

Стрелкова Дарья Александровна

**Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов
с COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой;

Фесенко Оксана Вадимовна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии, профессор кафедры;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита состоится «12» сентября 2024 г. в : часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ФГБУЗ КБ им. В.В. Виногоорова Министерства науки и высшего образования Российской Федерации)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор**

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала кризис систем здравоохранения, унеся почти 7 миллионов жизней [COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2023]. Вирус, вызывающий COVID-19 (SARS-CoV-2), воздействует на разные органы и системы, но ключевое значение в течении болезни и прогнозе связано с воздействием на бронхолегочную систему и развитием поражения легких.

Бактериальная ко-инфекция у пациентов с COVID-19 встречается реже, чем во время предыдущих вирусных пандемий [Langford B. J. и соавт., 2020; Lansbury L. и соавт., 2020]. Однако анализ практики свидетельствует о высокой частоте назначения антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19 [Khan S. и соавт., 2022].

Значимой проблемой терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 является развитие нозокомиальных бактериальных и грибковых инфекций, особенно в случаях тяжелого и крайне тяжелого течения и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), вплоть до таких тяжелых вариантов, как бактериемия/фунгемиа и сепсис.

SARS-CoV-2 может стимулировать адгезию бактерий к клеткам макроорганизма. Нарушение функции дыхательных путей, сопровождаемое деструкцией клеток и тканей, могут способствовать системной диссеминации вируса и бактерий, резко увеличивая риск бактериемии и сепсиса [Bengoechea J. A. и соавт., 2020; Manna S. и соавт., 2020].

Отдельно следует отметить воздействие терапии COVID-19 на риск развития нозокомиальных инфекций. Исследования о влиянии глюкокортикостероидов на частоту суперинфекций немногочисленны и противоречивы. В одних работах отмечается возрастание их частоты [Søvik S. и соавт., 2022; Rothe K. и соавт., 2021], а в других отсутствие подобного эффекта [Ritter L. A. и соавт., 2021]. В обзоре, изучавшем воздействие антиинтерлейкиновых препаратов на частоту развития суперинфекций при COVID-19 получены противоречивые результаты [Koritala T. и соавт., 2021].

Нозокомиальная инфекция кровотока – один из наиболее тяжелых вариантов суперинфекций. Инфекции кровотока при COVID-19 ассоциированы с увеличением частоты интубаций, более длительным пребыванием в ОРИТ и более высокой летальностью [Bhatt P. J. и соавт., 2021; Bonazzetti C. и соавт., 2023; Patton M. J. и соавт., 2023; Zhu N. J. и соавт., 2022]. Факторы риска развития инфекций кровотока при COVID-19 отличаются по данным исследований и требуют дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Опубликованные исследования ко-инфекции при COVID-19 неоднородны. В отдельных исследованиях для установления ко-инфекции используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) респираторного образца [Zhu X. и соавт., 2020], или же его культуральное исследование [Garcia-Vidal C. и соавт., 2021], в некоторых работах дополнительно оценивают клинико-лабораторные параметры и значимость

микробактерии [Hughes S. и соавт., 2020]. Объем обследования с целью выявления ко-инфекции в проведенных исследованиях также различается, значительная часть работ носит ретроспективный характер. Указанные различия в дизайне исследований приводит к невозможности сопоставления полученных результатов.

В России не было проведено проспективных исследований распространенности ко-инфекции у госпитализированных взрослых с COVID-19. В исследовании 287 госпитализированных детей с COVID-19 ко-инфекция респираторными вирусами наблюдалась у 4,2% [Мазанкова Л. Н. и соавт., 2022].

Исследования факторов риска развития инфекций кровотока немногочисленны, отечественные исследования на эту тему отсутствуют. Выполненные зарубежные исследования нельзя полностью экстраполировать на российскую популяцию в связи с локальными особенностями оказания медицинской помощи. Также в российских и зарубежных источниках не описаны прогностические модели риска развития инфекций кровотока при COVID-19.

Цель исследования:

Определить распространенность и клиническую значимость респираторных ко-инфекций и суперинфекций кровотока у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту бактериальных и вирусных ко-инфекций среди пациентов с COVID-19 и поражением легких в стационаре.
2. Изучить распространенность, сроки развития инфекций кровотока среди больных COVID-19 в ОРИТ и их влияние на прогноз.
3. Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока и профиль их чувствительности к антибактериальным препаратам у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.
4. Изучить факторы риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.
5. Разработать модель для ранней оценки риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.

Научная новизна

Впервые в России в проспективном исследовании с использованием молекулярных методов исследования (ПЦР в реальном времени), культуральной диагностики, экспресс-тестов на антигенурию *Streptococcus (S.) pneumoniae* и *Legionella (L.) pneumophila* выполнена оценка распространенности ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Впервые изучены частота и структура возбудителей инфекций кровотока в популяции больных COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ и получавших иммуносупрессивную терапию.

Впервые на основании анализа факторов риска разработана прогностическая модель развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о низкой распространенности ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 подтверждают отсутствие необходимости в рутинном назначении антибактериальных препаратов в ранние сроки госпитализации.

Так как некоторые из факторов риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ могут поддаваться модификации, устранение или смягчение подобных факторов может способствовать более благоприятному исходу в данной группе пациентов.

Разработанная модель развития инфекций кровотока позволит надежнее прогнозировать риск данного осложнения у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух частей. В первой, проспективной части, в рамках клинико-микробиологического наблюдательного исследования, была изучена распространенность ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19. Во второй, ретроспективной части, в рамках исследования случай-контроль, определены значимые факторы риска инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, и разработана прогностическая модель выявления данного осложнения.

Положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных пациентов с COVID-19 частота вирусной и бактериальной ко-инфекции является низкой.
2. Инфекции кровотока выступают в качестве распространенного осложнения у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, среди возбудителей преобладают грамотрицательные бактерии (58%) и *Staphylococcus (S.) aureus* (15%), развитие инфекций кровотока связано с ростом летальности.
3. К значимым факторам риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, относятся применение дексаметазона и ингибиторов интерлейкина-6 (ИИ6) в предшествующую госпитализацию, большая кумулятивная доза дексаметазона до поступления в ОРИТ, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение глюкозы и аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличие сахарного диабета, проведение низкопоточной оксигенотерапии (НПО) по сравнению с высокопоточной оксигенотерапией (ВПО) и неинвазивной вентиляцией легких (НИВЛ) в первые 48 часов госпитализации в ОРИТ.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов научной работы проходила на заседании кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет) 8 сентября 2023 года. Ранее результаты работы были представлены на 32 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям 23-26 апреля 2022 (Лиссабон, Португалия), конгрессе с

международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» 27-28 апреля 2022 года (Москва, Россия) и на XXIV международном конгрессе Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 25-27 мая 2022 года (Москва, Россия).

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Положения диссертационной работы активно используются в работе реанимационных и терапевтического отделений Городской клинической больницы имени С.С. Юдина г. Москвы, а также при преподавании дисциплины «Госпитальная терапия» на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 283 от 27.07.2023.

Основные научные положения, выводы и рекомендации также внедрены в лечебный процесс ГБУЗ "ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ". Акт № 02-3296/23 от 05.08.2023.

Личный вклад

Автор лично провел анализ литературных источников по обозначенной проблеме, постановка цели и задач, разработка дизайна исследования произведены с участием автора диссертационной работы. Основной объем работы по включению пациентов в проспективный этап исследования, разработка базы данных для ретроспективного этапа исследования и координация ее заполнения производились автором. Автором также лично произведены статистическая обработка данных для проспективного этапа, анализ данных и написание публикаций по теме исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 2 статьи в журналах из перечня РУДН/ВАК, и 2 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 114 страницах текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 184 источника (19 российских и 165 зарубежных). Работа проиллюстрирована 32 таблицами и 21 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19

В исследование проспективно включены взрослые пациенты, госпитализированные с предварительным диагнозом COVID-19.

Критерии включения: наличие инфильтрации в легких, выявляемой при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), подтвержденная ПЦР COVID-19 или высокая степень ее вероятности, отсутствие предшествующей антибактериальной терапии по поводу данного заболевания.

Критерии невключения: установленные ранее интерстициальные заболевания легких, ВИЧ-инфекция или другой известный иммунодефицит, госпитализация по любому поводу в предшествующие 30 дней.

Критерии исключения: отсутствие подтверждения COVID-19 по результатам определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в респираторных образцах в ходе госпитализации.

После подписания информированного согласия у пациента собирались анамнестические и демографические данные, сведения о предшествующей терапии на амбулаторном этапе, данные о клинических проявлениях заболевания, результаты физического обследования, данные лабораторных и инструментальных исследований, исход госпитализации.

В течение первых 48 часов были получены респираторные образцы: свободно отделяемая мокрота или трахеальный аспират (ТА) у интубированных пациентов. Данный материал был использован для культурального и ПЦР-исследования. При отсутствии мокроты и ТА получали мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки для ПЦР-исследования. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, дополнительно проводилось культуральное исследование двух образцов венозной крови из разных периферических вен. У всех пациентов собирали образец мочи с целью определения антигенурии *L. pneumophila* 1 серогруппы и *S. pneumoniae*.

Качество мокроты оценивали согласно стандартным критериям. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев клинического материала на селективные и дифференциально-диагностические среды. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами с использованием автоматического анализатора BD Phoenix™ M50; определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01.

РНК/ дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) респираторных вирусов (SARS-CoV-2, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирус человека, метапневмовирус человека, другие коронавирусы человека (229E, HKUI, OC43,

NL63), вирус парагриппа человека-1-4, риновирус человека, бокавирус человека), *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Chlamydia (C.) pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Klebsiella (K.) pneumoniae*, *Escherichia (E.) coli*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, *Acinetobacter (A.) baumannii*, *S. aureus*, *Streptococcus (S.) pyogenes* выявляли с помощью наборов ПЦР в реальном времени (АмплиСенс®, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Определение антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1 и *S. pneumoniae* проводили с помощью наборов Health&Research (Vegal Farmaceutica S.L., Испания) и BinaxNOW™ (Abbott, США).

Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ

В ретроспективное исследование случай-контроль включены взрослые пациенты с подтвержденной ПЦР COVID-19, проходившие лечение в трех ОРИТ городской больницы с 14 мая 2021 г. по 30 июля 2021 г. и с 1 октября 2021 г. по 2 марта 2022 г.

Критерии включения в группу инфекций кровотока: подтвержденная COVID-19, госпитализация или перевод в ОРИТ, наличие культурального исследования крови, соответствующего критериям истинной бактериемии или фунгемии.

Критерии невключения в группу инфекций кровотока: постоянный прием иммуносупрессивных препаратов, наличие внебольничной инфекции кровотока.

Критерии включения в контрольную группу: подтвержденная COVID-19, госпитализация или перевод в ОРИТ, наличие посевов крови исключительно без роста возбудителя. Контрольная группа была сформирована случайным образом 1:1 к группе инфекций кровотока.

Образцы крови мониторировали с помощью автоматизированной системы посева крови (ВАСТЕС FX; Vecton Dickinson, США), при наличии роста культивировали на агаре с овечьей кровью (OXOID, Великобритания) и агаре UriSelect (Bio-Rad, Франция), инкубировали в течение 24 часов при 35°C.

Регистрировали пол, возраст, исход стационарного лечения, наличие предыдущей госпитализации, число и характер возбудителей инфекции кровотока с определением чувствительности к антимикробным препаратам, число эпизодов инфекции кровотока, выявление того же возбудителя в других локусах, сроки заболевания, сопутствующие заболевания с определением индекса коморбидности Чарлсона, инвазивные процедуры, иммуносупрессивную терапию, данные КТ ОГК, выраженность дыхательной недостаточности, лабораторные маркеры при госпитализации, переводе в ОРИТ и выявлении инфекции кровотока.

Статистический анализ результатов исследования

Количественные переменные были представлены как медианы и межквартильный размах или среднее со стандартным отклонением, категориальные переменные в виде абсолютных чисел и долей с 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки

нормальности использовали тест Шапиро-Уилка. U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат и критерий Фишера использовались для сравнения показателей в различных группах исследования. Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана с поправкой на множественные сравнения Холма-Бонферрони.

Для оценки прогностической значимости количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых, точку оптимального разделения групп находили по критерию Юдена (J-индекс). Приводится значение площади под ROC-кривой (AUC) и её 95% ДИ, значимость отличия AUC от 0,5 проводили по z-критерию.

Для оценки влияния конкурирующих факторов риска бактериемии/фунгемии определены три конечные точки: выживание, смерть до развития инфекций кровотока и развитие инфекции кровотока. Расчёт кумулятивной функции риска развития инфекции кровотока и критерия Файна и Грея применялись для оценки влияния отдельных факторов риска. Для расчёта отношения рисков и 95% ДИ применялась однофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Для получения согласованных оценок и построения прогнозирующей модели применялась многофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея.

Оценка качества построенной модели проводилась с помощью построения ROC-кривых, зависимых от времени и оценки AUC. Точка оптимального разделения рассчитанного риска определялась с помощью функции `surv_cutpoint` пакета `survminer` статистической среды R. Номограмма для разработанной модели рассчитывалась с помощью пакета `QHScrnomo`.

Отдельно была проведена оценка влияния максимальной респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ на риск наступления комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока), а также на риск развития инфекции кровотока только у выживших пациентов. Оценка отношения рисков и 95% ДИ рассчитывалась с помощью однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса. Все расчёты проводились как на исходных данных, так и на выборке, сопоставимой по всем показателям, сгенерированной с помощью метода псевдорандомизации.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6).

Результаты собственных исследований

Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19

В исследование включено 66 госпитализированных пациентов (медианный возраст – 67 [59;75] лет), из них 64% – женщины. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Объем поражения при поступлении по данным КТ ОГК у большинства больных составлял 25-75%. У 58% пациентов выявлялась дыхательная недостаточность.

Таблица 1 – Основные клинико-демографические характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование ко-инфекции

Характеристика	Значение
Демографические характеристики	
Возраст, годы	67 [59;75]
Женщины	42 (63,6%)
Состояние при поступлении	
SpO ₂ , %	94 [91;96]
SpO ₂ , ≤94%	38 (57,6%)
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия	56 (84,8%)
Сахарный диабет	21 (31,8%)
Хроническая болезнь почек С3b-С5	14 (21,2%)
Лабораторные данные при поступлении	
Гемоглобин, г/л	137 [126;145]
Лейкоциты, x 10 ⁹ /L	5,75 [4,6; 7,8]
Лимфоциты, x 10 ⁹ /L	1,2 [0,9; 1,6]
С-реактивный белок, мг/л	58 [37; 112]
Креатинин, μмоль/л	94 [79;120]
Д-димер, нг/мл	259 [164;485]
Данные КТ ОГК при поступлении	
КТ-1, <25%	19 (28,8%)
КТ-2, 25-50%	30 (45,5%)
КТ-3, 50-75%	14 (21,2%)
КТ-4, >75%	3 (4,5%)
Максимальная респираторная поддержка за всю госпитализацию	
Респираторная поддержка отсутствовала	19 (28,8%)
НПО	32 (48,5%)
ВПО	1 (1,5%)
НИВЛ	4 (6,1%)
ИВЛ	10 (15,2%)
Исходы	
Поступление или перевод в ОРИТ	16 (24,2%)
Выписка	54 (81,8%)
Перевод в другую больницу	6 (9,1%)
Смерть	6 (9,1%)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом. Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев и их доли

Тесты на антигенурию *L. pneumophila* 1 серогруппы и *S. pneumoniae* и посевы крови во всех случаях были отрицательными, как и ПЦР-тесты на другие респираторные вирусы и “атипичные” бактериальные возбудители. Два пациента были интубированы в 1-й день пребывания в стационаре, в посевах ТА были выявлены бактерии. В респираторном мазке при проведении ПЦР выявлена высокая распространенность колонизации бактериальными возбудителями, наиболее часто выявляли ДНК *S. pneumoniae*.

У трех пациентов при поступлении был зарегистрирован нейтрофильный лейкоцитоз, у одного пациента повышение лейкоцитов до $16,3 \times 10^9/\text{л}$ выявлено на второй день стационарного лечения. В этих случаях положительный результат ПЦР был расценен как ко-инфекция. Всего ко-инфекция была выявлена у 5 пациентов (7,6%) - Таблица 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с бактериальной ко-инфекцией

Пациент	Возбудители	КТ ОГК, % поражения	Лабораторные данные при поступлении	Исход
Мужчина 58 лет, ТА, посев и ПЦР	<i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	75%	Лей $11 \times 10^9/\text{л}$, Ней $9,6 \times 10^9/\text{л}$, Лим $0,9 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 247 мг/л	Перевод в другую больницу
Женщина 91 года, ТА, посев	<i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i>	90%	Лим $0,7 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 180 мг/л, Прокальцитонин +	Смерть
Женщина 46 лет, КРМ, ПЦР	<i>K. pneumoniae</i>	75%	Лей $12 \times 10^9/\text{л}$, Ней $11 \times 10^9/\text{л}$, Лим $0,7 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 139 мг/л	Выписка
Мужчина 73 лет, КРМ, ПЦР	<i>S. pneumoniae</i>	75%	Лей $11,2 \times 10^9/\text{л}$, Ней $10 \times 10^9/\text{л}$, Лим $0,5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 144 мг/л	Смерть
Мужчина 64 лет, КРМ, ПЦР	<i>S. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	80%	Лей $16,3 \times 10^9/\text{л}$	Перевод в другую больницу

Примечание: КРМ – комбинированный респираторный мазок, СРБ – С-реактивный белок, Лей – лейкоциты, Лим – лимфоциты, Ней – нейтрофилы

Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ

Общая характеристика популяции исследования

В исследование включено 470 пациентов, 236 пациентов с инфекциями кровотока, 234 – в контрольной группе. Процесс формирования групп представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Процесс формирования групп исследования

Инфекции кровотока развивались у 23,6% пациентов. Пациенты группы инфекций кровотока и контрольной группы были сопоставимы по возрасту – 73 (65; 81) и 74 (63; 82,8), $p=0,55$, индексу коморбидности Чарлсона – 4 (3; 6) и 5 (3; 6), $p=0,34$, и доле мужчин – 88 (37,3%) против 88 (37,6%), $p=1,00$. Четверть больных были госпитализированы непосредственно в ОРИТ, у 23,6% пациентов была предшествующая госпитализация в течение последних двух недель. Медиана времени развития инфекций кровотока составила 6 (2; 9) суток после поступления в ОРИТ и 9 (6; 13) суток после госпитализации. Летальность составила 74,9%, в том числе 85,6% в группе инфекций кровотока против 64,1% в контрольной группе ($p<0,001$). У 236 пациентов с инфекциями кровотока было получено 288 изолятов микроорганизмов. Преобладали грамотрицательные бактерии, наиболее часто встречались *A. baumannii* и *K. pneumoniae* – Рисунок 2.

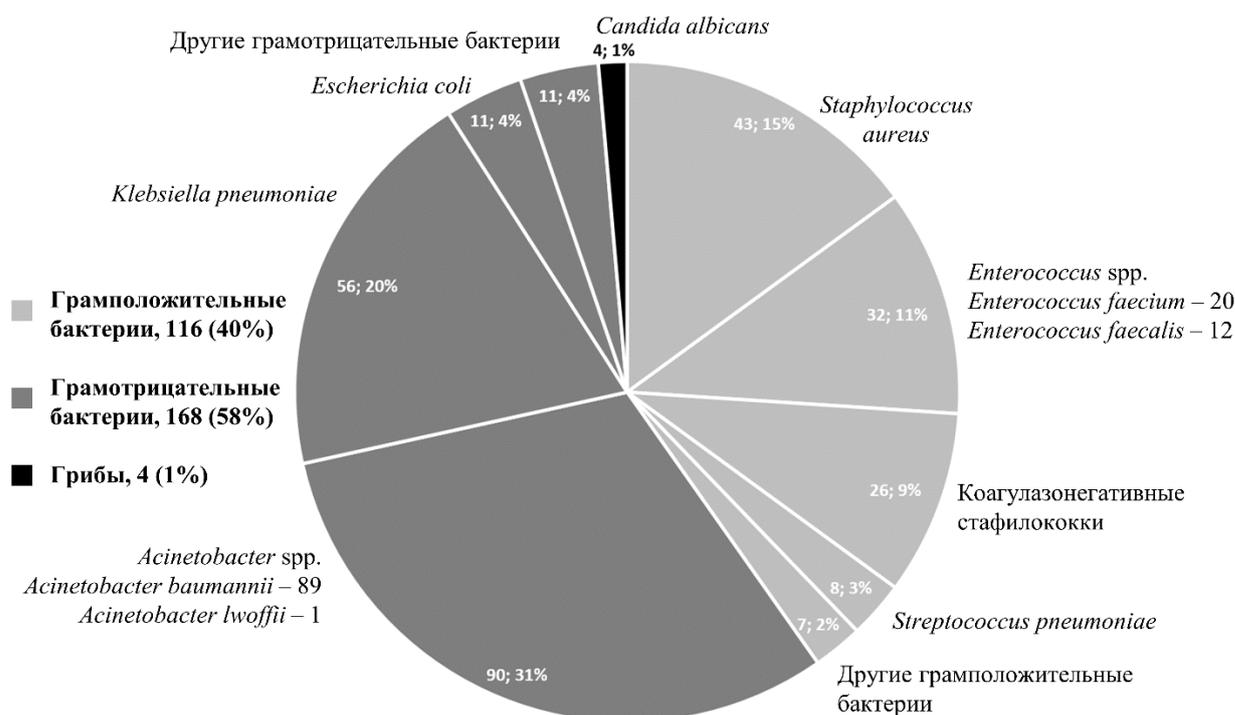


Рисунок 2 – Спектр возбудителей инфекций кровотока

У пациентов с инфекциями кровотока чаще отмечалось применение дексаметазона и ИИБ во время предыдущей госпитализации, более высокий уровень Д-димера и глюкозы, более низкий уровень лимфоцитов в первые 48 ч в ОРИТ, сахарный диабет и НПО по сравнению с ВПО или НИВЛ в первые 48 часов в ОРИТ. Критическая ишемия конечностей и деменция (29 пациентов (12,3%) против 51 (21,8%), $p=0,009$) чаще встречались у пациентов без инфекций кровотока.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две группы: госпитализированные непосредственно в ОРИТ и переведенные в ОРИТ.

3.2.2. Пациенты, госпитализированные непосредственно в ОРИТ

Группу пациентов, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, составили 115 больных. У пациентов с COVID-19 и инфекциями кровотока чаще применяли дексаметазон и ИИБ в предыдущую госпитализацию, уровни глюкозы, Д-димера и креатинина были выше, а уровень прокальцитонина более 2 нг/мл встречался чаще. Параметры, по которым выборки отличались, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Однофакторный анализ потенциальных факторов риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ

Параметры	Группа инфекций кровотока, N=48	Контрольная группа, N=67	p
Дексаметазон в предыдущую госпитализацию	10 (20,8%)	-	<0,001
ИИБ в предыдущую госпитализацию	7 (14,6%)	-	0,002
Прокальцитонин, >2 нг/мл	9 (18,8%)	4 (4,5%)	0,033
Глюкоза, ммоль/л	9 (7,1; 13)	7,3 (6,5; 8,8)	0,009
Креатинин, μ моль/л	110,1 (82,1; 172,3)	84 (58; 141,2)	0,010
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	46,3 (26,3; 71,7)	61,1 (35,8; 92,8)	0,013
Д-димер, нг/мл	700 (391,5; 2238,2)	592 (209; 1321,5)	0,016

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев и их доли

Для дальнейшего анализа количественные переменные были дихотомизированы. При проведении анализа учитывалась вероятность того, что у части пациентов без инфекции кровотока она не успела развиваться в связи с краткосрочным пребыванием в ОРИТ. В связи с этим применялись методы анализа выживаемости при конкурирующих рисках, где в качестве основного события рассматривалось развитие инфекции кровотока, а в качестве конкурирующего – летальный исход. Рассчитаны кривые кумулятивного риска для данной комбинированной конечной точки. На Рисунке 3 представлено отношение рисков для переменных, включенных в многофакторную регрессионную модель конкурирующих рисков Файна и Грея, остальные переменные были оценены как избыточные.

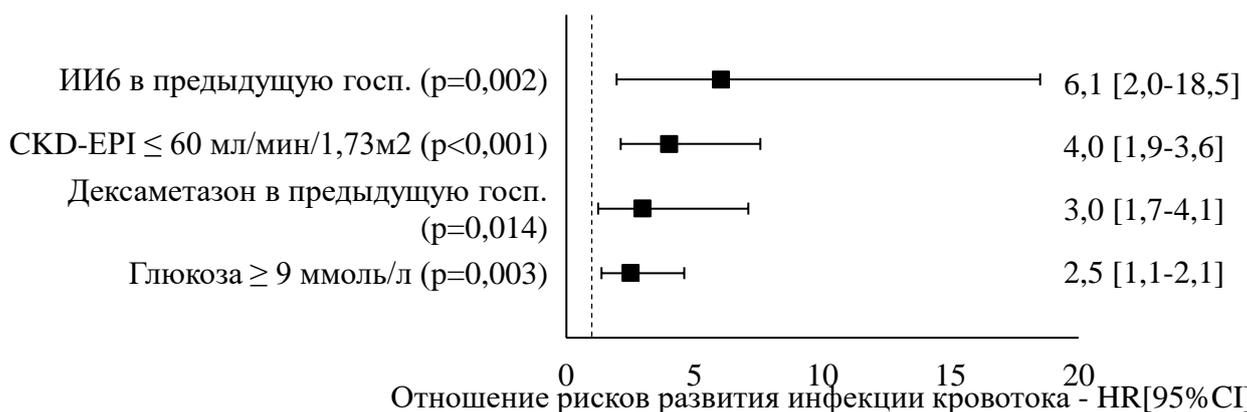


Рисунок 3 – Скорректированные оценки влияния рассматриваемых показателей на риск развития инфекции кровотока

3.2.3. Пациенты, переведенные в ОРИТ

Исходная выборка пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, была случайным образом разделена на обучающую (N=320) и тестовую (N=35). Анализ факторов риска и построение прогностической модели проводились на обучающей выборке, качество модели проверялось как на обучающей, так и на тестовой выборках.

У пациентов с инфекциями кровотока кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ и общего белка при поступлении в стационар были выше, уровень лимфоцитов в первые 48 часов в ОРИТ был ниже, а прирост уровня Д-димера с момента поступления до перевода в ОРИТ был выше. Также чаще наблюдался сахарный диабет, чаще назначали дексаметазон при предыдущей госпитализации, но реже встречались деменция и критическая ишемия нижних конечностей. Кроме того, чаще проводилась НПО по сравнению с ВПО, НИВЛ и ИВЛ в первые 48 часов в ОРИТ. Показатели, по которым выборки различались, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Однофакторный анализ потенциальных факторов риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ

Параметры	Группа инфекций кровотока, N=170	Контрольная группа, N=150	p
Дексаметазон в предыдущую госпитализацию	6 (3,5%)	-	0,032
Сахарный диабет	67 (39,4%)	43 (28,7%)	0,043
Деменция	22 (12,9%)	36 (24%)	0,01
Критическая ишемия нижних конечностей	4 (2,4%)	11 (7,3%)	0,035
Респираторная поддержка в первые 48 часов пребывания в ОРИТ			
Отсутствовала	-	1 (0,7%)	<0,001
НПО	88 (51,8%)	25 (16,7%)	
ВПО и НИВЛ	25 (14,7%)	51 (34%)	
ИВЛ	48 (28,2%)	42 (28%)	

Продолжение Таблицы 4

Лабораторные данные при госпитализации			
АЛТ, ед/л	44 (29,3; 58,8)	37 (24; 51)	0,009
АСТ, ед/л	48 (33,5; 67)	41 (32,3; 53)	0,047
Общий белок, г/л	68,7±6,6	66,6±6,8	0,007
Лабораторные данные в первые 48 часов пребывания в ОРИТ			
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,88 (0,6; 1,54)	1,1 (0,7; 2,05)	0,019
Д-димер, прирост уровня от поступления до перевода в ОРИТ, %	80,9 (-5,24; 347,21)	27,37 (-11,69; 155,53)	0,029

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев и их доли

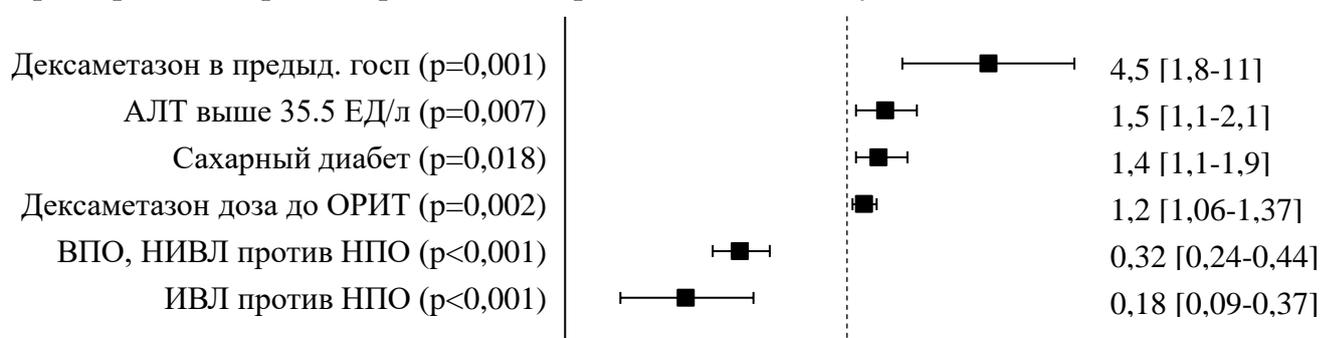
При дальнейшем анализе было выявлено, что несмотря на различия частоты встречаемости ишемии нижних конечностей и деменции, взаимосвязь данных факторов статистически не значима ($p=0,09$ и $p=0,11$ соответственно).

Далее, с помощью многофакторной регрессионной модели конкурирующих рисков Файна и Грея была получена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) * \exp(0,005 * X_{\text{ДЕК_СУМ}} + 1,5 * X_{\text{ДЕК_РАНЕЕ}} + 0,36 * X_{\text{ДИАБЕТ}} - 1,13 * X_{\text{НИВЛ}} - 1,7 * X_{\text{ИВЛ}} + 0,43 * X_{\text{АЛТ}})$$

где $h_i(t)$ – риск развития инфекции кровотока у пациента с COVID-19, переведенного в ОРИТ, $h_0(t)$ – базовый риск развития инфекции кровотока при нулевом значении предикторов, $X_{\text{ДЕК_СУМ}}$ – кумулятивная доза дексаметазона после госпитализации до перевода в ОРИТ, $X_{\text{ДЕК_РАНЕЕ}}$ – дексаметазон в предыдущую госпитализацию, $X_{\text{ДИАБЕТ}}$ – сахарный диабет, $X_{\text{НИВЛ}}$ – максимальная респираторная поддержка в первые 48 часов ОРИТ – НИВЛ или ВПО, $X_{\text{ИВЛ}}$ – максимальная респираторная поддержка в первые 48 часов ОРИТ – ИВЛ, $X_{\text{АЛТ}}$ – уровень АЛТ при госпитализации выше 35,5 ЕД/л.

Значения базового риска развития инфекции кровотока составили 0,16, 0,33, 0,54 и 0,59 для 2 дней, 6 дней, 14 дней и 20 дней пребывания в ОРИТ, соответственно. Характеристики предикторов модели представлена на Рисунке 4.



0,05 0,1 0,2 0,4 0,8 1,6 3,2 6,4 12,8
Отношение рисков развития инфекции кровотока - HR[95% CI]

Рисунок 4 – Скорректированные с помощью многофакторного моделирования оценки влияния рассматриваемых показателей на риск развития инфекции кровотока

Оценка качества разработанной модели проводилась как на обучающем, так и на тестовом множестве.

Для оценки степени вероятности развития инфекций кровотока были определены пороговые значения риска для каждой временной точки. Если значение риска, рассчитанного по формуле, выше пороговых значений, то у такого пациента результатом прогноза является развитие инфекции кровотока в течение указанного срока. Показатели качества прогноза варьировали следующим образом: чувствительность 63-73%, специфичность 71-83%, положительная прогностическая ценность 36-83%, отрицательная прогностическая ценность 72-90%, в зависимости от сроков пребывания в ОРИТ. Разработанная модель также может быть представлена в виде номограммы – Рисунок 5.

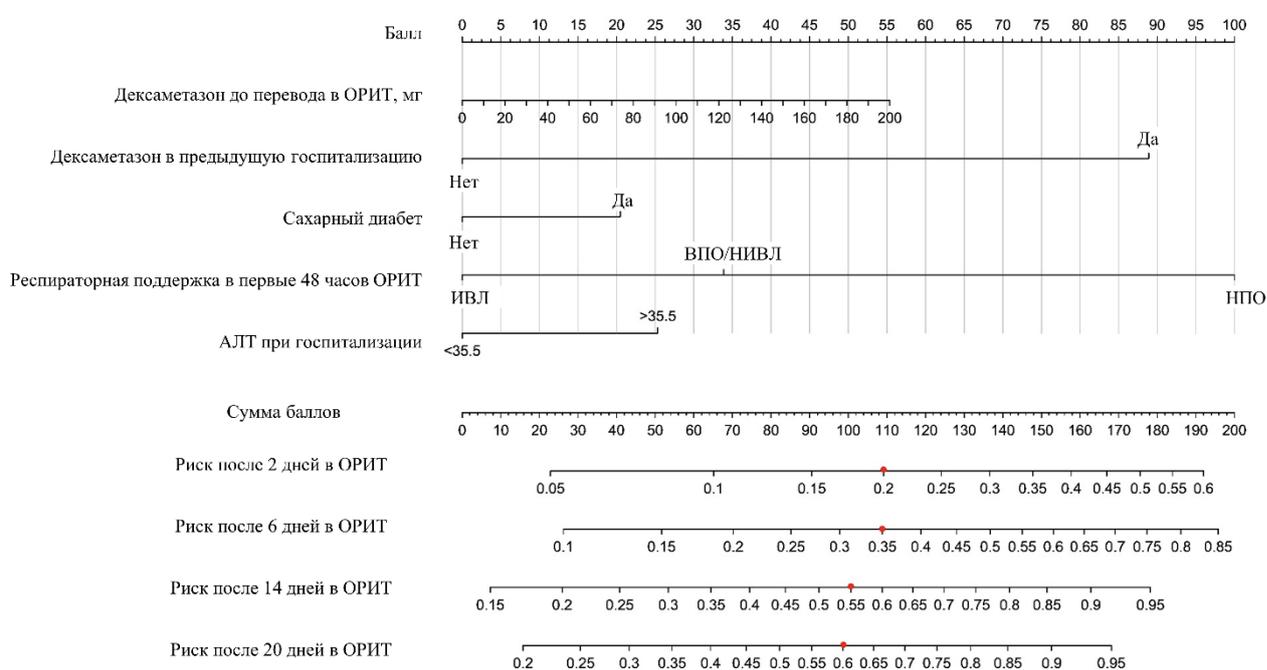


Рисунок 5 – Номограмма риска развития инфекции кровотока (в различные сроки пребывания в ОРИТ) у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ

В исследовании было выявлено возрастание риска развития инфекций кровотока у пациентов с НПО в первые 48 часов пребывания в ОРИТ по сравнению с другими уровнями респираторной поддержки. Среди пациентов без инфекций кровотока в группе ИВЛ процент летальных исходов был статистически значимо выше, чем в группе НПО и ВПО, НИВЛ (94% против 46% и 58% соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, протективный эффект относительно развития инфекции кровотока может объясняться тем, что ИВЛ проводилась пациентам, которые умирали раньше, чем развивалась инфекция кровотока. Чтобы проверить эту гипотезу, проанализирован риск для комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока) и риск развития инфекции кровотока только у выживших пациентов. Для комбинированной конечной точки не было обнаружено различий между группой НПО и группой ИВЛ (отношение

рисков (HR)= 0,85 (95% ДИ: 0,80-1,72), $p=0,42$), но значимая разница между группой НПО и группой ВПО/НИВЛ сохранилась (HR=0,55 (95% ДИ: 0,43-0,73), $p<0,001$). Эта разница наблюдалась и у исключительно выживших пациентов (HR=0,50 (95% ДИ: 0,37-0,69), $p<0,001$). После выполнения процедуры псевдорандомизации для группы НПО и группы ВПО/НИВЛ для комбинированной конечной точки значимая разница вновь сохранялась (HR=0,71 (95% ДИ: 0,51-0,9), $p=0,04$), а у выживших пациентов значимость была пограничной (HR = 0,69 (95% ДИ: 0,48-1,00), $p=0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Частота бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 и поражением легких составила 7,6 [2,5-16,8]%; случаев вирусной ко-инфекции выявлено не было.
2. Инфекции кровотока были диагностированы у 23,6% пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, медиана их выявления приходилась на 6 день пребывания в ОРИТ и 9 день госпитализации.
3. Наиболее часто инфекции кровотока вызывали *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* – их доля в структуре возбудителей составила 31, 20 и 15% соответственно.
4. Все изоляты *A. baumannii* являлись экстремально резистентным, в т.ч. 98% – устойчивыми к карбапенемам; 81% штаммов *K. pneumoniae* были резистентными к цефотаксиму, 79% – к меропенему, среди *S. aureus* 7% изолятов являлись метициллинорезистентными.
5. Развитие инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ значимо ухудшало прогноз (летальность 85,6% против 64,1% у сопоставимой по тяжести когорты пациентов без инфекций кровотока, $p<0,001$).
6. У пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, риск развития инфекций кровотока увеличивался в 6,1 раз при применении ИИБ в предыдущую госпитализацию (HR=6,1 [2,0-18,5], $p=0,002$), в 4 раза при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² при поступлении (HR=4,0 [2,1-7,6], $p<0,001$), в 3 раза при применении дексаметазона в предыдущую госпитализацию (HR=3,0 [1,3-7,1], $p=0,014$), в 2,5 раза при уровне глюкозы выше 9 ммоль/л при поступлении (HR=2,5 [1,4-4,6], $p=0,003$).
7. У пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, риск развития инфекций кровотока увеличивался в 4,5 раза при применении дексаметазона в предыдущую госпитализацию (HR=4,5 [1,8-11,0], $p=0,001$), в 3,1 раза при использовании НПО против ВПО и НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ (HR=0,32 [0,24-0,44], $p<0,001$), в 1,5 раза при уровне АЛТ $\geq 35,5$ ед/л при поступлении (HR=1,5 [1,1-2,1], $p=0,007$), в 1,4 раза при наличии сахарного диабета (HR=1,4 [1,1-1,9], $p=0,018$), в 1,2 раза при кумулятивной дозе дексаметазона, полученной до перевода в ОРИТ в 30 мг и более (HR=1,2 [1,06-1,37], $p=0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая низкий риск бактериальных ко-инфекций рутинное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 в ранние сроки госпитализации нецелесообразно.
2. У госпитализированных пациентов с COVID-19 рекомендуется ужесточить критерии назначения глюкокортикостероидов и не использовать высокие дозы дексаметазона, так как это способствует увеличению риска развития инфекций кровотока и ухудшению прогноза.
3. Для более объективной оценки риска развития инфекций кровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в переводе в ОРИТ, может использоваться разработанная модель, характеризующаяся чувствительностью 63-73% и специфичностью 71-83% в зависимости от сроков пребывания в ОРИТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Strelkova, D.** Identification of risk factors and development of a predictive model for bloodstream infection in intensive care unit COVID-19 patients / **D. Strelkova**, S. Rachina, L. Fedina [et al.] // **The Journal of hospital infection.** – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157. [Scopus]
2. **Strelkova, D.** Co-Infection in COVID-19 Pneumonia: Discussion Continues / **D. Strelkova**, S. Rachina, A. Klimenko [et al.] // **Infection & chemotherapy.** – 2022. – Vol. 54. – № 4. – P. 792-796. [Scopus]
3. **Стрелкова, Д.А.** Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование / **Д. А. Стрелкова**, С. А. Рачина, В. Г. Кулешов [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 274-282. [Scopus]
4. Шадринова, О.В. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / О. В. Шадринова, С. А. Рачина, **Д. А. Стрелкова** [и др.] // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302. [Scopus]
5. **Стрелкова, Д.А.** Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / **Д. А. Стрелкова**, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова [и др.]. – Текст: электронный // XXIV международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38. – URL: <https://www.antibiotic.ru/events/archive/24-congress-iacmac/#tabs-tezisy1> (дата обращения: 11.09.2023).
6. **Strelkova, D.A.** Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia in a non-ventilated patient with COVID-19 / **D. A. Strelkova**, S. A. Ratchina, E. V Antonova [et al.]. – Text: electronic // 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. –2021. – URL: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bfrom%5D=0&search%5Bquery%5D=P2443&search%5Bdate%5D=#results> (date accessed: 11.09.2023).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИИ6 – ингибиторы интерлейкина-6
 КРМ – комбинированный респираторный мазок
 КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
 НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
 НПО – низкопоточная оксигенотерапия
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СРБ – С-реактивный белок
 ТА – трахеальный аспират
 AUC – площадь под ROC-кривой
 COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
 HR – отношение рисков
 Лей – лейкоциты
 Лим – лимфоциты
 Ней – нейтрофилы
 SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19
 SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом

Стрелкова Дарья Александровна (Российская Федерация)

Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19

Исследование состояло из двух частей. В первой, проспективной части, в рамках клинико-микробиологического наблюдательного исследования, изучались ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19. Было включено 66 пациентов с подтвержденной ПЦР COVID-19 и поражением легких по данным КТ ОГК. У пациентов собирали комбинированный респираторный мазок для проведения ПЦР, образец мочи на пневмококковую и легионеллезную антигенурию и кровь (при госпитализации в ОРИТ), мокроту или трахеальный аспират для культурального исследования. Антигенурия и посевы крови во всех случаях были отрицательными, как и ПЦР на другие респираторные вирусы и атипичные бактериальные патогены. Всего у 5 пациентов (7,6%) была ко-инфекция. Во второй, ретроспективной части, в рамках исследования случай-контроль, определены значимые факторы риска инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, и разработана прогностическая модель выявления данного

осложнения. Были включены 236 пациентов с COVID-19 и инфекциями кровотока, проходящие лечение в ОРИТ и 234 пациента контрольной группы. Были выявлены следующие факторы риска: применение ингибиторов интерлейкина-6 (HR =6,1 (95% ДИ: 2,0-18,5)) и дексаметазона (HR=3,0 (95% ДИ: 1,3-7,1)) при предыдущей госпитализации, СКФ<60 мл/мин/1,73 м² (HR =4,0 (95% ДИ: 2,1-7,6)) и уровень глюкозы в крови >9 ммоль/л (HR=2,5 (95% ДИ: 1,4-4,6)) у пациентов, госпитализированных непосредственно в ОРИТ; и применение дексаметазона при предыдущей госпитализации (HR=4,5 (95% ДИ: 1,8-11)), кумулятивная доза дексаметазона, полученная до перевода в ОРИТ (HR=1,2 (95% ДИ: 1,06-1,37)), сахарный диабет (HR =1,4 (95% ДИ: 1,1-1,9)), АЛТ ≥35,5 Ед/л при поступлении (HR = 1,5 (95% ДИ: 1,1-2,1)), а также использование НПО по сравнению с ВПО или НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ ((HR=3,1 (95% ДИ: 2,3-4,2)) у пациентов, переведенных в ОРИТ. Прогностическая модель имела чувствительность 63-73% и специфичность 71-83% в разные сроки пребывания в ОРИТ.

Strelkova Daria Aleksandrovna (Russian Federation)

Co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19

The study consisted of two parts. In the first, prospective part (clinical microbiological observational study), co-infections in hospitalized patients with COVID-19 was assessed. Sixty-six patients with PCR-confirmed COVID-19 and lung injury on CT were recruited. A combined respiratory swab for PCR, urine sample for pneumococcal and Legionella antigen, and blood (in case of admission to the ICU), sputum or endotracheal aspirate were collected. Urinary antigen and blood culture tests were negative in all cases as well as the PCR tests for other respiratory viruses and atypical bacterial pathogens. In total, 5 patients (7.6%) had co-infection. In the second, retrospective part (case-control study), risk factors for bloodstream infections were identified in patients with COVID-19 treated in the ICU, and a prognostic model for identifying this complication was developed. 236 ICU COVID-19 patients with bloodstream infections and 234 patients in the control group were included. The risk factors were: interleukin inhibitors (HR=6.1 (95% CI: 2.0-18.5)) and dexamethasone (HR=3.0 (95% CI: 1.3-7.1)) use in previous hospitalization, GFR <60 mL/min per 1.73 m² (HR =4.0 (95% CI: 2.1-7.6)) and blood glucose >9 mmol/L (HR=2.5 (95% CI: 1.4-4.6)) in patients directly admitted to ICU; and dexamethasone use in previous hospitalization (HR=4.5 (95% CI: 1.8-11)), the total dexamethasone dose before transfer to ICU (HR=1.2 (95% CI: 1.06-1.37)), diabetes mellitus (HR=1.4 (95% CI: 1.1-1.9)), ALT ≥35.5 U/L on hospital admission (HR=1.5 (95% CI: 1.1-2.1)), and the use of low-flow oxygen versus high-flow oxygen therapy or non-invasive mechanical ventilation on admission to ICU ((HR=3.1 (95% CI: 2.3-4.2)) in patients transferred to ICU. A predictive model had sensitivity of 63-73% and specificity of 71-83% at different times of ICU stay.