in Rostov-on-Don was studied. Verification of respiratory viruses, including SARS-CoV-2 RNA, as well as *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, and *L. pneumophila* was performed by polymerase chain reaction in nasopharyngeal smears. Bacteriological analysis of sputum was carried out using differential diagnostic media, identification of isolated pathogens was carried out using time-of-flight mass spectrometry on Autoflex (Bruker Daltonics) with BioTyper 3.0 software.

**Results and discussion.** During the period of the spread of a new coronavirus infection in the Rostov region, the share of positive results for SARS-CoV-2 among patients diagnosed with community-acquired pneumonia is 35.6 %. The frequency of mixed infections of a viral nature did not significantly differ among patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 and patients with a negative result for SARS-CoV-2 (25.9% and 26.2 %, respectively). The structure of the microbiota was dominated by fungi of the genus *Candida* and plasma-coagulating staphylococci. Cultures of non-fermenting gram-negative bacteria were significantly more often isolated from patients with laboratory-confirmed COVID-19. In 51.6% of patients treated in the hospital, there was a secondary infection, probably associated with the

objects of the external environment or with the transmission of infection from the staff. Transmission of ISMP between patients has not been established.

**Key words:** COVID-19, community-acquired pneumonia, nosocomial infections, types of bacteria, respiratory viruses, Rostov Region.

## Введение.

В последние годы острые респираторные инфекции верхних отделов дыхательных путей (ОРИВДП) занимают более 90 % от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, регистрируемых в Российской Федерации. Проблема высокой заболеваемости ОРИВДП осложняется присоединением вторичной бактериальной коинфекции и развитием внебольничных пневмоний (ВП). Среднемноголетняя заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) в Российской Федерации составила 401,7 (2014-2018 гг.). При обследовании преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, против которых проводится иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок, а также *Mycoplasma pneumoniae* [1].

Пандемия COVID-19, вызванная новой разновидностью коронавируса SARS-CoV-2 в 2020 году, внесла свой вклад в эпидемиологию респираторных инфекций. Важным является своевременное проведение дифференциальной диагностики COVID-19, сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа и ОРИВДП бактериальной этиологии. Внимание медицинских работников направлено на изучение проблемы совместного инфицирования пациентов COVID-19 с другими респираторными вирусами. По данным разных авторов распространенность сопутствующей и вторичной инфекции, ассоциированной с COVID-19, может составлять от 0,6% до 45,0%, наиболее распространенными вирусными коинфекциями были риновирусы/энтеровирусы и грипп А, а также сезонные коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, метапневмовирус и вирус гриппа В. Кроме того, у пациентов COVID-19, коинфицированных вирусом гриппа А, были зарегистрированы ложноотрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 [2-5].

Для респираторных вирусов характерна способность нарушать регуляцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что приводит к развитию бактерий в обычно стерильных участках дыхательных путей. Повреждение вирусами эпителия, разрушение легочного сурфактанта и отслаивание клеток в дыхательные пути обеспечивают доступ и богатый источник питательных веществ, способствуя быстрому росту бактерий [6]. При изучении тяжелых или смертельных случаев во время пандемии вируса гриппа А(H1N1)pdm2009 в 2009 году было обнаружено, что бактериальная пневмония осложняла от одной четверти до половины случаев болезни, наиболее распространенными этиологическими агентами вторичной бактериальной пневмонии были *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [7]. При COVID-19 ранее исследователями выявлены бактериальные патогены *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Aspergillus flavus*, *Candida spp.* [3, 8]. Вместе с тем необходимо отметить, что помимо риска развития внебольничной пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией за счет синергизма вируса и бактерий, серьезную угрозу представляет и развитие у пациентов госпитальной инфекции. Более 90% госпитальных пневмоний связаны с искусственной вентиляцией легких в отделениях интенсивной терапии. Неудивительно, что бактериальные коинфекции были зарегистрированы у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (БВРС-КоВ), получавших интенсивную терапию [9]. Риск развития госпитальной пневмонии значительно возрастает по мере увеличения срока

госпитализации. Как правило, при внутрибольничной пневмонии наблюдается множественная лекарственная устойчивость возбудителей, что ухудшает прогноз исхода заболевания. При выборочном исследовании 1495 пациентов с диагнозом COVID-19 в больнице г. Ухань 6,8% пациентов имели вторичные бактериальные инфекции и почти половина из них (49,0%) умерли во время госпитализации. Тройку наиболее часто встречающихся бактерий составили *A. baumannii* (57 культур), *K. pneumoniae* (49 культур) и *S. maltophilia* (10 культур). Частота выделения карбапенемрезистентных *A. baumannii* и *K. pneumoniae* составила 91,2% и 75,5% соответственно. Резистентность к метициллину присутствовала у 100% золотистого стафилококка и коагулазонегативных стафилококков [10]. К общераспространенным причинам, способствующим присоединению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), таким как, недостаточное соблюдение принципов инфекционного контроля в отношении возбудителей ИСМП в медицинских организациях, назначение антибиотикотерапии без определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, необоснованное или неконтролируемое лечение (самолечение) антибиотиками на амбулаторном этапе, присоединяются специфичные для моноинфекционных госпиталей факторы – необходимость назначения при тяжелых формах COVID-19 стероидов и ингибиторов противовоспалительных цитокинов. Актуальным является анализ особенностей циркуляции резистентных к антибактериальным химиопрепаратам штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций как важной составляющей в обеспечении эффективного инфекционного контроля за госпитальными инфекциями, в том числе в условиях пандемического распространения новой коронавирусной инфекции.

**Целью** настоящей работы являлось изучение этиологической структуры внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19, оценка рисков присоединения возбудителей пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи.

### **Материалы и методы**

В период 02–24 декабря 2020 г. в г. Ростове-на-Дону обследовано 446 больных с внебольничной пневмонией, находившихся в стационарах или на амбулаторном лечении. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, установленный диагноз внебольничной пневмонии (J 18.9) согласно Российским национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии (2019), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Дополнительно для оценки динамики развития условно-патогенной бактериальной микрофлоры у пациентов, а также рисков присоединения нозокомиальной инфекции, в дизайн исследования были включены группы пациентов, проходившие лечение в тех же медицинских организациях в течение не менее 6 и не более 10 дней (рис. 1). Все обследуемые пациенты были разделены на следующие группы:

- группа 1 – больные с диагнозом внебольничная пневмония (ВП). Первичный отбор проб биологического материала (БМ) проводили в первые сутки после поступления в стационар или обращения в поликлинику (всего 303 пациента). Повторный отбор проб БМ проводили через 6-10 суток после поступления в стационар или амбулаторного лечения (всего 62 пациента).

- группа 2 - пациенты, находящиеся на лечении не менее 6 и не более 10 суток в том же отделении, в которое госпитализирован больной из группы 1 (в случае его госпитализации). Однократный отбор проб БМ проводили при поступлении пациента из группы 1 (всего 42 пациента).

- группа 3. Пациенты, находившиеся на лечении в той же палате, что и больной группы 1. Однократный отбор проб БМ проводили через 6-10 дней совместного пребывания в палате (всего 39 пациентов).

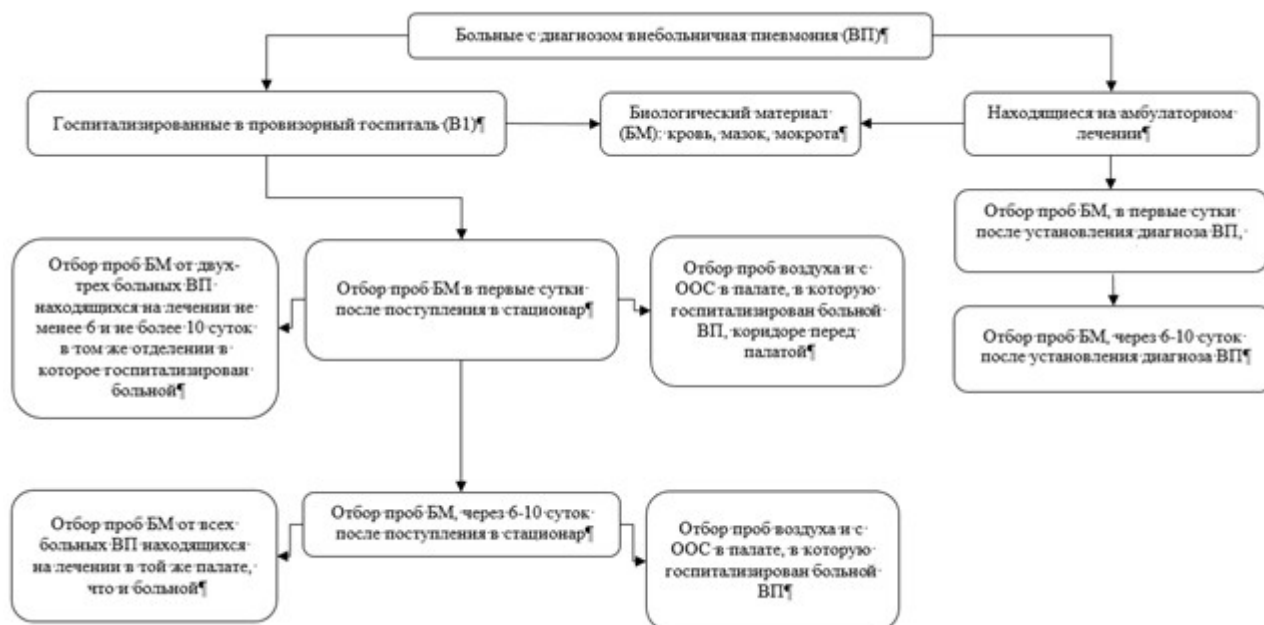


Рисунок 1. Схема исследования

Figure 1. Research scheme

Материал для исследования: мазки из носоглотки и мокрота, сыворотка крови. Сбор, транспортирование и исследование биоматериала соответствовали требованиям нормативной документации МР 4.2.0114-16 и МУК 4.2.3115-13. Всего было получено 1293 пробы пациентов, в том числе 446 мазков из носоглотки, 438 образцов мокроты, 409 образцов крови. Исследование биологического материала от пациентов проводилось на базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора.

Дополнительно проводили исследование проб из объектов окружающей среды (ООС): палат, смывов из аппаратов респираторной поддержки в день поступления в отделение ЛПУ пациента из группы 1 и затем через 1 неделю, исследование проводилось на базе ФБУЗ ЦГиЭ в Ростовской области.

Верификация респираторных вирусов, включая РНК SARS-CoV-2, а также *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* выполнена методом ПЦР в мазках носоглотки. Сравнительный анализ результативности обнаружения РНК SARS-CoV-2 проведен путем параллельного ПЦР-исследования мазков носоглотки и мокроты, сыворотки крови. Исследование клинического материала осуществляли при помощи коммерческих наборов реагентов: «РИБО-преп», «Реверта-L», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Mycoplasma pneumoniae / Chlamydomphila pneumoniae».

FL», «АмплиСенс Legionella pneumophila-FL», (ФБУН «ЦНИИЭ», Россия), «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG» (ГНЦ «Вектор», Россия).

Исследование сывороток крови на наличие антител к SARS-CoV-2 проводили с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест») и «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG» (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора).

Проведено микроскопическое исследование мокроты, окрашенной по Граму (n=438), посев мокроты на дифференциально-диагностические среды с определением концентрации возбудителя (n=438). Клинически значимыми считали микроорганизмы, выделенные из мокроты в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли микробиологическими методами (окраска по Граму, морфология колоний, биохимические свойства) и с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на приборе Autoflex (Bruker Daltonics, Германия) с программным обеспечением BioTyper 3.0. Уровень достоверности (Score) выше 2,3 свидетельствовал о точной видовой идентификации.

Резистентность к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-03).

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение количественных показателей выполнено с применением критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

На первом этапе было проведено обследование 303 пациентов с внебольничной пневмонией в первый день поступления в стационар или обращения в поликлинику. Возраст пациентов составлял от 21 года до 94 лет (медиана – 61 год). В результате исследования показано, что частота случаев ВП увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Так, 76,7 % случаев ВП зарегистрировано у лиц старше 50 лет, при этом наибольшее (32,5 %) число заболевших отмечено среди пациентов от 60 до 69 лет. Среди обследованных 273 (90,1 %) пациента госпитализированы в медицинские организации г. Ростова-на-Дону, 30 (9,9 %) – находились на амбулаторном лечении. Наибольшее число (67,4 %) госпитализаций пациентов пришлось на 3–9-е сутки после начала заболевания независимо от выявления SARS-CoV-2.

Наличие SARS-CoV-2 лабораторно подтверждено у 108 пациентов из 303 (35,6 %). Достоверных различий в результатах исследования в зависимости от вида биологического материала не обнаружено: доля положительных мазков из носоглотки и проб мокроты составила 22,1 % и 23,8%, соответственно ( $p > 0,05$ ), при этом только у 31 пациента (10,2 %) РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в обеих пробах. Корреляции между днем ПЦР-тестирования от начала появления клинических симптомов и выявлением маркеров в определенном виде биологического материала (мазке или мокроте) не обнаружено. Различия в частоте выявления РНК SARS-CoV-2 в мокроте и мазках из носоглотки были показаны нами ранее [8]. и могут быть обусловлены как непродуктивным кашлем, характерным для вирусной пневмонии, так и погрешностями отбора материала, что



необходимо учитывать при организации работы медицинского персонала на этом этапе. Одновременное исследование сывороток крови позволило выявить иммуноглобулины класса М у 121 пациента (39,9%) и IgG – у 55 (18,2%).

Для зимнего периода характерен эпидемический подъем ОРВИ и гриппа среди населения. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют более 90% всех инфекционных заболеваний. При массовых вспышках гриппа инфекция может охватить от 5 до 15% населения [11, 12]. В связи с этим особую актуальность представляют в период пандемии новой коронавирусной инфекции результаты исследования клинического материала на наличие вирусов гриппа, а также других возбудителей инфекций дыхательных путей вирусной природы. У 10,6 % пациентов выявлены коронавирусы типов HKU-1, OC43, NL-63 или 229E, РС-вирусы (4,3 %), риновирусы (1,3 %) и другие возбудители респираторных заболеваний (таблица 1). Не зарегистрированы положительные результаты при исследовании на вирус гриппа типов А и В, что вероятно связано с соблюдением масочного режима и других противоэпидемических мероприятий. Среди пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 вирусные микст-инфекции обнаружены у 28 (25,9 %) пациентов. В группе с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 доля проб с установленным возбудителем вирусной этиологии составила 52 (26,2 %). Статистически достоверных различий в обнаружении респираторных микст-инфекций у пациентов SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-» не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 / Table 1

**Этиологический спектр возбудителей вирусной природы**  
**Etiological spectrum of viral pathogens**

Возбудитель Pathogen	Группы Group				Всего Total (n=303)		p
	SARS-CoV-2 «+» (n=108)		SARS-CoV-2 «-» (n=195)		абс. abs.	%	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%			
РНК коронавируса (HKU-1, OC43, NL-63 или 229E)	11	10,2	21	10,8	32	10,6	> 0,05
РНК риновируса RNA of rhinovirus	0	0,0	4	2,1	4	1,3	> 0,05
РНК вируса парагриппа 2 типа RNA of type 2 parainfluenza virus	0	0,0	3	1,5	3	1,0	> 0,05
РНК РС-вируса RNA of RS-virus	4	3,7	9	4,6	13	4,3	> 0,05
РНК бокавируса RNA bocavirus	0	0,0	1	0,5	1	0,3	> 0,05
РНК вируса парагриппа 3 типа RNA of type 3 parainfluenza virus	8	7,4	12	6,2	20	6,6	> 0,05
РНК вируса парагриппа 1 типа RNA of type 1 parainfluenza virus	2	1,9	0	0,0	2	0,7	> 0,05
РНК метапневмовируса RNA of Metapneumovirus	3	2,8	0	0,0	3	1,0	> 0,05
РНК аденовируса Adenovirus RNA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05

РНК вируса парагриппа 4 типа RNA of type 4 parainfluenza virus	0	0,0	1	0,5	1	0,3	> 0,05
РНК вируса гриппа А RNA of Influenza virus A	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
РНК вируса гриппа В RNA of Influenza virus B	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
<i>Всего</i> <i>Total</i>	28	25,9	51	26,2	79	26,1	> 0,05

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-».

Note: n is the number of observations; p is the statistical significance of the differences in the SARS-CoV-2 "+" and SARS-CoV-2 "-" groups.

В ходе проведенного бактериологического исследования мокроты от больных у 23,7 % (72 из 303) и 37,0 % (112 из 303) пациентов с внебольничной пневмонией выявлены возбудители бактериальной и грибковой природы, соответственно (таблица 2), достоверных различий коинфицирования в группах с положительным и отрицательным результатом исследования на SARS-CoV-2 нами также не выявлено ( $p > 0,05$ ). В структуре изолированной микрофлоры преобладали грибы рода *Candida*, среди которых 72,9 % пришлось на долю *C. albicans*. Кроме того, были выделены клинические штаммы *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. inconspicua*, *C. tropicalis*. Наиболее частым этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись плазмокоагулирующие стафилококки (*S. aureus*), которые обнаружены у 30 (9,9 %) пациентов. Из условно-патогенных стрептококков только у двух пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 был изолирован *S. pneumoniae*. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* наиболее часто обнаруживали *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Необходимо отметить, что достоверно чаще изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГБО) от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 ( $p < 0,05$ ), преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Таблица 2 / Table 2

**Этиологически значимые микроорганизмы, изолированные из мокроты больных внебольничными пневмониями**

**Etiologically significant microorganisms isolated from sputum of patients with community-acquired pneumonia**

Вид микроорганизма Microorganism type	Всего Total		SARS-CoV-2		SARS-CoV-2		p
	(n=303)		«+» (n=108)		«-» (n=195)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
<b>Грамположительные бактерии:</b> <b>Gram-positive bacteria:</b>	48	15,8	21	19,4	27	13,8	> 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	<b>0,7</b>	0	0,0	2	1,0	> 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	<b>9,9</b>	15	13,8	15	7,6	> 0,05
<i>Staphylococcus</i>	8	<b>2,6</b>	3	2,7	5	2,5	> 0,05

<i>haemolitycus</i>							
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	<b>1,0</b>	0	0,0	3	1,5	> 0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<b>0,3</b>	1	0,9	0	0,0	> 0,05
<i>Enterococcus spp.</i>	4	<b>1,3</b>	2	1,8	2	1,02	> 0,05
<b>Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб): Non-fermenting gram-negative bacteria (NGOB):</b>	13	<b>4,3</b>	8	7,4	5	2,6	<b>&lt; 0,05*</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	<b>1,3</b>	3	2,8	1	0,5	> 0,05
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	<b>2,0</b>	3	2,8	3	1,5	> 0,05
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	<b>0,3</b>	0	0	1	0,5	> 0,05
<i>Chryseobacterium spp.</i>	2	<b>0,7</b>	2	1,9	0	0	> 0,05
<b>Бактерии семейства Enterobacteriaceae: Bacteria of the Enterobacteriaceae family:</b>	16	<b>5,3</b>	8	7,4	8	4,1	> 0,05
<i>Escherichia coli</i>	6	<b>2,0</b>	3	2,8	3	1,5	> 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	<b>2,0</b>	2	1,8	4	2,05	> 0,05
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	<b>0,3</b>	1	0,9	0	0,0	> 0,05
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	<b>1,0</b>	2	1,8	1	0,5	> 0,05
<b>Грибы рода Candida Mushrooms of the genus Candida</b>	118	<b>39,0</b>	40	37,0	78	40,0	> 0,05
<i>Candida albicans</i>	86	<b>28,3</b>	30	27,7	56	28,7	> 0,05
<i>Candida spp.</i>	32	<b>10,6</b>	10	9,3	22	11,3	> 0,05
<b>Прочие Others</b>	3	<b>1,0</b>	1	0,0	2	1,0	> 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	<b>0,3</b>	0	0,0	1	0,5	> 0,05
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	<b>0,3</b>	0	0,0	1	0,5	> 0,05
<i>Legionella pneumophila</i>	1	<b>0,3</b>	1	0,9	0	0,0	> 0,05

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-»; \* - статистически значимые различия.

Note: n – number of observations; p-statistical significance of differences in the SARS-CoV-2 "+" and SARS-CoV-2 "-" groups; \* - statistically significant differences.

Пациенты, проходившие лечение в стационаре, через 6-10 дней обследовались повторно (n=62). В результате присоединение вторичной инфекции было отмечено у 51,6% пациентов. Из них 16,1% (10 человек) составили пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19, 35,5% (22 человека) – с отрицательными результатами исследования на SARS-CoV-2. У последней группы превалировало присоединение возбудителей, относящихся к НГОб (*Acinetobacter baumannii*, и *Pseudomonas aeruginosa*) и

*K. pneumoniae* (таблица 3), в том числе характеризующихся полирезистентностью к антибактериальным препаратам.

Таблица 3 / Table 3

**Вторичная инфекция после госпитализации**

**Secondary infection after hospitalization**

Вид микроорганизма Species	SARS-CoV-2 «+» (n=10)		SARS-CoV-2 «-»(n=52)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	10,0	4	7,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	10,0	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	0	0,0	1	1,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	10,0	3	5,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	10,0	2	3,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	10,0	2	3,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	30,0	2	3,8
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Escherichia coli</i>	1	10,0	1	1,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Candida albicans</i>	5	50,0	5	9,6
<i>C. kefir</i>	1	10,0	0	0,0
<i>C. glabrata</i>	0	0,0	1	1,9
<i>C. tropicalis</i>	2	20,0	0	0,0
<i>C. krusei</i>	0	0,0	1	1,9
<i>G. capitatum</i>	0	0,0	1	1,9

Присоединение вторичной инфекции у пациентов, находящихся на лечении, может быть обусловлено разными сценариями: это и патологическое развитие доминирующей микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей, обеспечивающей нормобиоценоз у здоровых людей, чему способствует назначение пациентам стероидов и ингибиторов провоспалительных цитокинов, а также эмпирическое применение антибиотиков у пациентов с внебольничными пневмониями, в том числе ассоциированными с COVID-19. В то же время, несоблюдение в должном объеме принципов противоэпидемического режима и инфекционной безопасности, в первую очередь, гигиены рук, в отношении ИСМП в ЛПУ, также может служить причиной развития внутрибольничной пневмонии у пациентов.

Для определения источника вторичного инфицирования нами были обследованы пациенты, проходившие лечение в тех же стационарах до поступления исследуемой группы или одновременно с ними, а также ООС (смывы с поверхностей и медицинского оборудования) в пяти стационарах, где проходили лечение пациенты с внебольничными пневмониями. Всего было исследовано 108 смывов с поверхностей и 28 образцов из воздуха. Из них не соответствовали СанПиН 5 смывов, контаминированных *S. aureus* и БГКП, и 2 пробы воздуха (*S. aureus*). В одной пробе (смыв) была обнаружена РНК вируса гриппа А (H1N1) pdm09. Все нестандартные образцы исследовались на резистентность к антимикробным препаратам. Помимо этого, на резистентность исследовались выделенные штаммы, не входящие в нормируемые показатели. В результате в медицинской организации «а» были изолированы полирезистентные штаммы *S. haemolyticus* и *A. baumannii*. В этом учреждении были зафиксированы случаи вторичного инфицирования пациентов указанными возбудителями. При исследовании биологического материала от контактных лиц (группы 2 и 3) возбудители нозокомиальных бактериальных инфекций выявлены не были, что свидетельствует об отсутствии перекрестного инфицирования пациентов (рис. 2).

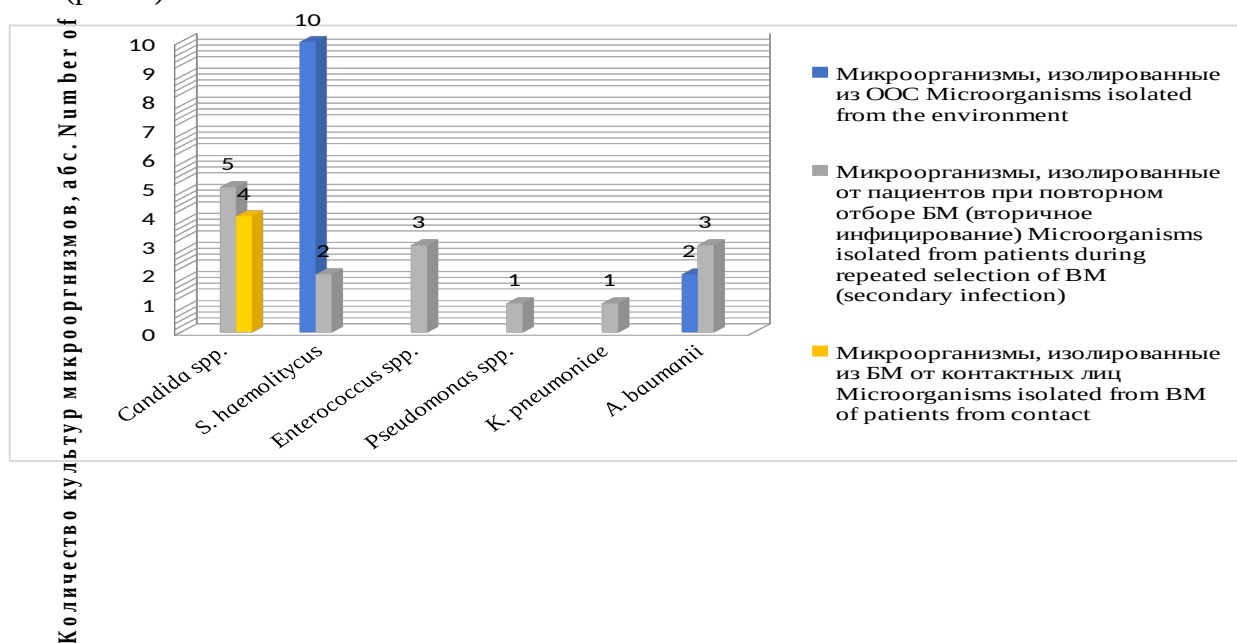


Рисунок 2. Результаты микробиологического исследования БМ от пациентов и проб из ООС в стационаре МО «а»

Figure 2. Results of microbiological examination of BM from patients and samples from the OOS in the hospital of MO «а»

### Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что доля внебольничных пневмоний, ассоциированных с верифицированными случаями COVID-19 составляет 35,6 %, что ниже по сравнению с нашими предыдущими исследованиями, проведенными в августе 2020 года [8]. Если в летний период на фоне роста заболеваемости COVID-19 в Ростовской области наиболее часто этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись бактерии рода *Streptococcus* как у пациентов с ВП, ассоциированной с COVID-19, так и у пациентов с отрицательным результатом на SARS-

CoV-2. В декабре 2020 г. от пациентов с новой коронавирусной инфекцией стрептококки выделены не были.

В структуре микробиоты преобладают грибы рода *Candida* и плазмокоагулирующие стафилококки. Достоверно чаще от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий. У 51,6% пациентов, проходивших лечение в стационаре, отмечено вторичное коинфицирование, вероятно связанное с объектами внешней среды или с передачей инфекции от персонала. Передача ИСМП между пациентами не установлена. В отдельных ЛПУ имеют места случаи обнаружения возбудителей ИСМП у пациентов в течение 6-10 дней пребывания в стационаре, что диктует необходимость усиления контроля над противоэпидемическим режимом в стационарах.

Дальнейшее изучение штаммов бактерий, вызвавших коинфекцию с возбудителем новой коронавирусной инфекции у пациентов, в том числе их генетическое и протеомное типирование, возможно позволит определить клоны, определяющие синергическое бактериально-вирусное взаимодействие при развитии внебольничной пневмонии, что в свою очередь позволит оценить эпидемиологические риски развития осложненных случаев COVID-19.

#### Список литературы

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.
2. Arentz M., Yim E., Klaff L., et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // *J. Am Med. Assoc.* 2020. Vol. 19. pp. E1-E3.
3. Lai C.C, Wang C.Y, Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. Vol. 53(4). pp. 505-512.
4. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 13. pp. 934-943.
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. // *Lancet.* 2020. Vol. 395. pp. 1054–1062.
6. Loosli C.G., Stinson S.F., Ryan D.P., et al. The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR8-A virus; its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice. // *Chest.* 1975. Vol. 67. pp. 7S–14S.
7. McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 12(4). pp. 252-62.
8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020. № 4. С. 99-105.

9. Memish Z.A, Perlman S, Van Kerkhove M.D, et al. Middle East respiratory syndrome. // *Lancet*. 2020. Vol. 395. pp. 1063–1077.
10. Li J., Wang J., Yang Y., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020. Vol. 9(1). pp. 1-7.
11. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., и др. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. РМЖ. // *Медицинское обозрение*. 2018. № 11. С. 49-53.
12. Uphoff H., Cohen J.M., Fleming D., et al. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. // *Euro Surveill*. 2003. Vol. 8(7). pp. 156–64.

#### References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State Report. – M.: The Federal service for supervision in the sphere of consumer rights protection and human welfare. 2020. 299 p. (In Russian).
2. Arentz M., Yim E., Klaff L., et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // *J. Am Med. Assoc.* 2020; 19:E1-E3. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
3. Lai C.C, Wang C.Y, Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(4):505-512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
4. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. // *JAMA Intern. Med.* 2020; 13:934-943. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. // *Lancet*. 2020; 395:1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
6. Loosli C.G., Stinson S.F., Ryan D.P., et al. The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR8-A virus; its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice. // *Chest*. 1975; 67:7S–14S. DOI: [https://doi.org/10.1378/chest.67.2\\_supplement.7s](https://doi.org/10.1378/chest.67.2_supplement.7s).
7. McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12(4):252-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3231>.
8. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., et al. Features of the etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. // *Problems of particularly dangerous infections* 2020. (4):99-105. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-99-105>.
9. Memish Z.A, Perlman S, Van Kerkhove M.D, et al. Middle East respiratory syndrome. // *Lancet*. 2020; 395:1063–1077. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.32077>.
10. Li J., Wang J., Yang Y., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a

retrospective analysis. // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020; 9(1):1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-47870/v1>.

11. Selkova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., et al. Results of the 2017/18 epidemic season for influenza and acute respiratory viral infection. Features of etiotropic therapy. Breast cancer. // *Medical Review*. 2018; 11:49-53. (In Russian).

12. Uphoff H., Cohen J.M., Fleming D., et al. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. // *Euro Surveill*. 2003; 8(7):156–64.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

**Информация о финансировании исследования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие.