

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК [616.24-002:579.842.17]-071/-078:[616.98:578.834.1]-036.21

Поступила в редакцию 12.12.2023

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-17-25>

Received 12.12.2023

**К. В. Левченко<sup>1</sup>, В. М. Мицура<sup>2</sup>, Д. В. Тапальский<sup>3</sup>, Е. В. Карпова<sup>1</sup>, В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь<sup>3</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ,  
ВЫЗВАННОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*,  
У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-CoV-2**

**Аннотация.** Цель исследования – сравнить клинико-лабораторные показатели, исходы заболевания, чувствительность к антибиотикам и их комбинациям у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, в сочетании с COVID-19 инфекцией и без нее.

Проведен анализ 93 случаев пневмонии с выделением из биологического материала *K. pneumoniae*, в том числе 65 случаев с COVID-19 инфекцией и 28 случаев без нее. В обеих группах наиболее частыми сопутствующими патологиями были болезни системы кровообращения и метаболические нарушения. Лабораторные показатели в группах статистически значимо не различались. При пневмонии, развившейся на фоне инфекции COVID-19, достоверно чаще отмечались случаи летального исхода заболевания (66 % vs 32 %).

*K. pneumoniae* (нозокомиальные штаммы) выделяли у пациентов обеих групп, как правило, спустя 10 сут после госпитализации. В обеих группах большинство выделенных штаммов *K. pneumoniae* характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Отмечалась низкая эффективность не включающих колистин комбинаций антибиотиков, в том числе комбинаций с карбапенемами. У 40 (61,5 (48,6–73,3) %) изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов основной группы, выявлены карбапенемазы.

Полученные результаты исследования позволяют считать схемы антибиотикотерапии с включением колистина предпочтительными для лечения пневмонии, вызванной госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, у пациентов с COVID-19 инфекцией и без нее.

**Ключевые слова:** *K. pneumoniae*, антибиотикорезистентность, бактериальная коинфекция, COVID-19

**Для цитирования:** Клинико-микробиологическая характеристика вирусно-бактериальной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 / К. В. Левченко, В. М. Мицура, Д. В. Тапальский [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 17–25. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-17-25>

**Kristina V. Levchenko<sup>1</sup>, Viktor M. Mitsura<sup>2</sup>, Dmitry V. Tapalski<sup>3</sup>, Elena V. Karpova<sup>1</sup>, Vasily N. Bondarenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus<sup>3</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus**CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA CAUSED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
IN SARS-CoV-2 INFECTED PATIENTS**

**Abstract.** The object of study was to investigate the clinical and laboratory characteristics, the outcomes of the disease, the susceptibility to antibiotics and to different combinations in the patients with pneumonia caused by *K. pneumoniae* associated and not associated with COVID-19.

We analysed 93 cases of pneumonia with *K. pneumoniae* detected in biological materials including 65 ones with COVID-19 and 28 ones without COVID-19.

In the both groups, the diseases of the circulatory system and metabolic disorders were the most common concomitant conditions. The laboratory data were not statistically different. The lethal outcomes were found reliably more often in the patients with COVID-19 (66 % vs 32 %).

*K. pneumoniae* was detected predominantly after the tenth day of admission to the hospital (nosocomial strains). In the both groups, the majority of detected *K. pneumoniae* strains had a multiple resistance to antibiotics. The combinations of antibiotics with no colistin demonstrated a low efficacy, including those with carbapenems. A proportion of 40 (61.5 (48.6–73.3) %) *K. pneumoniae* samples isolated from patients with COVID-19 had carbapenemases detected.

The results of the study refer to the preferability of the colistin comprising the schemes of antibiotics for treatment of pneumonia caused by *K. pneumoniae* associated and not associated with COVID-19.

**Keywords:** *K. pneumoniae*, antibiotics resistance, bacterial co-infection, COVID-19

**For citation:** Levchenko K. V., Mitsura V. M., Tapalski D. V., Karpova E. V., Bondarenko V. N. Clinical and microbiological characteristics of viral-bacterial pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in SARS-CoV-2 infected patients. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 17–25 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-17-25>

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19, впервые выявленная в Китае в конце 2019 г., все еще остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Невзирая на то, что в целом отмечался невысокий уровень коинфекции с участием бактериальных агентов, присоединение вторичной бактериальной микрофлоры зачастую осложняло течение вирусной пневмонии среди госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией, получавших генно-инженерные биологические препараты и глюкокортикостероиды. Риск присоединения вторичной бактериальной инфекции увеличивался, если пациенту требовались вспомогательная респираторная поддержка и интенсивная терапия [2, 3].

Несмотря на то что антибактериальные препараты не оказывают влияния на вирус SARS-CoV-2, с начала пандемии более 70 % пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 инфекции получали антибиотики (АБ), что способствовало формированию антибиотикорезистентности [3]. Диагностика бактериальной коинфекции в ряде случаев затруднена ввиду схожих с COVID-19 клинических проявлений, таких как лихорадка, кашель, одышка. Подтвердить наличие бактериальной инфекции нижних дыхательных путей позволяет микробиологическое исследование мокроты либо промывных вод бронхов (ПВБ) [2].

В образцах исследуемых биологических материалов пациентов с внегоспитальной вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, чаще выделяли *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. В образцах мокроты и ПВБ пациентов, находившихся на лечении в стационаре более 48 ч, чаще идентифицировали аэробные грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* [4]. Данные возбудители относятся к группе клинически значимых возбудителей ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*), что связано с их способностью вызывать тяжелые инфекции при оказании медицинской помощи и с высоким уровнем резистентности к противомикробным препаратам [5].

*K. pneumoniae* является наиболее распространенным в мире возбудителем нозокомиальных инфекций (тяжелой пневмонии, инфекций кровотока, мочевыводящих путей) у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6, 7].

Карбапенемы – одни из наиболее эффективных АБ для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. Резистентность клебсиелл к карбапенемам, как правило, опосредована продукцией карбапенемаз разных типов – сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, металло-β-лактамаз NDM (MBL NDM) и ассоциирована с устойчивостью к большинству β-лактамов АБ и не являющихся β-лактамами АБ [6].

По данным международных сетей по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, уровень резистентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae* к карбапенемам в период пандемии COVID-19 в 2021 г. в Беларуси был одним из самых высоких среди европейских стран и составил 87 % [8].

Единственно возможный способ лечения пациентов, в биоматериале которых выявлена *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, – комбинированная терапия АБ [9]. Своевременная и точная диагностика развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 инфекцией, определение профиля чувствительности к АБ – важные составляющие успешного лечения.

Цель исследования – сравнить клинико-лабораторные показатели, исходы заболевания, чувствительность к антибиотикам и их комбинациям у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, в сочетании с COVID-19 инфекцией и без нее.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективно проведен анализ случаев вирусно-бактериальной и бактериальной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, у взрослых пациентов, проходивших лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» (ГОТКБ) в 2021–2023 гг. Дизайн исследования – ретроспективное, поперечное. Критерий включения: выявление в мокроте, ПВБ или ткани легкого *K. pneumoniae* в диагностически значимых количествах ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл).

Сформировано две группы: группа 1 (основная) – 65 пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19; группа 2 (группа сравнения) – 28 пациентов с бактериальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*. В основной группе на момент выявления в исследуемом материале *K. pneumoniae* 37 (56,9 (44,0–69,2) %) пациентов проходили лечение в пульмонологических отделениях, 28 (43,1 (30,8–56,0) %) – в ОРИТ. В группе сравнения 22 (78,6 (59,0–91,7) %) человека являлись пациентами пульмонологических отделений, 6 (21,4 (8,3–41,0) %) пациентов пребывали в ОРИТ. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 21 (32,3 (18,4–48,9) %) пациенту основной группы и 4 (14,3 (2,5–38,5) %) пациентам группы сравнения ( $p = 0,07$ ).

Изучены клиничко-лабораторные данные пациентов анализируемых групп, структура сопутствующих заболеваний, данные о предшествующем лечении, сроки выявления бактериальной флоры, профиль чувствительности к комбинациям антибактериальных препаратов, определены уровни карбапенемазы у выделенных штаммов *K. pneumoniae*.

Пациенты сравниваемых групп имели различия по полу и возрасту. Женщин в основной группе было больше – 33 (50,8 (38,1–63,4) %) человека, в группе сравнения – 8 (28,6 (13,2–48,7) %) ( $\chi^2 = 18,6$ ,  $p < 0,0001$ ). Группу сравнения составили 20 (71,4 (51,3–86,8) %) мужчин, основную группу – 32 (49,2 (36,6–61,9) %) мужчины ( $p = 0,05$ ). Пациенты в основной группе были старше, чем в группе сравнения: медиана возраста в основной группе – 71,0 (61,0–77,0) года, в группе сравнения – 60,5 (50,5–67,5) года ( $p < 0,001$ ).

Микробиологическое исследование мокроты и ПВБ, ткани легкого было выполнено с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). У всех пациентов выявлен рост бактерий в диагностически значимых количествах ( $10^6$ – $10^7$  КОЕ/мл). Все полученные штаммы *K. pneumoniae* были с множественной (MDR) и экстремальной (XDR) антибиотикорезистентностью.

Для определения чувствительности к комбинациям из двух и трех АБ использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности при различных комбинациях (Multiple combination bactericidal testing, МСВТ) [10]. Все базовые растворы АБ готовили из порошкообразных чистых субстанций в день выполнения эксперимента, в качестве растворителя использовали стерильную дистиллированную воду. Выполняли стерилизующую фильтрацию базовых растворов (фильтры Filtropur S 0.2, Sarstedt, Германия). Чувствительность каждого штамма к 11 комбинациям исследования определяли в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах, используя бульон Мюллер–Хинтон. АБ тестировали в их фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) концентрациях, приведенных в EUCAST [11].

Для статистического анализа результатов определяли медиану (Me) и межквартильный интервал [ $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ]. Сопоставление групп по количественным признакам выполняли с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Для относительных значений определяли 95%-й доверительный интервал (min–max) методом Клоппера–Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для обработки полученных данных использовали программный пакет Statistica 12.5. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Отягощенный преморбидный фон наблюдался у 61 (93,8 (85,0–98,3) %) пациента основной группы и у 26 (92,9 (76,5–99,1) %) человек группы сравнения. Структура сопутствующих заболеваний представлена в табл. 1.

У пациентов обеих исследуемых групп в анамнезе отмечались, как правило, болезни системы кровообращения и метаболические нарушения (различия статистически не значимы). Хроническая обструктивная болезнь легких и хронические заболевания почек чаще выявлялись у пациентов группы сравнения, остальные заболевания у пациентов двух групп не имели стати-

Таблица 1. Структура коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных с вирусно-бактериальной пневмонией и бактериальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*  
 Table 1. Percentage composition of the comorbidities in the hospitalised patients with viral-bacterial and bacterial pneumonia caused by *K. pneumoniae*

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n = 65)	Группа сравнения (n = 28)	$\chi^2$	p
Артериальная гипертензия	50 (76,9 %)	16 (57,1 %)	3,72	0,054
Ишемическая болезнь сердца	52 (80,0 %)	20 (71,4 %)	0,82	0,36
Нарушение кровообращения	37 (56,9 %)	18 (64,3 %)	0,44	0,51
Ожирение	19 (29,2 %)	6 (21,4 %)	0,61	0,44
Сахарный диабет	17 (26,2 %)	5 (17,9 %)	0,75	0,39
Бронхиальная астма	3 (4,6 %)	3 (10,7 %)	1,21	0,27
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (3,1 %)	6 (21,4 %)	8,38	0,004
Интерстициальное заболевание легких	1 (1,5 %)	1 (3,6 %)	0,38	0,54
Онкологические заболевания	9 (13,8 %)	8 (28,6 %)	2,84	0,09
Хронические заболевания почек	3 (4,6 %)	7 (25,0 %)	8,47	0,004
Хронические заболевания печени	4 (6,2 %)	2 (7,1 %)	0,03	0,86

стически значимых различий. Полученная структура коморбидной патологии соответствует данным, приведенным зарубежными авторами [12].

Частота встречаемости бронхолегочных и общеинтоксикационных жалоб у госпитализированных пациентов на момент выявления в мокроте и ПВБ *K. pneumoniae* представлена на рис. 1.

На кашель ( $\chi^2 = 24,33$ ,  $p < 0,0001$ ) и отделение мокроты ( $\chi^2 = 15,33$ ,  $p < 0,0001$ ) чаще жаловались пациенты группы сравнения. Одышка ( $\chi^2 = 10,48$ ,  $p = 0,001$ ) и слабость ( $\chi^2 = 4,05$ ,  $p = 0,044$ ) в большинстве случаев беспокоили пациентов основной группы.

Умеренный лейкоцитоз в общем анализе крови выявлен у 41 (63,1 (50,2–74,7) %) пациента с вирусно-бактериальной пневмонией и у 18 (64,3 (44,1–81,4) %) человек с изолированной пневмонией (показатели статистически не значимы,  $p = 0,91$ ). С-реактивный белок (СРБ) был повышен у всех пациентов основной группы – 65 (100 (94,5–100) %) человек и практически у всех пациентов группы сравнения – 27 (96,4 (81,7–99,9) %) человек ( $p = 0,13$ ). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был повышен чаще у пациентов основной группы – 58 (89,2 (79,1–95,6) %) человек, в группе сравнения – только у половины пациентов – 16 (57,1 (37,2–75,5) %) человек ( $\chi^2 = 12,4$ ,  $p = 0,001$ ). Уровень прокальцитонина (ПКТ) был повышен у 59 (90,8 (81,0–96,6) %) пациентов основной

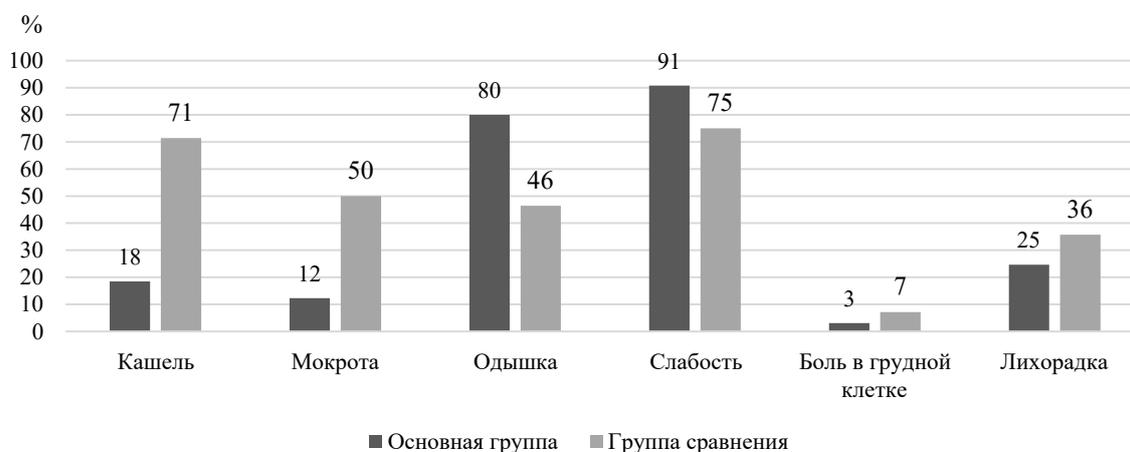


Рис. 1. Процентный состав жалоб пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией и бактериальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*

Fig. 1. Percentage composition of the complaints in patients with viral-bacterial and bacterial pneumonia caused by *K. pneumoniae*

группы и у 25 (89,3 (71,8–97,7) %) человек группы сравнения (показатели статистически не значимы,  $p = 0,82$ ).

Данные общего и биохимического анализов крови, полученные в день забора мокроты и ПVB для микробиологического исследования, представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Лабораторные показатели у пациентов исследуемых групп, Me [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>]

Table 2. Laboratory data in the patients of the investigated groups

Показатель	Норма	Основная группа (n = 65)	Группа сравнения (n = 28)	p
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	4–9	11,1 [7,3–15,4]	10,2 [7,4–14,3]	0,24
ПКТ, нг/мл	0–0,5	1,1 [0,5–6,6]	0,8 [0,3–12,3]	0,96
СРБ, мг/л	0–6	133,5 [48,6–140,0]	66,4 [28,0–140,0]	0,19
ЛДГ, Ед/л	225–450	483,1 [363,0–655,0]	667,0 [356,4–1277,8]	0,98

Показатели гемограммы и биохимического анализа крови пациентов исследуемых групп не имели статистически значимых различий.

Медиана сроков выявления *K. pneumoniae* из исследуемых образцов биоматериала от начала заболевания у пациентов основной группы – 17,5 [12,5–26,0] дня, у пациентов группы сравнения – 14,0 [5,0–27,5] дня (показатели статистически не значимы,  $p = 0,4$ ). Медиана сроков выявления возбудителя от момента госпитализации пациентов основной группы – 13,0 [8,0–17,0] дня, в группе сравнения – 9,5 [2,0–23,5] дня (показатели статистически не значимы,  $p = 0,77$ ). Переведены в ГОТКБ из другого стационара 36 (55,4 (38,8–71,1) %) пациентов основной группы, где они пребывали на лечении более 48 ч, и 21 (75,0 (49,2–92,1) %) пациент группы сравнения (показатели статистически не значимы,  $p = 0,07$ ).

Предшествующее лечение глюкокортикостероидами установлено у 58 (89,2 (75,6–96,8) %) пациентов основной группы и у 19 (67,9 (41,9–87,7) %) пациентов группы сравнения ( $\chi^2 = 6,28$ ,  $p = 0,012$ ).

Проходившие лечение по поводу инфекции COVID-19 с гипервоспалительным синдромом 7 (10,8 (3,2–24,4) %) пациентов основной группы получали ингибиторы интерлейкина-6 / ингибиторы янус-киназ. Подавляющее большинство пациентов обеих групп получали АБ еще до выявления *K. pneumoniae* в мокроте – 56 (86,2 (71,8–95,0) %) человек в основной группе и 27 (96,4 (76,3–99,9) %) пациентов в группе сравнения. АБ, которые принимали пациенты до выявления *K. pneumoniae* в исследуемых образцах биоматериала, представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. АБ, используемые для лечения пациентов до получения результатов микробиологического исследования

Table 3. Antibiotics used for treatment of patients prior to obtaining microbiological test results

АБ	Основная группа (n = 65)	Группа сравнения (n = 28)	$\chi^2$	p
Цефалоспорины III–IV поколения	37 (56,9 %)	23 (82,1 %)	5,44	0,02
Респираторные фторхинолоны	39 (60,0 %)	22 (78,6 %)	2,99	0,08
Макролиды	2 (3,1 %)	6 (21,4 %)	8,38	0,004
Карбапенемы	29 (44,6 %)	11 (39,3 %)	0,23	0,6
Полимиксины	14 (21,5 %)	4 (14,3 %)	0,66	0,4
Гликопептиды, оксазолидиноны	8 (12,3 %)	1 (3,6 %)	1,71	0,2
Аминогликозиды	1 (1,5 %)	–	0,44	0,5
Аминопенициллины	1 (1,5 %)	1 (3,6 %)	0,38	0,5

Пациенты группы сравнения чаще принимали макролиды ( $\chi^2 = 8,38$ ,  $p = 0,004$ ) и цефалоспорины III–IV поколения ( $\chi^2 = 5,44$ ,  $p = 0,02$ ). При применении остальных групп препаратов статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Комбинации из двух АБ получали чаще пациенты основной группы – 26 (40,0 (24,8–56,7) %) человек, из группы сравнения – 5 (17,6 (4,1–42,8) %) пациентов ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,038$ ). Комбинации

из 3–4 АБ получали 23 (35,4 (20,9–52,1) %) пациента основной группы и 13 (46,4 (22,8–71,3) %) пациентов группы сравнения ( $p = 0,3$ ).

Данные о лекарственной чувствительности к комбинациям из двух и трех АБ штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из образцов мокроты и ПВБ пациентов основной группы и группы сравнения, представлены на рис. 2, 3.

В отношении подавляющего большинства штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из исследуемого биоматериала пациентов основной группы, бактерицидный эффект оказывали все комбинации с включением колистина. Комбинация дорипенем-эртапенем оказалась неэффективной. Остальные комбинации с меропенемом без колистина (меропенем-амикацин, меропенем-левофлоксацин, меропенем-эртапенем) проявили крайне низкую бактерицидную активность.

Схожие результаты получены нами и в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из образцов пациентов группы 2 (рис. 3). Все комбинации с колистином оказывали бактерицидный либо бактериостатический эффект на большую часть штаммов. Выявлена низкая бактерицидная активность комбинаций из двух карбапенемов.



Рис. 2. Эффективность комбинаций АБ в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов основной группы. Здесь и на рис. 3: МЕР – меропенем, ДОР – дорипенем, ЭРТ – эртапенем, АМК – амикацин, ЛЕВ – левофлоксацин, ТИГ – тигециклин, КОЛ – колистин, АЗИ – азитромицин, КЛР – кларитромицин

Fig. 2. Efficacy of antibiotics combinations against the strains of *K. pneumoniae* isolated from biological materials of the patients in the main study group. Here and in Fig. 3: МЕР – meropenem, ДОР – doripenem, ЭРТ – ertapenem, АМК – amikacin, ЛЕВ – levofloxacin, ТИГ – tigecycline, КОЛ – colistin, АЗИ – azithromycin, КЛР – clarithromycin

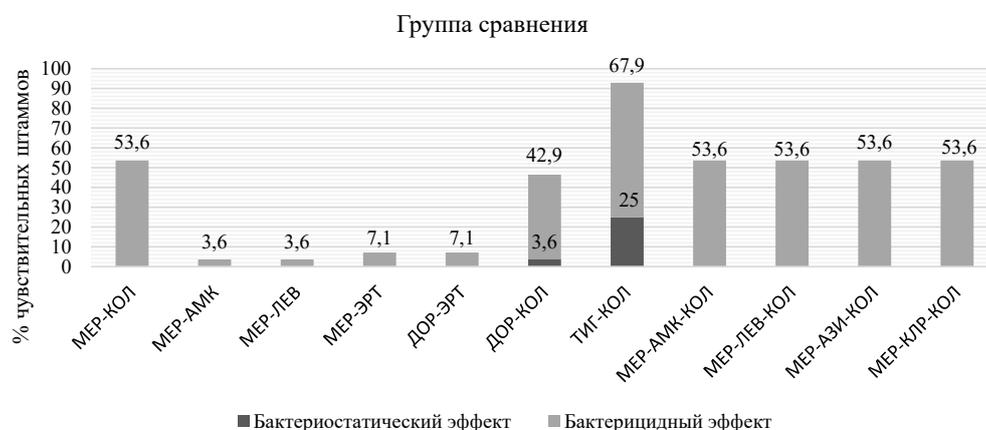


Рис. 3. Эффективность комбинаций АБ в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов группы сравнения

Fig. 3. Efficacy of antibiotics combinations against the strains of *K. pneumoniae* isolated from biological materials of the patients in the comparison group

В предыдущих исследованиях штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 инфекцией в апреле 2020 г. – июне 2021 г. в Республике Беларусь, бактерицидный эффект комбинации меропенем с колистином отмечен лишь в отношении 13,7 % штаммов, а комбинации дорипенем с колистином – у 3,9 % штаммов. Комбинации из двух карбапенемов не проявляли ни бактерицидной, ни бактериостатической активности [13].

У изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала госпитализированных пациентов с COVID-19 инфекцией, проведена детекция карбапенемаз (рис. 4).

У 40 (61,5 (48,6–73,3) %) изолятов *K. pneumoniae* выявлены карбапенемазы, в том числе КРС – у 22 %, ОХА-48 – у 17, NDM – у 8, сочетание ОХА-48 и NDM – у 15 %.

Полученные нами результаты несколько отличаются от данных схожих исследований, выполненных для изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов в стационарах г. Санкт-Петербурга (Российская Федерация) в 2016–2018 гг., где основным типом карбапенемаз, продуцируемых тестируемыми штаммами, были металло-β-лактамазы NDM (60,4 %) и сериновые карбапенемазы ОХА-48 (49,5 %). Карбапенемазы КРС обнаружены только у 1,1 % штаммов [14]. Исследователи из Швейцарии сообщают, что наиболее распространенной идентифицированной карбапенемазой у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из различных биологических материалов пациентов, была NDM-1 (44 %), а кроме того, выявлены КРС (КРС-3 – 28 %; КРС-41 – 8 %) и ОХА-48 (20 %) [15].

По завершении курса лечения выздоровели либо выписаны с улучшением 22 (33,8 (22,6–46,6) %) пациента основной группы и 19 (67,9 (47,6–84,1) %) пациентов группы сравнения ( $\chi^2 = 9,18$ ,  $p = 0,002$ ). Неблагоприятный (летальный) исход наблюдался чаще в основной группе – 43 (66,2 (53,4–77,4) %) случая, чем в группе сравнения – 9 (32,1 (15,9–52,4) %) случаев ( $\chi^2 = 10,83$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Особенностью вирусно-бактериальных пневмоний является большая тяжесть течения заболевания (частота летального исхода 66 % vs 32 %). Наиболее частыми сопутствующими патологиями были болезни системы кровообращения и метаболические нарушения. У пациентов без инфекции COVID-19 достоверно чаще встречались ХОБЛ и хронические болезни почек. Большинство выделенных от пациентов обеих групп штаммов *K. pneumoniae* являлись госпитальными и характеризовались множественной и экстремальной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Отмечена низкая эффективность ряда комбинаций АБ, эмпирически назначаемых для лечения госпитальных инфекций (меропенем-амикацин, меропенем-левофлоксацин, меропенем-эртапенем). Комбинация дорипенем-эртапенем не проявила ни бактерицидной, ни бактериостатической активности. Невысокая эффективность (либо отсутствие эффекта) комбинаций АБ с карбапенемами может быть связана с продукцией штаммами *K. pneumoniae* карбапенемаз, а также с использованием карбапенемов для лечения пациентов до получения результатов микробиологического исследования. Показана значительная эффективность комбинаций АБ с включением колистина в отношении изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов обеих анализируемых групп. Это позволяет рекомендовать схемы лечения с включением колистина для лечения пневмонии, вызванной госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, у пациентов с COVID-19 инфекцией и без нее.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № M23M-106).

**Acknowledgements.** The work was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant No. M23M-106).

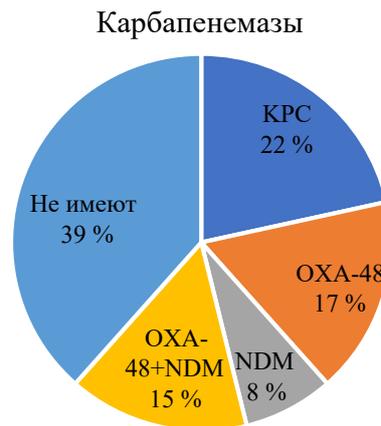


Рис. 4. Доля карбапенемаз различных типов у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 инфекцией

Fig. 4. Share of different-type carbapenemases in the strains of *K. pneumoniae* isolated from the patients with COVID-19

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update / World Health Organization. – Edition 158 published September 1, 2023. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20230901\\_weekly\\_epi\\_update\\_158.pdf?sfvrsn=b47cef7a\\_3&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20230901_weekly_epi_update_158.pdf?sfvrsn=b47cef7a_3&download=true) (date of access: 12.12.2023).
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment / H. Y. Wu, P. H. Chang, K. Y. Chen [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2022. – Vol. 55, N 6, pt. 1. – P. 985–992. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.09.006>
3. Che Yusof, R. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / R. Che Yusof, M. N. Norhayati, Y. Mohd Azman // *PeerJ*. – 2023. – Vol. 26, N 11. – P. e15265. <https://doi.org/10.7717/peerj.15265>
4. Implications of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected hospitalised patients with co-infections and clinical outcomes / J. A. Aldali, H. J. Aldali, R. Aljohani [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, N 8. – Art. 1921. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081921>
5. Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria / R. Y. Chang, S. C. Nang, H. K. Chan, J. Li // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2022. – Vol. 187. – Art. 114378. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114378>
6. Pitout, J. D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance / J. D. Pitout, P. Nordmann, L. Poirel // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 59, N 10. – P. 5873–5884. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
7. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 4–10.
8. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization, 2023. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (date of access: 12.12.2023).
9. Антонова, Е. Г. Антибактериальная терапия госпитальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae* / Е. Г. Антонова, И. В. Жильцов, И. И. Стахович // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 69–76.
10. Тапальский, Д. В. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси / Д. В. Тапальский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 182–191.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0.2022 / The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – URL: <http://www.eucast.org> (date of access: 29.01.2023).
12. Characteristics and risk factors of secondary bacterial infections in COVID-19 patients / G. Wu, J. Lu, D. Liu, Y. He // *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*. – 2023. – Vol. 3, N 1. – P. e156. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.425>
13. Тапальский, Д. В. Чувствительность к комбинациям антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с инфекцией COVID-19 / Д. В. Тапальский, Е. В. Карпова // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 33–40.
14. Фенотипическая и генотипическая оценка резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы / А. А. Самойлова, Л. А. Краева, И. В. Лихачев [и др.] // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2022. – № 1. – С. 25–31.
15. Emergence of carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland / F. R. O. Hallal, P. Nordmann, P. M. Dominguez [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2023. – Vol. 67, N 3. – P. e0142422. <https://doi.org/10.1128/aac.01424-22>

## References

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition. World Health Organization (Edition 158 published September 1, 2023). Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20230901\\_weekly\\_epi\\_update\\_158.pdf?sfvrsn=b47cef7a\\_3&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20230901_weekly_epi_update_158.pdf?sfvrsn=b47cef7a_3&download=true) (accessed 12.12.2023).
2. Wu H. Y., Chang P. H., Chen K. Y., Lin I. F., Hsieh W. H., Tsai W. L., Chen J. A., Lee S. S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2022, vol. 55, no. 6, pt. 1, pp. 985–992. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.09.006>
3. Che Y. R., Norhayati M. N., Mohd A. Y. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2023, vol. 26, no. 11, p. e15265. <https://doi.org/10.7717/peerj.15265>
4. Aldali J. A., Aldali H. J., Aljohani R., Algahtani M., Meo S. A., Alharbi S. [et al.]. Implications of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected hospitalised patients with co-infections and clinical outcomes. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 8, art. 1921. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081921>
5. Chang R. Y., Nang S. C., Chan H. K., Li J. Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, vol. 187, art. 114378. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114378>
6. Pitout J. D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, vol. 59, no. 10, pp. 5873–5884. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>

7. Bychinin M. V., Antonov I. O., Klypa T. V., Mandel' I. A., Minets A. I., Kolyshkina N. A., Golobokova Ya. B. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology], 2022, vol. 18, no. 1, pp. 4–10 (in Russian).

8. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (accessed 12.12.2023).

9. Antonova E. G., Zhil'tsov I. V., Stakhovich I. I. Antibacterial therapy of hospital infections caused by carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae*. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2022, vol. 21, no. 3, pp. 69–76 (in Russian).

10. Tapal'skii D. V. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2018, vol. 20, no. 3, pp. 182–191 (in Russian).

11. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version. 12.0.2022*. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: <http://www.eucast.org> (accessed 29.01.2023).

12. Wu G., Lu J., Liu D., He Y. Characteristics and risk factors of secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*, 2023, vol. 3, no. 1, p. e156. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.425>

13. Tapal'skii D. V., Karpova E. V. Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology issues], 2021, vol. 18, no. 4, pp. 33–40 (in Russian).

14. SamoiloVA A. A., Kraeva L. A., Likhachev I. V., Rogacheva E. V., Mikhailov N. V., Egorova S. A., Shiling E. A. Phenotypic and genotypic assessment of resistance of carbapenemase producing. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology], 2022, no. 1, pp. 25–31 (in Russian).

15. Hallal F. R. O., Nordmann P., Dominguez P. M., Findlay J., Poirel L. Emergence of carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023, vol. 67, no. 3, p. e0142422. <https://doi.org/10.1128/aac.01424-22>

## Информация об авторах

Левченко Кристина Владимировна – ассистент. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-0368-0473>. E-mail: [kristy\\_levchenko@mail.ru](mailto:kristy_levchenko@mail.ru)

Мицюра Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>. E-mail: [mitsura\\_victor@tut.by](mailto:mitsura_victor@tut.by)

Тапальский Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>. E-mail: [tapalskiy@gmail.com](mailto:tapalskiy@gmail.com)

Карпова Елена Васильевна – канд. мед. наук, заведующий кафедрой. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>. E-mail: [Lena\\_2007\\_23@mail.ru](mailto:Lena_2007_23@mail.ru)

Бондаренко Василий Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-2701-2207>. E-mail: [basyleus@rambler.ru](mailto:basyleus@rambler.ru)

## Information about the authors

Kristina V. Levchenko – Assistant. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-0368-0473>. E-mail: [kristy\\_levchenko@mail.ru](mailto:kristy_levchenko@mail.ru)

Viktor M. Mitsura – D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for scientific work. Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Ilyich Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>. E-mail: [mitsura\\_victor@tut.by](mailto:mitsura_victor@tut.by)

Dmitry V. Tapalski – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>. E-mail: [tapalskiy@gmail.com](mailto:tapalskiy@gmail.com)

Elena V. Karpova – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>. E-mail: [Lena\\_2007\\_23@mail.ru](mailto:Lena_2007_23@mail.ru)

Vasily N. Bondarenko – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-2701-2207>. E-mail: [basyleus@rambler.ru](mailto:basyleus@rambler.ru)