

Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

М. В. Бычинин¹, И. О. Антонов¹, Т. В. Клыпа¹, И. А. Мандель^{1,2*},
А. И. Минец¹, Н. А. Кольшкшина¹, Я. Б. Голобокова¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19

Mikhail V. Bychinin¹, Igor O. Antonov¹, Tatiana V. Klypa¹, Irina A. Mandel^{1,2*},
Andrey I. Minets¹, Nadezhda A. Kolyshkina¹, Yana B. Golobokova¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 28 Orekhovy bulvar, 115682 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель, А. И. Минец, Н. А. Кольшкшина, Я. Б. Голобокова. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Определить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включили 168 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У пациентов регистрировали все случаи инфекции, клинико-лабораторную характеристику и исход.

Результаты. Внутрибольничную инфекцию выявили у 82 (48,8%) из 168 пациентов, чаще у мужчин ($p=0,028$). Всего регистрировали 232 эпизода внутрибольничной инфекции: вентилятор-ассоциированную пневмонию (48,2%), инфекцию кровотока (39,2%), внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (13,4%) и мочевую инфекцию (5,2%). Основными возбудителями внутрибольничной инфекции были резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция развивалась в среднем на 6-й [3; 9] день нахождения в ОРИТ, была ассоциирована с исходной тяжестью состояния, определяемой по ряду параметров: SOFA ($p=0,016$), SpO₂ ($p=0,005$), выраженности лимфопении ($p=0,003$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p=0,01$), аспартаминтрансферазы ($p=0,022$), витамина Д ($p=0,035$). Пациенты, у которых была диагностирована инфекция, в сравнении с пациентами без инфекции, чаще нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (67,6 и 32,4%, $p<0,001$), высокопоточной кислородотерапии (50,0 и 31,0%, $p=0,020$), заместительной почечной терапии (36,8 и 9,3%, $p=0,003$), имели большую продолжительность нахождения в ОРИТ (13 [9; 18] и 4 [2; 8], $p<0,001$), большую продолжительность пребывания в стационаре (19 [14; 29] и 15 [11; 20], $p=0,001$) и летальность (47 (57,3%) и 25 (29,0%), $p<0,001$).

Заключение. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявили высокую частоту внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных палочек. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; внутрибольничная инфекция; реанимация и интенсивная терапия; исход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

* Мандель Ирина Аркадьевна
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Correspondence to:

* Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Summary

The aim of the study was to determine the etiology and frequency of nosocomial infections in patients with severe and critical COVID-19.

Material and methods. A retrospective, single-center study included 168 patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU). All episodes of infection, clinical and laboratory characteristics, and outcome were documented in patients.

Results. Hospital-acquired infections were detected in 82 (48.8%) of 168 patients, more frequently in men ($P=0.028$). A total of 232 episodes of nosocomial infections were observed including ventilator-associated pneumonia (48.2%), bloodstream infection (39.2%), nosocomial pneumonia/tracheobronchitis (13.4%), and urinary tract infection (5.2%). The main causative agents of nosocomial infections were resistant strains of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Infections developed on the average on day 6 [3; 9] of ICU stay and were associated with the initial severity of the patients assessed by SOFA ($P=0.016$), SpO₂ ($p=0.005$), lymphopenia severity ($P=0.003$), Neutrophil-Lymphocyte Ratio ($P=0.004$), C-reactive protein ($P=0.01$), aspartate aminotransferase (AST) level ($P=0.022$), or vitamin D ($P=0.035$) levels. Patients diagnosed with infection were more likely than those without infections to require mechanical ventilation (67.6% vs 32.4%, $P<0.001$), high-flow oxygen therapy (50.0% vs 31.0%, $P=0.020$), renal replacement therapy (36.8% vs 9.3%, $P=0.003$), and had longer ICU length of stay (13 [9; 18] vs 4 [2; 8], $P<0.001$), hospital length of stay (19 [14; 29] vs 15 [11; 20], $P=0.001$) and mortality (47 (57.3%) vs 25 (29.0%), $P<0.001$).

Conclusion. In patients with severe and critical COVID-19 a high incidence of nosocomial infections was found, which negatively affected the outcome. In more than half of the cases, the infection was caused by resistant strains of Gram-negative bacilli. Procalcitonin is a useful biomarker for identifying bacterial infection in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; nosocomial infection; intensive care; outcome

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-4-10

Введение

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2), стала масштабной социальной и финансовой проблемой, которая поставила ряд неотложных вопросов и задач перед специалистами интенсивной терапии и в медицине в целом. Одной из основных проблем, вызванной этой инфекцией, стало большее количество пациентов с дыхательной недостаточностью, нуждающихся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 2].

Развитие гипериммунной воспалительной реакции в патогенезе новой коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019 — COVID-19) явилось основанием для использования в схемах лечения ряда иммуномодулирующих препаратов [3]. Применение глюкокортикостероидов в различных дозах и схемах, генно-инженерных биологических препаратов, таких как тоцилизумаб и олокизумаб, все это примеры попыток иммуномодуляции при борьбе с разрушительными эффектами COVID-19.

Доказательства эффективности и возможных побочных эффектов этих препаратов только сейчас начинают появляться после того, как эти методы лечения стали широко применяться в разгар пандемии [4, 5]. По результатам единичных публикаций частота суперинфекции у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19

варьирует от 3,6 до 24% [6, 7], данные о суперинфекции у пациентов в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением в литературе представлены ограничено.

Цель работы — определить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включили 168 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 06 апреля по 01 июля 2020 года. В этот период центр был перепрофилирован в инфекционный стационар по лечению больных с COVID-19. Диагностику новой коронавирусной инфекции, оценку тяжести болезни и лечение проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [8]. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания № 5 от 3 июня 2020 г.).

У включенных в исследование больных регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии, стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), баллы SOFA, локализацию и возбудителя инфекции, клинический исход. В исследование включили только случаи с подтвержденной внутри-

больничной инфекцией, определяемые наличием положительной культуры в диагностически значимом титре, и клинических признаков инфекции и/или ухудшение органной недостаточности [9]. Микроорганизмы считали полирезистентными, если они были устойчивы к ≥ 1 антибиотику как минимум в 3 группах антибактериальных препаратах [10].

Количественные данные представили в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные — в виде абсолютного количества (*n*) и доли (%). Для анализа количественных признаков после проверки нормальности распределения с применением критерия Колмогорова–Смирнова использовали непараметрические критерии. Для изучения различий количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney). Для категориальных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Объем пропущенных данных не превышал 10% по каждому параметру. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполнили при помощи программного пакета SPSS 28.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA).

Результаты

Внутрибольничную инфекцию выявили у 82 (48,8%) из 168 пациентов. Пациенты с инфекцией и без инфекции не различались по возрасту, однако выявили различия по исходной тяжести состояния (баллы SOFA, значения SpO₂) и по полу (табл. 1). Дыхательная недостаточность служила основной причиной поступления большинства пациентов в ОРИТ.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет были наиболее частыми сопутствующими патологиями у пациентов обеих групп. Однако статистически значимых различий по сопутствующей патологии между группами не выявили. В группе пациентов с инфекцией, в отличие от группы пациентов без инфекции, чаще использовали норэпинефрин (76,8 и 31,3%, соответственно, $p < 0,001$), проводили респираторную терапию: ИВЛ (67,6 и 32,4%, $p < 0,001$), высокопоточную кислородотерапию (50,0 и 31,0%, $p = 0,033$).

Таблица 1. Основные характеристики и исходы пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции.

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Пациенты с инфекцией, <i>n</i> =82	Пациенты без инфекции, <i>n</i> =86	
Клиническая характеристика			
Возраст, лет	64 [57; 76]	67 [57; 74]	0,763
Мужчины, <i>n</i> (%)	46 (56,1)	35 (39,3)	0,066
SOFA, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,160
SOFA, баллы (5-е сутки)	5 [3; 7]	3 [2; 4]	0,060
SOFA, баллы (10-е сутки)	6 [4; 9]	4 [3; 7]	0,136
SpO ₂ , %	85 [80; 88]	88 [80; 93]	0,005
APACHE II	14 [11; 18]	13 [10; 13]	0,179
Сопутствующая патология			
ИБС, <i>n</i> (%)	37 (45,0%)	42 (48,8%)	0,569
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	59 (72,0%)	60 (70,0%)	0,846
Прием ингибиторов АПФ, <i>n</i> (%)	32 (39,5%)	36 (40,9%)	0,853
ХБП, <i>n</i> (%)	3 (3,7%)	10 (11,6%)	0,053
Заболевания печени, <i>n</i> (%)	3 (3,7%)	3 (3,5%)	0,953
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	30 (36,6%)	26 (30,2%)	0,383
Заболевания легких, <i>n</i> (%)	11 (13,4%)	6 (7,0%)	0,167
Цереброваскулярные заболевания, <i>n</i> (%)	12 (15,0%)	20 (23,5%)	0,224
Онкологические заболевания, <i>n</i> (%)	5 (6,1%)	11 (12,8%)	0,140
Органная поддержка и терапия			
ИВЛ, <i>n</i> (%)	75 (67,6%)	36 (32,4%)	<0,001
ИВЛ-дни	11 [8; 16]	2 [0; 9]	<0,001
Прон-позиция, <i>n</i> (%)	70 (85,9%)	45 (52,0%)	<0,001
Высокопоточная кислородотерапия, <i>n</i> (%)	40 (50,0%)	27 (31,0%)	0,033
Высокопоточная кислородотерапия, дни	1 [1; 3]	4 [1; 6]	0,020
Заместительная почечная терапия, <i>n</i> (%)	30 (36,8)	8 (9,3)	0,001
Использование норэпинефрина, <i>n</i> (%)	63 (76,8)	27 (31,3)	<0,001
Глюкокортикостероиды, <i>n</i> (%)	25 (30,0)	19 (22,0)	0,139
Использование антибактериальных препаратов до ОРИТ (<i>n</i> =128)	74/70 (94,5)	54/49 (90,7)	0,450
Исходы			
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	13 [9; 18]	4 [2; 8]	<0,001
Продолжительность пребывания в клинике, дни	19 [14; 29]	15 [11; 20]	0,001
Летальность в ОРИТ, <i>n</i> (%)	47 (57,3)	25 (29,0)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25–0,75), абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ХБП — хроническая болезнь почек; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Пациенты с инфекцией, n=82	Пациенты без инфекции, n=86	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [6,4; 10,9]	8,0 [6,8; 11,8]	0,530
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,69 [0,5; 0,9]	0,88 [0,6; 1,3]	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	10,4 [7,2; 14,8]	7,6 [4,3; 13,1]	0,004
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	203 [170; 272]	214 [155; 300]	0,856
Ферритин, мкг/л	911 [540; 1700]	628 [402; 1159]	0,070
ИЛ-6, пг/мл	183 [66; 321]	139 [50; 636]	0,901
Д-димер, нг/мл	0,9 [0,56; 2,06]	0,8 [0,4; 1,8]	0,318
Фибриноген, г/л	4,0 [3,2; 4,9]	4,2 [3,3; 5,0]	0,588
Прокальцитонин, нг/мл	0,4 [0,18; 0,97]	0,26 [0,13; 0,65]	0,157
Прокальцитонин, нг/мл (5-е сутки)	1,52 [0,70; 5,59]	0,41 [0,30; 1,83]	0,031
Прокальцитонин, нг/мл (10-е сутки)	1,32 [0,42; 8,99]	0,54 [0,50; 2,2]	0,001
С-реактивный белок, мг/л	152 [98,9; 237,2]	102,3 [46,9; 159,3]	0,010
Витамин Д, нг/мл	9,0 [5,3; 11,9]	12,7 [9,1; 19,7]	0,035
АСТ, Ед/л	48 [33; 64]	39 [28; 52]	0,022
АЛТ, Ед/л	35 [26; 54]	30 [22; 47]	0,069
Креатинин, мкмоль/л	71 [63; 91]	76 [61; 106]	0,376
Билирубин, мкмоль/л	12 [8; 16]	11 [8; 15]	0,702
Глюкоза, ммоль/л	8 [7; 11]	8 [6; 11]	0,222

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25–0,75). ИЛ-6 — интерлейкин 6; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Также в группе пациентов с инфекцией чаще проводили заместительную почечную терапию (36,8 и 9,3%, соответственно, $p=0,001$), несмотря на то, что исходно в данной группе пациентов с ХБП было значительно меньше, чем в группе пациентов без инфекции (11,6 и 3,7%, $p=0,053$). Данные о приеме антибактериальных препаратов до поступления в ОРИТ были доступны у 128 из 168 пациентов. В обеих группах пациентов отметили частое назначение антибактериальных препаратов (94,5 и 90%).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с инфекцией и без инфекции статистически значимые различия выявили по числу лимфоцитов ($p=0,003$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p=0,01$), АСТ ($p=0,022$) и витамина Д ($p=0,035$) (табл. 2). При изучении динамики содержания прокальцитонина выявили статистически значимые различия на 5-й ($p=0,031$) и 10-й ($p=0,001$) дни.

Первые случаи развития инфекции диагностировали в среднем через 6 [3; 9] дней после поступления пациента в ОРИТ. Всего регистрировали 232 эпизода внутрибольничной инфекции, возникшей у 82 пациентов во время пребывания в ОРИТ (у 35 пациентов было 2 различных эпизода инфекции, у 12 пациентов их было 3, у 9 — 4, еще у 9 — 5 и у одного — 6). Из исследования исключили 67 случаев положительных культур (12 посевов крови, 20 — мочи, 33 — мокроты из нижних дыхательных путей), которые считали контаминациями. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — 98 (48,0%) эпизо-

дов и инфекция кровотока (ИК) — 91 (39,0%) эпизод (табл. 3)

Наиболее частыми патогенами у пациентов с инфекцией кровотока были *Acinetobacter baumannii* (34,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (25,0%). Грамположительные бактерии выявляли значительно реже (*Coagulase-negative staphylococci* — 15,0%, *E. faecium* — 8,0%, *E. faecalis* — 3,0%), *Candida albicans* определили в 1,0% случаев. Грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями инфекции дыхательных путей, включая ВАП и внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (*Acinetobacter baumannii* — 51,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 27,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%). *Aspergillus* spp. был изолирован в одном случае ВАП. Возбудителями мочевиной инфекции преимущественно были *E. faecium* (25,0%) и *E. faecalis* (25,0%) (табл. 3).

Все штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia* были полирезистентными.

Пациенты, у которых диагностировали инфекцию, в сравнении с пациентами без инфекции, имели большую продолжительность нахождения в ОРИТ (13 [9; 18] и 4 [2; 8], соответственно; $p<0,001$), большую продолжительность пребывания в стационаре (19 [14; 29] и 15 [11; 20], соответственно; $p=0,001$) и выше летальность (47 (57,3%) и 25 (29,0%), соответственно; $p<0,001$). Септический шок развился у 52 (63%) пациентов с инфекцией.

Обсуждение

Мы провели анализ внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяже-

лым течением COVID-19. Насколько нам известно, это одна из первых работ в Российской Федерации, в которой определена частота и этиологический профиль суперинфекции у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, а также представлена клинико-лабораторная характеристика и исход пациентов.

Частота развития нозокомиальной инфекции составила 48,8% и была несколько выше в сравнении с результатами других исследований [5, 7, 11, 12]. Такое несоответствие может быть связано с характеристикой когорты, состоявшей только из больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Внутрибольничная суперинфекция была представлена ВАП, трахеобронхитом/внутрибольничной пневмонией, ИК, мочевой инфекций, то есть инфекционными осложнениями, часто возникающими у пациентов ОРИТ. Следует отметить высокую долю пациентов с ИК — 39,0% от всех эпизодов инфекции, хотя вне пандемии частота ИК была значительно меньше. Высокая частота ИК могла быть обусловлена огромной нагрузкой на персонал ОРИТ во время пика пандемии COVID-19, связанной с увеличением пропускной способности отделения на 250% для размещения всех пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Первоочередное внимание в период пандемии уделялось инфекции передающейся воздушно-капельным путем, в то время как обычным методам инфекционного контроля (уход за центральным венозным катетером/трахеостомой) могло быть уделено меньше внимания [13].

Наиболее частыми возбудителями внутрибольничной инфекции были *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. По данным зарубежных авторов, грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями поздней внутрибольничной инфекции у пациентов с COVID-19 [14, 15], в то время как ранняя суперинфекция была представлена преимущественно грамположительными микроорганизмами [16]. Несмотря на распространенность штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, резистентных к большинству антибиотиков в Российской Федерации [17], определенную роль в развитии резистентности могло сыграть необоснованное применение антибактериальных препаратов при рекомендованном лечении COVID-19 [8, 18]. Согласно первым рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19 [8] более чем 90% пациентов до поступления в ОРИТ получали эмпирическую антибактериальную терапию цефалоспоридами III поколения и макролидами. Однако коинфекцию у пациентов с COVID-19 в ОРИТ выявляли редко. Это также подтверждается данными других исследований [5, 6]. Тяжелое течение COVID-19 может имитировать бак-

Таблица 3. Микробиологические данные в зависимости от типа инфекции.

Бактериальная/грибковая суперинфекция	n=232
Инфекция кровотока	n=91 (39,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (34,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (25,0%)
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (methicillin-resistant)	14 (15,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (9,0%)
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (9,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,0%)
<i>Candida albicans</i>	1 (1,0%)
Вентилятор-ассоциированная пневмония	n=98 (42,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	52 (53,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (26,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (10,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (4,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	4 (4,0%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,0%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (1,0%)
Внутрибольничная пневмония/трахеобронхит	n=31 (13,4%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14 (45,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (32,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (16,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (6,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	1 (3,0%)
Мочевая инфекция	n=12 (5,2%)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (25,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (25,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (16,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (16,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (8,2%)
<i>Candida non-albicans</i> (<i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i>)	2 (16,7%)
<i>Candida albicans</i>	2 (16,7%)

териальный сепсис [19], и это, безусловно, побудило многих врачей назначить антибиотики, что затем оказалось неоправданным.

В отличие от работы Bartolletti и соавт. [20] мы не выявили большую частоту инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. Вероятно, что такое расхождение могло быть обусловлено отсутствием систематического микробиологического скрининга при данной инфекции в нашей клинике.

Развитие внутрибольничной суперинфекции ассоциировалось с тяжестью COVID-19. Выявили статистически значимые различия в группах пациентов с инфекцией и без инфекции между рядом показателей: баллами SOFA, SpO₂, числом лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношением, СРБ. Данные клинико-лабораторные характеристики были ранее описаны как показатели тяжести состояния и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [7, 12]. Статистически значимые различия содержания прокальцитонина в группах пациентов с инфекцией и без инфекции были выявлены только на 5-й и 10-й день. Его повышение у пациентов с COVID-19 отражает реакцию организма на бактериальную инфекцию и не зависит от гипериммунной воспали-

тельной реакции. По нашему мнению, определение прокальцитонина в динамике позволяет идентифицировать пациентов с вторичной бактериальной инфекцией и должно использоваться рутинно у пациентов с COVID-19 как для инициации антибактериальной терапии, так и для оценки ее эффективности.

Вторичная суперинфекция чаще развивалась у пациентов с COVID-19 мужского пола. Известно, что риск развития тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятного исхода выше у мужчин [5]. Dananche и соавт. [21] определили мужской пол как фактор риска развития ВАП. Одним из объяснений этого феномена могут быть различия в иммунологическом ответе, связанные с генетическими особенностями и гормональным статусом [22]. Выявленные статистически значимые различия в концентрации витамина Д у пациентов с инфекцией и без инфекции указывают на его протективную роль при бактериальной инфекции и сепсисе [23]. Кроме этого, концентрация витамина Д менее 10 нг/мл является независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24].

В процессе исследования глюкокортикоиды были наиболее часто используемыми иммуномодулирующими препаратами. Согласно данным рандомизированного исследования RECOVERY [25], использование дексаметазона сопровождалось снижением 28-дневной летальности среди тех пациентов с COVID-19, кому проводилась ИВЛ или ингаляция кислорода. Однако данных о развитии инфекционных осложнений в данном исследовании не приводится. Мы не выявили различий по частоте использования глюкокортикоидов среди групп пациентов с внутрибольничной инфекцией и без нее. По результатам работы T. Vardi и соавт. [26] использование глюкокортикоидов было единственным фармакологическим лечением, которое ассоциировалось с развитием внутрибольничной инфекции (хотя это не получило статистического подтверждения при многофакторном анализе), но их применение не оказало влияния на летальность.

Литература

1. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
2. Möhlenkamp S., Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*. 2020; 1–3. DOI: 10.1007/s00059-020-04923-1.
3. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Belizna C., Selva-O'Callaghan A., Pardos-Gea J., Quintana A., Mekinian A., Anunciacion-Llunell A., Miró-Mur F. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (7): 102569. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102569.
4. Cataño-Correa J.C., Cardona-Arias J.A., Porras Mancilla J.P., García M.T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized

В проведенном исследовании развитие внутрибольничной инфекции сопровождалось повышенной летальностью, большей продолжительностью нахождения больных в ОРИТ и стационаре, увеличением длительности ИВЛ. В группе пациентов с инфекцией у 63% развился септический шок. Влияние инфекционных осложнений на исход у пациентов в ОРИТ хорошо изучено и описано в литературе [27, 28]. В исследовании испанских авторов [26] было выявлено, что у пациентов с COVID-19 внутрибольничная инфекция является независимым фактором неблагоприятного исхода и одной из основных причин смерти у трети умерших пациентов. В другом недавнем исследовании [29] показано, что развитие септического шока у пациентов с COVID-19 увеличивает шансы развития летального исхода в 58 раз (OR (95% CI): 58,1 (5,97–7812,8), $p < 0,001$).

Выполненное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, учитывали только те эпизоды инфекции, которые были документированы результатом бактериологического исследования, поэтому некоторые эпизоды инфекции могли отсутствовать. Во-вторых, исследование было ограничено одним учреждением, имеющим собственную местную эпидемиологию устойчивости к противомикробным препаратам, что может ограничить возможность обобщения результатов. В-третьих, не исключено влияние конфаундинг-эффекта на полученные результаты по причине ретроспективного характера выборки.

Заключение

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявили высокую частоту внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021; 16 (7): e0254671. DOI: 10.1371/journal.pone.0254671.

5. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
6. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
7. Musuiza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (5): e0251170. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

- Версия 7 от 03.06.2020. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Ссылка активна на 05.09.20. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
9. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36 (5): 309–332. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
 10. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (3): 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 11. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
 12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
 13. Zhou P., Liu Z., Chen Y., Xiao Y., Huang X., Fan X-G. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. DOI: 10.1017/ICE.2020.156.
 14. Giacobbe D.R., Battagliani D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G., Cre A., De Maria A., Dentone Ch., Di Biagio A., Icardi G., Magnasco L., Marchese A., Mikulska M., Orsi A., Patroniti N., Robba Ch., Signori A., Taramasso L., Vena A., Pelosi P., Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European journal of clinical investigation*. 2020; 50 (10): e13319. DOI: 10.1111/eci.13319.
 15. Dugnon E., Camélena F., Deniau B., Habay A., Coutrot M., Ressaire Q. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 72 (5): 905–906. DOI: 10.1093/cid/ciaa762.
 16. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaee A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z.
 17. Куцвалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (3): 91–96. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96.
 18. Seligman R., Ramos-Lima L.F., Oliveira Vdo A., Sanvicente C., Sartori J., Pacheco E.F. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2013; 39 (3): 339–348. DOI: 10.1590/S1806-37132013000300011.
 19. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N., Su X., Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 9; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30920-X.
 20. Bartoletti M., Pascale R., Cricca M., Rinaldi M., Maccaro A., Bussini L., Fornaro G., Tonetti T., Pizzilli G., Francalanci E., Giuntoli L., Rubin A., Moroni A., Ambretti S., Trapani E., Vatamanu O., Ranieri V.M., Castelli A., Baiocchi M., Lewis R., Giannella M., Viale P.; PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020; 28: ciaa1065. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065.
 21. Dananché C., Vanhems P., Machut A., Aupée M., Bervas C., L'Héritier F., Lepape A., Lucet J.C., Stoeckel V., Timsit J.F., Berger-Carbonne A., Sève A., Bénét T.; Healthcare-Associated Infections (HAIs) Surveillance Network of ICUs (Réseau REA-Raisin). Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014. *Crit Care Med*. 2018; 46: 869–877. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003019.
 22. Lipsky M.S., Hung M. Men and COVID-19: A Pathophysiologic Review. *Am J Mens Health*. 2020; 14 (5): 1557988320954021. DOI: 10.1177/1557988320954021.
 23. Parekh D., Patel J.M., Scott A., Lax S., Dancer R.C., D'Souza V., Greenwood H., Fraser W.D., Gao F., Sapay E., Perkins G.D., Thickett D.R. Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis. *Crit Care Med*. 2017; 45 (2): 282–289. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002095.
 24. Bychinin M.V., Klypa T.V., Mandel I.A., Andrichenko S.A., Baklaushv V.P., Yusubaliev G.M., Kolyshkina N.A., Troitsky A.V. Low Circulating Vitamin D in Intensive Care Unit-Admitted COVID-19 Patients as a Predictor of Negative Outcomes. *J Nutr*. 2021; May12: nxab107. DOI: 10.1093/jn/nxab107.
 25. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
 26. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M., Escudero-Sanchez R., Azzam Lopez A., Diez-Remesal Y., Martinez Castro N., Ruiz-Garabajosa P., Pestaña D. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40 (3): 495–502. DOI: 10.1007/s10096-020-04142-w.
 27. Despotovic A., Milosevic B., Milosevic I., Mitrovic N., Cirkovic A., Jovanovic S., Stevanovic G. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020; 48 (10): 1211–1215. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
 28. Signorini L., Moioli G., Calza S., Van Hauwermeiren E., Lorenzotti S., Del Fabro G., Renisi G., Lanza P., Saccani B., Zambolin G., Latronico N., Castelli F., Cattaneo S., Marshall J.M., Matteelli A., Piva S. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Critical care explor*. 2021; 3 (6): e0430. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000430.
 29. Al Mutair A., Al Mutairi A., Zaidi A.R.Z., Salih S., Alhumaid S., Rabaan A.A., Al-Omari A. Clinical Predictors of COVID-19 Mortality Among Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3719–3728. DOI: 10.2147/IJGM.S313757.

Получила 09.09.2021, принято в печать 17.01.2022