

УДК: 579.86:615.015.8:616.24-002-052-08-07"2020"

## ХАРАКТЕРИСТИКА И УРОВНИ ВЫЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМО- СТИ ОТ СРОКОВ ИХ ПРЕБЫВАНИЯ СТАЦИОНА- РЕ

(ноябрь-декабрь 2020 г.)

А.П. Бондаренко<sup>1</sup>, В.А. Шмыленко<sup>1</sup>, О.Е. Троценко<sup>1</sup>, Н.Ю. Пшеничная<sup>2</sup>,  
Е.А. Базыкина<sup>1</sup>, Е.Н. Присяжнюк<sup>3</sup>, Е.В. Васильева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация, г. Хабаровск;

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Российская Федерация, Москва;

<sup>3</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», Российская Федерация, г. Хабаровск;

<sup>4</sup>КГБУЗ «РБ» района им. Лазо, Российская Федерация, Хабаровский край

Представлены состав, характеристика лекарственной устойчивости и уровни выявления бактериальных патогенов в пробах мокроты 82 больных с внебольничной пневмонией в зависимости от сроков их пребывания в стационаре: 44 человека обследованы в 1-3 день, 17 человек – на 4-10 день, 21 пациент на 11-22 день. В целом, бактериальная флора выявлена у 64 из 82 наблюдаемых больных (78,0±4,6%). Значимые грамотрицательные патогены (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*) выделяли в анализируемый период среди больных со средней степенью тяжести болезни с незначительной частотой (7,3±2,9%; 2,4±1,7%; 3,7±2,1%; 2,4±1,7%; 1,2±1,2%, соответственно возбудителям). Лекарственноустойчивые формы *K. pneumoniae*, *E. coli* – продуценты БЛРС, выделяли исключительно на поздних сроках пребывания больных в стационаре. Возбудители из группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (*A. baumannii* complex, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) были выявлены как на ранних, так и на поздних сроках госпитализации. Однако выделители штаммов-продуцентов карбапенемаз *A. baumannii* complex прошли длительный курс (до 1 месяца) амбулаторного лечения. Установлен высокий уровень выявления грибов рода *Candida* во все периоды стационарного наблюдения (65,9±7,1%; 70,6±11,4%; 42,8±11,1%). Все 4 вида грибов рода *Candida* (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*) выделяли как на ранних, так и на поздних сроках стационарного лечения.

**Ключевые слова:** пневмония, бактерии, лекарственная устойчивость возбудителей, длительность госпитализации больных

### CHARACTERISTICS AND LEVELS OF BACTERIAL PATHOGENS ISOLATION IN PATIENTS SUFFERING FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DEPENDING OF LENGTH OF HOSPITAL STAY (NOVEMBER-DECEMBER OF YEAR 2020)

A.P. Bondarenko<sup>1</sup>, V.A. Shmylenko<sup>1</sup>, O.E. Trotsenko<sup>1</sup>, N.Yu. Pshenichnaya<sup>2</sup>, E.A. Bazykina<sup>1</sup>, E.N. Prisyazhnyuk<sup>3</sup>, E.V. Vasilyeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation;

<sup>2</sup>FBUN "Central scientific research institute of epidemiology" of the Rosпотребнадзор, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>FBUZ "Center of hygiene and epidemiology in the Khabarovsk krai", Khabarovsk, Russian Federation;

<sup>4</sup>KGBUZ "Regional hospital of Lazo territory, Khabarovsk krai, Russian Federation

The research presents characteristics of drug resistance and levels of bacterial pathogens detection in sputum of 82 patients with pneumonia depending upon length of their hospital stay: 44 patients were examined on 1<sup>st</sup> – 3<sup>rd</sup> day of hospitalization, 17 patients – on 4-10 day of hospitalization, 21 patients – on 11<sup>th</sup> – 22<sup>nd</sup> day of hospitalization. Bacterial microflora was isolated in 64 from 82 observed patients (78.0±4.6%). Significant Gram-negative pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichiae coli*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*) were identified rarely in patients suffering from moderate severity of the disease (7.3±2.9%; 2.4±1.7%; 3.7±2.1%; 2.4±1.7%; 1.2±1.2%, respectively). Drug resistant forms of *K. pneumoniae*, *E. coli* – producers of ESBL were isolated in group of patients that had longest hospital stay. Gram-negative nonfermentable bacteria (*A. baumannii* complex, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) were detected in patients that were examined in first days of hospitalization as well as in those that were hospitalized during a long period of time. Should be noted that *A. baumannii* carbapenemase-producers were isolated from patients that underwent a long course of outpatient treatment (up to one month).

High levels of fungi *Candida* spp. detection were revealed during all periods of inpatient observation (65.9±7.1%; 70.6±11.4%; 42.8±11.1%). All four species of *Candida* spp. (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*) were isolated during all periods of inpatient observation

**Key words:** pneumonia, bacteria, drug resistance, length hospitalization.

### Введение

Высокая смертность от внебольничных пневмоний в период пандемии новой коронавирусной инфекции является серьёзной медико-социальной проблемой. В отечественной литературе представлены результаты фундаментальных исследований по патологической анатомии и патогенезу внебольничных пневмоний, показавшие клинико-морфологические особенности разных этиологических форм и значение вирусно-бактериальных ассоциаций [1]. Отмечен факт низкого уровня выявления возбудителей с бесспорной этиологической ролью, что затрудняет характеристику этиологической структуры заболеваний и оценку эффективности проводимого лечения [2].

Опубликованы научные данные о нарушениях иммунного статуса у пациентов с COVID-19, которые обуславливают их восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям [3,4].

Определён перечень патогенов, наиболее часто выделяющихся от больных внебольничной пневмонией в период пандемии. Наиболее серьёзную опасность представляют грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichiae coli*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) - *Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, связанной с продукцией БЛРС и карбапенемаз. Полирезистентные бактерии получили возможность широкого распространения за пределы стационаров, затрудняя своевременное проведение этиотропной терапии [5].

На примере изучения гриппозной пневмонии было показано, что частота тяжёлых осложнений гриппа, возникающих в результате бактериальной суперинфекции, прямо не зависит от длительности заболевания, от длительности госпитализации, от возраста пациента. Наибольшее значение имеют как эффективность проводимой антибактериальной терапии, так и свойства вызвавшего эти поражения возбудителя [1].

Помимо риска развития внебольничных пневмоний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией серьёзную угрозу представляют инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Риск развития госпитальных инфекций значительно возрастает по мере увеличения срока госпитализации больных [6]. По данным наблюдений, выполненных в Санкт-Петербурге, существенный рост частоты выделения карбапенем-резистентных штаммов ацинетобактеров и клебсиелл был ассоциирован с переформированием стационаров общего профиля для приёма больных с COVID-19, что позволяет рассматривать такие учреждения в качестве стационаров с высоким риском внутрибольничного инфицирования пациентов [7].

Работами последних лет показано, что организм хозяина (макроорганизм) играет существенную роль в формировании патогенного потенциала возбудителей, способных к участию в развитии инфекционного процесса. Формирование патогенных агентов и нозокомиальных штаммов из условно-патогенных микроорганизмов происходит при участии горизонтального переноса генетической информации в популяциях микроорганизмов [8].

Многие аспекты этиологии и патогенеза вирусно-бактериальных пневмоний, в частности связанных с SARS-CoV-2, нуждаются в комплексном междисциплинарном изучении – микробиологами, эпидемиологами, инфекционистами, патологоанатомами [1].

### Цель исследования

Представить характеристику и уровни выявления бактериальных патогенов в пробах мокроты больных внебольничной пневмонией в зависимости от сроков их пребывания в стационаре в период пандемии новой коронавирусной инфекции в ноябре-декабре 2020 г.

### Материалы и методы

Объектом наблюдения были 82 больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в инфекционный госпиталь, развёрнутый на базе КГБУЗ РБ Лазо в п. Переяславка Хабаровского края. Для всех госпитализированных больных проведено вирусологическое и бактериологическое обследование. Материалом для исследования служили клинические образцы мокроты, собранные в соответствии с нормативными правилами. Исследование методом ПЦР проведено в целях обнаружения нуклеиновых кислот (НК) SARS-CoV 2, вирусов гриппа А и В, атипичных респираторных возбудителей (микоплазм, хламидий) и возбудителей ОРВИ (респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вируса парагриппа, аденовируса, коронавируса, риновируса). ПЦР-диагностика проводилась в соответствии с инструкцией к тест-системам двух производителей: производства АО «Вектор-Бест» для выявления НК вируса SARS-CoV 2, и производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора для выявления РНК вирусов гриппа А и В, ДНК *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и РНК возбудителей ОРВИ.

Бактериологическая диагностика проведена классическим методом. Идентификация возбудителей и определение чувствительности патогенов к антимикробным препаратам (АМП) выполнена на баканализаторе Vitek 2 Compact.

Все пациенты с внебольничной пневмонией в зависимости от сроков пребывания в стационаре на момент бактериологического обследования были разделены на три группы:

- 1 группа – 44 человека, обследованы в 1-3 день пребывания в стационаре;
- 2 группа – 17 человек, обследованы на 4-10 день пребывания в стационаре;
- 3 группа – 21 пациент, обследован на 11 и более день (до 22 дня) лечения в стационаре.

Производился расчет средних величин ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ). Сравнительный анализ групп наблюдения проведен с помощью непараметрического метода  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, либо точного критерия Фишера. При получении уровня значимости различий более 0,05 признавалось отсутствие значимых отличий между показателями, при менее 0,05 – признавалось их наличие. Расчет осуществлялся в пакете программ Microsoft Office Excel (2013) и Statistica 6.0.

#### Результаты и обсуждение

Все 82 пациента были госпитализированы в состоянии средней степени тяжести. Летальный исход был отмечен лишь в 1 случае (1,2±1,2%).

Установлено, что частота выявления РНК SARS-CoV 2 в общей массе больных составляла 19,5±4,4% (в 16 случаях из 82 пациентов). РНК вируса парагриппа 3 типа определена в 7 пробах из 82 (8,5±3,1% случаев), метапневмовируса – у 2 больных из 82 (2,4±1,7% случаев). Таким образом, наиболее часто типизируемым вирусным патогеном оказался SARS-CoV 2 ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,04$ ).

В таблице 1 представлен состав бактериальных возбудителей и уровни их выявления у 82 пациентов (суммарно и дифференцированно по группам наблюдения). Грамотрицательная флора представлена энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными бактериями (НГОБ), которые выявлены у 17 из 82 больных (20,7±1,8% случаев). В такой же доле представлена грамположительная флора (20,7±1,8%;  $p>0,05$ ).

Таблица 1

#### Характеристика и уровни выявления бактериальных патогенов в мокроте больных внебольничной пневмонией в зависимости от сроков пребывания в стационаре в период ноября-декабря 2020 года (КГБУЗ РБ Лазо, п. Переяславка; N=82)

Наименование возбудителей	Всего изолятов/больных (абс., %)	Из них R* изолятов (абс., %)	в т.ч. в группах наблюдения число больных/ абс., %		
			1 гр N=44 (1-3 день)	2 гр N=17 (4-10 день)	3 гр N=21 (11 и более дней)
<b>Грамотрицательная флора</b>					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 7,3±2,9	2 2,4±1,7	4	-	2R
<i>Escherichia coli</i>	2 2,4±1,7	1 1,2±1,2	1	-	1R
Прочие энтеробактерии	3 3,7±2,1	-	2	1	
<b>Неферментирующие грамотрицательные бактерии</b>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 3,7±2,1	-	1		2
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	2 2,4±1,7	2 2,4±1,7	1R	1R	
<i>Stenotrophomonas</i>	1	1	1R		

maltophilia	1,2±1,2	1,2±1,2			
<b>Грамположительные бактерии</b>					
Staphylococcus aureus	7 8,5±3,1	4 4,9±2,4	3+3 R	1R	-
Staphylococcus epidermidis	9 11	7 8,5±3,1	2+4 R	1R	2R
Staphylococcus haemolyticus	1 1,2±1,2	1 1,2±1,2	1R		
Грибы рода Candida	50 61±5,4		29 65,9±7,1	12 70,6±11,4	9 42,8±11,1
Патогенная флора не обнаружена	18 22±4,6		8 18,2±5,8	3 17,7±9,5	7 33,3±10,5
Всего изолятов:	84	18	52	14	18
Всего больных:	82 100±4,6		44 100±8,3	17 100±19,0	21 100±16

Примечание: \*R- антибиотикорезистентные патогенные биологические агенты (ПБА)

В целом, бактериальная флора выявлена у 64 из 82 наблюдаемых больных (78±4,6% случаев), при этом число изолятов составляло 84, так как с высокой частотой регистрируются бактериальные и грибово-бактериальные ассоциации.

В группе грамотрицательных энтеробактерий чаще регистрировалась *Klebsiella pneumoniae* (7,3±2,9%), однако статистически значимых отличий от удельного веса других выявленных клинически значимых микроорганизмов - *Escherichia coli* и прочих энтеробактерий, в обследуемой выборке не отмечено ( $p>0,05$ ). Только 1/3 часть из идентифицированных штаммов *Klebsiella pneumoniae* отнесена к группе мультирезистентных (MDR) продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Все MDR штаммы клебсиелл выявлялись на поздних сроках обследования – в 3 группе наблюдения.

*E. coli* выявлена у 2 больных (2,4±1,7% случаев), при этом 1 из штаммов, чувствительный к ампициллину (АМП), выделен на ранних сроках обследования, а на поздних – продуцент бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Среди прочих энтеробактерий (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*), выделенных у 3 больных (3,7±2,1% случаев) и отмеченных на ранних и средних сроках пребывания в стационаре с 1 по 10 день (1 и 2 группы наблюдения), резистентные к АМП формы не выявлены.

Грамотрицательные неферментирующие бактерии определены в 7,3±2,9% случаев. Незначительно чаще, по сравнению с *Acinetobacter baumannii* complex и *Stenotrophomonas maltophilia*, выявлялась *P. aeruginosa* (3,7±2,1%;  $p>0,05$ ). Варианты *P. aeruginosa* выявлены у пациентов как на ранних сроках госпитализации (1 группа наблюдения), так и на поздних (3 группа наблюдения), статистически значимых отличий между частотой регистрации бактериальных патогенов в указанные сроки госпитализации не отмечено ( $p>0,05$ ). При этом штаммы с природной хромосомной множественной устойчивостью к АМП не имели дополнительно приобретённых лекарственноустойчивых детерминант.

*Acinetobacter baumannii* complex выделен в двух случаях (2,4±1,7%). Оба штамма – из группы MDR, продуценты карбапенемаз, и выделены у пациентов 1 и 2 групп наблюдения в период с 1 по 10 день пребывания в стационаре (2,3±2,3% и 5,9±5,9% соответственно,  $p>0,05$ ). Однако в одном случае культура выделена от больной П., 59 лет, врача инфекционного стационара, которая длительно лечилась амбулаторно, была госпитализирована в состоянии средней степени тяжести с угрозой прогрессирования болезни. В день госпитализации была бактериологически обследована с выделением мультирезистентного штамма, устойчивого ко всем 18 испытанным препаратам, включая колистин и фосфомицин. Заболевание закончилось летальным исходом.

Во втором случае штамм MDR *Acinetobacter baumannii* complex, устойчивый к карбапенемам, но чувствительный только к колистину, был выделен от больного П., 75 лет, который заболел 10.10.2020 г., лечился также амбулаторно и был госпитализирован почти через месяц 08.11.2020 г., обследован на 5 день госпитализации 12.11.2020 г. с выделением мультирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* complex. Пациент выписан из больницы с улучшением состояния здоровья.

Ещё один патоген из группы НГОб, *Stenotrophomonas maltophilia*, выделен от больной Х., 69 лет, заболела 23.11.2020 г., госпитализирована на 8 день болезни 30.11.2020 г., бактериологически обследована во второй день госпитализации. Возможно, что больная была колонизирована *S.maltophilia* уже на догоспитальном этапе.

Как следует из научных публикаций [9,10,11,12,13], серьёзной проблемой является природная резистентность *S.maltophilia* к АМП. Хромосомно-кодируемые β-лактамазы указанных патогенов гидролизуют все β-лактамные соединения, включая карбапенемы. В большинстве случаев изоляты *S.maltophilia* продуцируют также аминокликозид-ацетил-трансферазу, обеспечивающую устойчивость

к аминогликозидам (амикацину, гентамицину и т.п.), а также имеют SmQnr гены, экспрессия которых обуславливает снижение чувствительности к фторхинолонам [9]. Триметоприм-сульфаметоксазол является препаратом с наиболее подтвержденной клинической активностью для лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*. В нашем случае штамм был устойчив и к триметоприм-сульфаметоксазолу. Резистентность ко многим АМП, включая триметоприм-сульфаметоксазол, может быть связана с приобретением новых генов [10]. Ещё одной сложностью для указанной инфекции является и то, что результаты определения чувствительности к большинству АМП должны оцениваться с осторожностью, т.к. нет доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности патогена и клиническими исходами при инфекциях, вызванных *S.maltophilia*. Кроме того, эффективность анти-микробных препаратов снижается за счёт образования биоплёнок. Выбор терапии становится проблематичным [11].

Таким образом, клинически значимые грамотрицательные патогены (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* complex, *S. maltophilia*) выявлялись в анализируемый период среди больных внебольничной пневмонией со средней степенью тяжести болезни с незначительной частотой (7,3±2,9%; 2,4±1,7%; 3,7±2,1%; 2,4±1,7%; 1,2±1,2%, соответственно возбудителям). Преобладания какого-либо из установленных патогенных бактерий в обследованной выборке не отмечено, однако существует некоторая тенденция более частой регистрации *K. pneumoniae* ( $p_{\text{Fisher exact}}=0,06$ ).

Лекарственноустойчивые формы *K. pneumoniae* и *E. coli* – продуценты БЛРС, выделяли исключительно на поздних сроках пребывания в стационаре среди пациентов 3 группы наблюдения. Статистически значимых отличий между частотой выделения в первой и третьей группах наблюдения не отмечено ни для *K. pneumoniae* ( $p_{\text{Fisher exact}}=0,1$ ), ни для *E. coli* ( $p_{\text{Fisher exact}}=0,3$ ).

Возбудители группы НГОБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* complex, *S.maltophilia*) были выявлены у больных как на ранних и средних сроках госпитализации (1 и 2 группы наблюдения), так и на поздних (3 группа наблюдения). Однако по уточненным данным, выделители лекарственноустойчивых штаммов *A. baumannii* complex первой группы наблюдения прошли длительный (до 1 месяца) курс амбулаторного лечения.

Как следует из таблицы 1, грибы рода *Candida* выделены у 50 из 82 больных (61±5,4% случаев). Уровень их выявления на разных сроках пребывания больных в стационаре оставался довольно высоким для 1 и 2 групп наблюдения (65,9±7,1% и 70,6±11,4%  $p>0,05$ ), статистически не отличаясь между указанными группами, и на 60,6% снизился на поздних сроках обследования – до 42,8±11,1% в 3 группе наблюдения, возможно, вследствие эффективного лечения. Следует отметить, что несмотря на выраженное уменьшение регистрации грибов рода *Candida* на поздних сроках наблюдения, статистически значимых отличий установить не удалось как в сравнении с первой ( $\chi^2=2,2$ ;  $p=0,14$ ), так и со второй ( $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,17$ ) группами, что наиболее вероятно связано с небольшим количеством человек, включенных в исследование на 4-10 ( $n=17$ ) и 11 и более дни госпитализации ( $n=21$ ).

Видовая структура грибов отражена в таблице 2.

Таблица 2

**Видовая структура грибов рода *Candida*, выделенных от больных внебольничной пневмонией в различные сроки пребывания в стационаре (N=50)**

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Всего абс., %	в т.ч. в группах наблюдения (абс., %)		
		1 группа (1-3 день)	2 группа (4-10 день)	3 группа (11 и более дней)
<i>C. albicans</i>	39 78,0±5,6	23 79,3±7,7	8 66,6±14,2	8 88,9±11,1
<i>C. glabrata</i>	5 10,0±4,2	2 6,9±4,8	2 16,7±11,2	1 11,1±11,1
<i>C. tropicalis</i>	4 8,0±3,8	2 6,9±4,8	2 16,7±11,2	-
<i>C. krusei</i>	2 4,0±2,8	2 6,9±4,8	-	-
Всего:	50 100±7,4	29 100±12,1	12 100±16	9 100±30,8

Анализ показал, что грибы рода *Candida* (50 изолятов) были представлены 4 видами: *C. albicans* (39 изолятов – 78,0±5,9%), *C. glabrata* (5 изолятов – 10,0±4,2%), *C. tropicalis* (4 изолята – 8,0±3,8%), *C. krusei* (2 изолята – 4,0±2,8%). Доминантным, в сравнении с другими видами грибов *Candida* spp., оказался вид *C. albicans* ( $\chi^2=31,4$ ;  $p<0,001$ ). В частоте выделения *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* статистически значимых отличий не зарегистрировано ( $p>0,05$ ).

Следует отметить, что уже на ранних сроках пребывания больных в стационаре выделяются все 4 вида грибов рода *Candida*. У второй группы наблюдения выявлены 3 вида. На поздних сроках (3

группа наблюдения) – 2 вида. Выявление всех четырёх видов грибов может быть связано с большей численностью больных 1 группы наблюдения, по сравнению со 2 и 3 группами. Корреляции между видами грибов рода *Candida* и их количественной характеристикой (титрами) не отмечено, равно, как и между группами наблюдения и количественными показателями грибов разных видов.

### Заключение

Клинически значимые грамотрицательные патогены (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* complex, *S. maltophilia*) выявляли из мокроты больных в стационаре (в 1-3 день), так и впервые выявляли на поздних сроках стационарного лечения (от 11 до 22 дня). Приведённые наблюдения о ранних сроках регистрации возбудителей могут свидетельствовать о том, что больные были колонизированы указанными возбудителями на догоспитальном этапе вследствие установившейся в последнее время широкой циркуляции этих патогенов за пределами больничных стационаров. Формирование лекарственно-устойчивых вариантов этих возбудителей могло происходить в процессе амбулаторного лечения на догоспитальном этапе. Как показал наш опыт наблюдения, лица – выделители лекарственно-устойчивых форм патогенов в первые дни нахождения в стационаре – длительно (до месяца до госпитализации) лечились амбулаторно.

Факт первой регистрации лекарственно-устойчивых форм патогенов в поздние сроки пребывания в стационаре может свидетельствовать о формировании резистентной популяции в организме больного вследствие селекции лекарственно-резистентных форм возбудителей в процессе антимикробной терапии, либо о присоединении внутрибольничной флоры в результате длительного нахождения в стационарах, которые, зачастую, характеризуются как потенциально опасные в плане формирования ИСМП.

### Литература

1. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Макарова А.Е., Ботвинкин А.Д. Современные подходы к анализу смертности от пневмоний. Журнал инфектологии 2016; 8(4): 5-10.
2. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В. Пневмококковая (крупозная) пневмония: клинико-морфологический особенности. Архив патологии 2013; 3:22-30.
3. Du Toit A. Measles increases the risk of other infections. Nat. Rev. Microbiol. 2019; 18:2. DOI: 10.1038/s41579-019-0301-7.
4. Zhou Y., Guo S., He Y., Zuo Q., Liu D., Xiao M., Fan J., Li X. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00322>.
5. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В. Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2020; 22(2): 143-148.
6. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., Твердохлебова Т.И., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Цимбалистова М.В., Гаевская Н.Е., Воловикова С.Ф., Стенина С.И., Гудуева Е.Н., Сагакянц М.М., Алешукина А.В., Слись С.С. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. <https://doi.org/10.21055/preprints-3111913>. Дата обращения 27.05.2021.
7. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Мохов А.С., Колоджиева В.В., Мельцер А.А., Смирнова М.В., Хавлина Т.В., Оришак Е.А. Распространение мультиантибиотикорезистентных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационарах для лечения пациентов с COVID-19. Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики. 2021;20(2):68-73.
8. А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, О.Ю. Борисова, Е.Г. Овсянникова, О.В. Рубальский, А.Л. Пылев, С.С. Бочкарева, В.Г. Сердюков, Е.Е. Рубальская, А.Д. Воропаев, Р.С. Махмудов. Механизмы приобретения вирулентности условно-патогенными микроорганизмами и формирования пула нозокомиальных штаммов в микробиоценозах слизистых открытых полостей организма. Астраханский медицинский журнал. 2018; 13(2 ): 17-31. DOI 10.17021/2018.13.2.17.31.
9. Crossman, L. C., V. C. Gould, J. M. Dow, G. S. Vernikos, A. Okazaki, M. Sebahia, D. Saunders, C. Arrowsmith, T. Carver, N. Peters, E. Adlem, A. Kerhornou, A. Lord, L. Murphy, K. Seeger, R. Squares, S. Rutter, M. A. Quail, M. A. Rajandream, D. Harris, C. Churcher, S. D. Bentley, J. Parkhill, N. R. Thomson, M. B. Avison. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants Genome Biol 2008; 9: R74. DOI: 10.1186/gb-2008-9-4-r74.
10. Toleman, M. A., P. M. Bennett, D. M. Bennett, R.N. Jones, and T. R. Walsh. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. Emerg Infect Dis 2007; 13: 559-565. DOI: 10.3201 / eid1304.061378.

11. Falagas, M. E., P. E. Valkimadi, Y. T. Huang, D. K. Matthaiou, and P. R. Hsueh. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 889-894. DOI: 10.1093 / jac / dkn301.

12. Downhour, N. P., E. A. Petersen, T. S. Krueger, K. V. Tangella, and D. E. Nix. Severe cellulitis/myositis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 63-66. DOI: 10.1345 / aph.1A148.

13. Garcia Sanchez, J. E., M. L. Vazquez Lopez, A. M. Blazquez de Castro, J. A. Perez Simon, N. G. Gutierrez, I. T. Martin, and J. A. Garcia-Rodriguez. Aztreonam/clavulanic acid in the treatment of serious infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in neutropenic patients: case reports. *J Chemother* 1997; 9:238-240. DOI: 10.1179 / joc.1997.9.3.238.

**Сведения об ответственном авторе:**

*Альбина Павловна Бондаренко – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией бактериальных инфекций ФБУН Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, 8-909-804-33-08, e-mail: baklabhniem@gmail.com.*