

УДК: 616.2:578.834.1COVID19

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.07>

ВТОРИЧНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ МИКРОФЛОРА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Агигат КАДЫРОВА, др. мед. наук., профессор, Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук.,
Шахла АСКЕРОВА, канд. биол. наук., Рейханг ГАДЖИЕВА, Гюнай АЛИЕВА

НИИ Легочных Заболеваний, г. Баку, Азербайджан

e-mail: dr.kadyrovah@mail.ru

Резюме

Частота вторичных легочных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 недостаточно изучена. Проанализированы результаты бактериологического исследования на неспецифическую флору мокроты либо смыва из дыхательных путей 820 из 3040 пациентов с COVID-19, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку. Вторичная респираторная микрофлора выявлена у 771 (94%) больных. В 347 (42,3%) случаях были обнаружены грибы рода *Candida*, причем у 211 (25,7%) пациентов это наблюдалось одновременно с бактериальной микрофлорой. Среди бактериальных инфекций чаще встречаемыми патогенами явились *Staphylococcus aureus* (n109), *Klebsiella Pneumoniae* (n41), *Escherichia Coli* (n38), *Enterobacter* (n33), *Streptococcus pneumoniae* (n32).

Ключевые слова: COVID-19, вторичная бактериальная инфекция, *Candida*.

Summary. Secondary respiratory microflora in patients with COVID-19

The incidence of secondary lung infections in hospitalized patients with COVID-19 is not well understood. The results of bacteriological research for nonspecific flora of sputum or flushing from the respiratory tract were analyzed for 820 out of 3040 patients with COVID-19 hospitalized at the Research Institute of Lung Diseases in Baku. Secondary respiratory microflora was detected in 771 (94%) patients. in 347 (42.3%) cases, fungi of the genus *Candida* were found, and in 211 (25.7%) patients this was observed simultaneously with the bacterial microflora. Among bacterial infections, the most common pathogens were *Staphylococcus aureus* (n109), *Klebsiella Pneumoniae* (n41), *Escherichia Coli* (n38), *Enterobacter* (n33), *Streptococcus pneumoniae* (n32).

Key-words: COVID-19, secondary bacterial infection, *Candida*.

Rezumat. Microflora respiratorie secundară la pacienții cu COVID-19

Incidența infecțiilor pulmonare secundare la pacienții spitalizați cu COVID-19 nu este bine înțeleasă. Rezultatele cercetărilor bacteriologice a florei nespecifice a sputei sau specimen din căile respiratorii au fost analizate la 820 din 3040 de pacienți cu COVID-19 internați la Institutul de Cercetare a bolilor pulmonare din Baku. Microflora respiratorie secundară a fost detectată la 771 (94%) pacienți. În 347 (42,3%) cazuri, s-a depistat fungi din genul *Candida*, iar la 211 (25,7%) pacienți acest lucru a fost observat simultan cu microflora bacteriană. Dintre infecțiile bacteriene, cei mai frecvenți agenți patogeni au fost *Staphylococcus aureus* (n109), *Klebsiella Pneumoniae* (n41), *Escherichia Coli* (n38), *Enterobacter* (n33), *Streptococcus pneumoniae* (n32).

Cuvinte-cheie: COVID-19, infecție bacteriană secundară, *Candida*.

Введение. Частота вторичных легочных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 недостаточно изучена. Вирусные пневмонии, в том числе и коронавирус ассоциированные, часто сопровождаются бактериальной инфекцией, причем это расценивается как ко-инфекция, так и, как осложнение основного заболевания. Наличие грибковой флоры также является немаловажным фактором, влияющим негативно на клиническое течение болезни и осложняющим лечение пациентов [1, 2, 3, 4, 5, 9].

Британские специалисты рекомендуют применять антибактериальные препараты при лечении внебольничных пневмоний у пациентов

с COVID-19 уже при наличии симптомов вероятной бактериальной инфекции, особенно если существует высокий риск осложнений [2, 6, 7]. Выявление вторичной бактериальной флоры и определение чувствительности к антибактериальным препаратам при COVID-19 является основанием для назначения антибиотиков и дает возможность правильного их выбора и комбинации.

По результатам ирландского исследования респираторные патогены были обнаружены всего лишь у 6% пациентов, хотя антибиотики назначались 72% больных [9]. Согласно данным американских ученых доля случаев бактериальной и фунгальной инфекции среди госпитализированных

пациентов составила в среднем 16% и 6,3% соответственно. Наиболее часто выявляемыми бактериальными микроорганизмами были *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Наиболее распространенным микроорганизмом, вызывающим вторичные грибковые инфекции легких, оказался *Aspergillus fumigatus* [1]. В российском исследовании в 35,9% случаев причиной вторичной пневмонии при COVID-19 явились бактерии, среди которых *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* составили преимущество [8]. Исследуя частоту респираторных ко-инфекций у коронавирусных пациентов в отделениях интенсивной терапии (ICU – Intensive Care Unit), китайские специалисты идентифицировали в культуре 58,3% положительных образцов на бактериальные патогены, причем наиболее распространенными были бактерии *Burkholderia cepacia*. При раннем поступлении в ICU не менее частыми были *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa*, а у паци-

ентов при позднем поступлении и длительном нахождении в ICU выявлялись преимущественно *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus*, на этом же этапе повышалась частота выявления грибковой микрофлоры [10]

Таким образом, изучению вторичной респираторной флоры у пациентов с COVID-19 во многих странах уделяется особое внимание, так как своевременное устранение сопутствующих патогенов улучшает исход заболевания.

Цель исследования. Изучение вторичной респираторной микрофлоры у пациентов с COVID-19, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Материалы и методы. За период времени март-декабрь 2020-го года в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку прошли стационарное лечение 3040 пациентов с COVID-19, у 820 (26,9%) из которых возникла необходимость проверки вторичной респираторной флоры. Возраст этих пациентов варьировал от 21 до 85 лет. Женщины составили 53,8% (441 человек), мужчины – 46,2%

Таблица 1

Результаты микробиологического посева образцов из дыхательных путей у пациентов с COVID-19

Семейства бактерий/ Род грибов	Вид бактерий/грибов	Количество образцов	% от общего числа патогенов
Enterobacteriaceae (n149)	Escherichia Coli	38	4,9
	Klebsiella Pneumoniae	41	5,3
	Klebsiella Oxytoca	5	0,6
	Enterobacter	33	4,3
	Proteus Vulgaris	4	0,5
	Proteus Mirabilis	1	0,1
	Не идентифицированы	27	3,5
Staphylococcaceae (n118)	S. Aureus	109	14,1
	S. Epidermiditis	9	1,2
Streptococcaceae (n81)	S. pneumoniae	32	4,2
	α-hemolytic S.	29	3,8
	β-hemolytic S.	22	2,8
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (n34)	Pseudomonas aeruginosa	13	1,7
	Moraxella Catarrhalis	7	0,9
	Acinetobacter Baumannii	14	1,8
Pasteurellaceae (n13)	Haemophilus Influenzae	13	1,7
Neisseriaceae (n9)	Не идентифицированы	9	1,2
Грамотрицательные палочки (n20)	Не идентифицированы	20	2,6
Candida (n347)	C. Albicans	91	11,8
	Другие виды кандид	256	33,2
Aspergillus (n5)	A. Fumigatus	3	0,4
	A. Niger	2	0,2

(379 человек). Продолжительность заболевания до поступления в стационар была от 4 до 11 дней. У всех пациентов наблюдались клинические признаки пневмонии, рентгенологически отмечалось двустороннее поражение легких. Патологический материал для микробиологического исследования взят в течение первых суток пребывания в стационаре. Проанализированы результаты бактериологического исследования на неспецифическую флору мокроты либо смыва из дыхательных путей больных. В качестве питательных сред для посева использовались кровяной, желточно-солевой, шоколадный, мясо-пептонный агары, среды Эндо и Мюллер-Хинтона, а также мясо-пептонный бульон. На средах применялся метод секторных посевов. Идентификация изолированных колоний проводили с помощью дифференциально-диагностических сред, а также агара Кригlera. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод.

Результаты и обсуждение. При культивации 820 образцов патологического материала из дыхательных путей вторичная респираторная микрофлора была выявлена в 771(94%) случае, в 49 (6%) случаях при микробиологическом посеве роста микроорганизмов не наблюдалось. Разнообразие патогенов, определенных в ходе исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, среди бактериальной флоры чаще всего встречались представители семейства Enterobacteriaceae – 149, что составило 19,3% от общего числа выявленных патогенов. Больше всего из их представителей определялись *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterobacter*. Чуть в меньшем количестве наблюдались стафилококки и стрептококки, хотя больше всего у больных имело место инфицирование Золотистым стафилококком – в 109 случаях. Из стрептококков были выявлены пневмококки, α - и β -гемолитические стрептококки с незначительным большинством первых. Отметим, что синегнойная палочка и ацинетобактер встречались только лишь у пациентов отделения Реанимации и интенсивной терапии, то есть у самых клинически тяжелых больных.

В ходе исследования выявили достаточно высокий процент кандидоза. Грибы рода *Candida* в

патологических титрах были обнаружены в 347 (42,3%) случаях, из которых в 91 случае возбудителем явился вид *Candida Albicans*. Следует обратить внимание на то, что у 211 (25,7%) пациентов одновременно встречались и кандиды, и бактерии. Так, в 95 из 149 случаев представители семейства Enterobacteriaceae, в 53 из 109 случаев *Staphylococcus aureus*, в 39 из 81 случаев стрептококки, в 11 из 20 случаев грамотрицательные палочки, в 8 из 13 случаев *Pseudomonas aeruginosa*, в 5 из 13 случаев *Haemophilus influenzae* наблюдались одновременно с грибами рода *Candida*.

Грибы рода *Aspergillus* были высеяны всего лишь в 5 случаях: в 3-х *Aspergillus fumigatus* и в 2-х *Aspergillus niger*.

Неотъемлемой частью бактериологического исследования является, конечно же, антибиотикограмма, выявляющая чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. К сожалению, часто отмечалась резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда, к макролидам и большинству цефалоспоринов. Вероятно, широкое эмпирическое применение антибиотиков в последние годы, а также непосредственно на догоспитальном этапе в период пандемии COVID-19 привело к подобной антибиотикорезистентности. Хорошая чувствительность патогенов сохранилась к фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), аминогликозидам (амикацин), гликопептидам (ванкомицин), карбапенемам (меропенем, имепенем). Из противогрибковых препаратов высокая чувствительность наблюдалась к кетоконазолу, средняя к итраконазолу и флюконазолу. Резистентность отмечалась к нистатину, а также в единичных случаях к флюконазолу, и даже, к итраконазолу.

Таким образом, необходимость определения вторичной респираторной флоры у пациентов с COVID-19 возникла всего лишь в 26,9% случаев. Микробиологическое исследование патологического материала из дыхательных путей этих пациентов у 94% из них выявило сопутствующие бактериальные и грибковые инфекции, усугубляющие клиническое течение основного заболевания. Ранее выявление и лечение вторичных респираторных инфекций повышает эффективность терапии и способствует благоприятному исходу COVID-19.

Литература

1. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. *State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia*. Infect-

tion. 2021 Mar 11; . Epub 2021 Mar 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709380/>

2. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. *Bac-*

terial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020, 26(10): 1395–1399.

3. Lansbury L., Lim B., Baskaran V. et al. *Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* *J Infect.* 2020, 81(2): 266-275.

4. Ma L., Wang W., Le Grange J.M. et al. *Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens.* *Infect Drug Resist.* 2020, 13: 3045-3053.

5. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. et al. *The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1) pdm09.* *BMC Infect Dis.* 2018, 18(1): 637.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. 2020.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/chapter/4-Managing-suspected-or-confirmed-pneumonia>

7. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. *Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing.* [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Clin Infect Dis.*, ciaa530.

8. Sharov K.S. *SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections.* *J Glob Health.* 2020, 10(2): 020504.

9. Townsend L., Hughes G., Kerr C. et al. *Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection.* *JAC Antimicrob Resist.* 2020, 2(3): dlaa071.

10. Yang S., Hua M., Liu X., et al. *Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit.* *Microbes Infect.* 2021 Mar 5 : 104806.

CZU: 616.24-002.5-036.87:576.852.211+576.8.097.22

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.08>

NIVELUL DE REZISTENȚĂ FENOTIPICĂ ȘI PATERNUL DE MUTAȚII GENICE A *M. TUBERCULOSIS*

Nelly CIOBANU, Alexandru CODREANU, Nadejda ȚURCAN,
Ecaterina NOROC, Valeriu CRUDU, dr. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R.Moldova

e-mail: nellyka.ciobanu@gmail.com

Rezumat

Ajustarea concentrațiilor minime inhibitorii pentru preparatele antituberculoase utilizate în metodele de cultură clasice și obținerea unor date mai exacte despre nivelul de rezistență la medicamente, face posibilă evaluarea cazurilor cu rezultate diferite la metodele fenotipice și genice de testare a rezistenței antituberculoase. Evaluarea diferitor tipuri de rezistență genică, cu descrierea mutațiilor care conferă rezistență joasă sau înaltă, este în coerență nivelul de rezistență fenotipică, și de asemenea face posibilă ajustarea schemelor de tratament, care la rândul lor influențează pozitiv la durată și rezultatele tratamentului. Ori de câte ori testarea rezistenței *M. tuberculosis* prin metode moleculare permite, rezultatele trebuie să fie raportate cu mutațiile specifice detectate și cu descrierea implicațiilor clinice ale prezentei mutației.

Cuvinte-cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, testarea sensibilității către medicamente, metode molecular genetice

Summary. Levels of phenotypic resistance and the pattern of gene mutations of *M. tuberculosis*

The adjustment of the minimum inhibitory concentrations for anti-tuberculosis drugs used in classical cultivation methods and the obtaining of more accurate data on the level of drug resistance, makes it possible to evaluate cases with different results to phenotypic and genotypic methods of anti-tuberculosis resistance testing. The evaluation of different types of genotypic resistance, with the description of mutations that confer low or high resistance, is consistent with the level of phenotypic resistance, and also makes it possible to adjust treatment regimens, which ultimately will positively influence the duration and results of treatment. Whenever testing of *M. tuberculosis* resistance by molecular methods allows, the results should be reported with the specific mutations detected and the description of the clinical implications of this mutation.

Key-words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, molecular-genetic methods