

УДК 615.035.7:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>

Оригинальная статья | Original article



Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ

К.И. Карноух[✉], Н.Б. Лазарева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Карноух Константин Игоревич comefl@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Частота развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), у пациентов с COVID-19 не превышает 15%. Однако у пациентов в критическом состоянии этот показатель может достигать 50%, а уровень летальности — превышать 50%. Поэтому крайне важным является проведение эффективной антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Цель работы: оценка рациональности антибактериальной терапии пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19, а также анализ своевременности проведения и достаточности объема микробиологической и лабораторной диагностики у данных пациентов.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт стационарных больных с ИСМП на фоне COVID-19, госпитализированных в реанимационное отделение ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» в период с 27.04.2020 по 01.11.2020. Анализ антибактериальной терапии проводили в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) и в актуальных версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты: установлено, что ИСМП развились у 138 (20,8%) из 664 пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение. В 53,6% случаев (74 из 138 пациентов) эмпирическая антибактериальная терапия была расценена как нерациональная в связи с ее несоответствием действующим клиническим рекомендациям. Рациональная эмпирическая антимикробная терапия была назначена 68,6% выживших пациентов и 33,3% умерших ($p < 0,001$). Коррекция антибактериальной терапии по результатам микробиологических исследований была проведена у 56,9% выживших пациентов и у 30,2% умерших ($p = 0,005$). Определение концентрации прокальцитонина в качестве маркера бактериальной инфекции проводилось у 74,5% выживших пациентов, а среди умерших — только у 48,3% ($p = 0,003$).

Выводы: рациональная антибактериальная терапия у пациентов с ИСМП в критическом состоянии на фоне COVID-19 была назначена менее чем в 50% случаев. С учетом выявленного достоверного снижения летальности при проведении рациональной антибактериальной терапии у исследованной категории пациентов необходимо более тщательное следование актуальным рекомендациям. Успех терапии также во многом зависит от ее своевременной коррекции на основе результатов идентификации возбудителей ИСМП и других диагностических мероприятий, в частности анализа биомаркера прокальцитонина.

Ключевые слова: инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи; антибактериальная терапия; COVID-19; прокальцитонин

Для цитирования: Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):269–282. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>

Evaluation of the Rationality of Antibiotic Therapy of Nosocomial Infections in Resuscitation and Intensive Care Patients with COVID-19: a Retrospective Analysis

K.I. Karnoukh✉, N.B. Lazareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Konstantin K. Karnoukh** comefl@yandex.ru

ABSTRACT

The overall incidence of healthcare-associated infections (HAIs) in patients with COVID-19 is lower than 15%. However, in critical COVID-19 patients, the incidence of HAIs may reach 50%, and the mortality rate may exceed 50%. This makes effective antibiotic therapy in this category of patients extremely important.

The aim of the study was to assess the rationality of antibiotic therapy in critically ill COVID-19 patients with HAIs, as well as analyse the timeliness and sufficiency of microbiological and laboratory diagnostic testing in these patients.

Materials and methods: the study comprised a retrospective analysis of medical records of the patients with COVID-19 complicated by HAIs who had been admitted to an intensive care unit of Moscow City Clinical Hospital 4 from 27.04.2020 to 01.11.2020. Antibacterial therapy was analysed in accordance with the principles set forth in the Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy (antimicrobial stewardship) and the current Interim Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) of the Russian Ministry of Health. Statistical significance was evaluated using Student's unpaired *t*-test. The qualitative comparison of independent groups was made using the χ^2 test.

Results: HAIs developed in 138 (20.8%) of 664 patients admitted to the intensive care unit. The authors considered empirical antibiotic therapy irrational in 53.6% of these cases (74/138 patients) due to nonconformity to the current clinical recommendations. Empirical antimicrobial therapy was rational in 68.6% of survivors and 33.3% of non-survivors ($p < 0.001$). It was corrected based on the results of microbiological testing in 56.9% of survivors and 30.2% of non-survivors ($p = 0.005$). Procalcitonin levels, as a marker of bacterial infection, were determined in 74.5% survivors and 48.3% of non-survivors ($p = 0.003$).

Conclusions: Antibiotic therapy was rational in less than 50% of critically ill COVID-19 patients with HAIs. Having demonstrated a significant mortality decrease in the category of studied patients with rational antibiotic therapy, the study suggests that it is necessary to follow the current recommendations more carefully. The success of therapy also largely depends on its timely correction based on the results of HAI pathogen identification and other diagnostic measures, in particular, procalcitonin biomarker tests.

Key words: healthcare-associated infection; antibacterial therapy; COVID-19; procalcitonin

For citation: Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Evaluation of the rationality of antibiotic therapy of nosocomial infections in resuscitation and intensive care patients with COVID-19: a retrospective analysis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):269–282. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>

Введение

На сегодняшний день пандемия COVID-19 является одной из наиболее острых проблем мирового здравоохранения. Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций, осложняющих течение данного заболевания, безусловно, привлекает внимание медицинского сообщества. Частота назначений антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, по результатам опубликованных крупных систематических обзоров и метаанализов составляет около 72%, а частота возникновения при этом заболевании бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), — 8,0–14,3% [1, 2]. Таким образом, использование антибиотиков в стационарах в целом во много раз превышает реальные основания для их назначения. Избыточное использование антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, способно повысить риск развития внутрибольничной инфекции и одновременно способствует повышению уровня резистентности возбудителей, что подтверждается данными эпидемиологических исследований¹ [3, 4].

Развитие у пациента ИСМП является серьезным осложнением COVID-19 и особенно значимо для пациентов в критическом состоянии, проходящих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Патогены, вызывающие внутрибольничные инфекции у данной категории пациентов, часто являются полирезистентными (multidrug-resistant, MDR), то есть нечувствительными как минимум к трем классам антибактериальных препаратов [5]. Так, по данным большинства исследований распространенность внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, среди пациентов с COVID-19 в критическом состоянии колеблется от 32 до 50% [6–10]. Столь высокую распространенность во многом можно объяснить тем, что подавляющему большинству пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), которая является значимым фактором риска развития нозокомиальной пневмонии, в особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [6, 11, 12]. Последняя, в свою очередь, является наиболее распространенной внутрибольничной инфекцией, развивающейся в ОРИТ [12]. У пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ и находящихся на ИВЛ, микробиологически подтвержденная

ВАП диагностируется значительно чаще, чем у пациентов в реанимационных отделениях на ИВЛ без COVID-19 [13]. При этом уровень летальности у пациентов ОРИТ с COVID-19, осложненном ИСМП бактериальной этиологии, может достигать более 50% [14, 15]. Более чем в 50% случаев причиной смерти таких пациентов являлся септический шок [14].

Пациенты ОРИТ с ИСМП на фоне COVID-19 нуждаются в длительной госпитализации и реанимационной поддержке. По результатам исследований у таких пациентов существенно увеличена длительность нахождения на ИВЛ: 12,5 сут (5–25) против 3 сут (0–6) у пациентов с COVID-19 без ИСМП; длительность нахождения в ОРИТ: 20 сут (11–24) против 11 сут (7–15) у пациентов с COVID-19 без ИСМП; общая длительность госпитализации: 31,5 сут (20–48) против 20 сут (15–30) у пациентов с COVID-19 без ИСМП [14, 16].

Своевременное выявление внутрибольничных инфекций у данной категории пациентов является важной задачей и повышает эффективность проводимой антибактериальной терапии. Для этого используют методы микробиологической и лабораторной диагностики [17, 18].

Таким образом, анализ проводимой антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19, протекающим в тяжелой форме и осложненным присоединением внутрибольничной инфекции, является крайне важным для проведения рациональной антимикробной терапии и дальнейшего совершенствования подходов к назначению антибиотиков.

Цель работы — оценка рациональности антибактериальной терапии пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19, а также анализ своевременности проведения и достаточности объема микробиологической и лабораторной диагностики у данных пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт стационарных больных с ИСМП на фоне COVID-19, госпитализированных в реанимационное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») с 27 апреля по 1 ноября 2020 г. Из медицинских карт были получены демографические характеристики

¹ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

пациентов, информация о проведенных лабораторных исследованиях, в том числе микробиологических, а также данные о проводившейся антибактериальной терапии (международное непатентованное наименование (МНН) препарата, дозировка, путь введения, длительность терапии).

Диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19» устанавливали в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»².

ИСМП фиксировали на основании наличия у пациента на фоне COVID-19 совокупности клинических и/или лабораторных признаков (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$; в случае с инфекциями дыхательных путей признаком бактериальной инфекции также считалось появление гнойной мокроты)³ и/или выделения этиологически значимого патогена при микробиологическом исследовании биоматериала (мокрота, бронхиальный аспират, кровь, моча) при условии, что данные признаки были выявлены через >48 ч от момента поступления в стационар. Для мокроты и бронхиального аспирата положительным результатом считалось выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ/мл, для мочи — более 10^5 КОЕ/мл (в соответствии с рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control, CDC) [19]).

Идентификация выделенных микроорганизмов выполнена в Централизованной клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». От пациентов с подозрением на ИСМП исследовали кровь, мочу, отделяемое респираторного тракта (мокрота, аспираты, смывы из бронхов). Сбор биоматериалов осуществляли в стандартные одноразовые стерильные транспортные системы без транс-

портной среды и со средой «Amies» различных производителей. Биоматериалы без транспортной среды доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее 2 ч от момента сбора, биоматериалы с транспортной средой — не позднее 24 ч от момента сбора. Посев на питательные среды, проведение исследования и идентификацию микроорганизмов проводили с использованием общепринятых методик⁴.

Видовую идентификацию всех изолированных микроорганизмов выполняли методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации.

Был выполнен анализ: 1) проводившейся антибактериальной терапии (эмпирической и целевой); 2) уровня летальности пациентов и возможной взаимосвязи с проводимой антибактериальной терапией; 3) сроков назначения эмпирической и целевой антибактериальной терапии; 4) режима дозирования и пути введения антибактериальных препаратов; 5) сроков проведения микробиологических исследований; 6) частоты выполнения прокальцитонинового теста.

Отсутствием возможности для проведения коррекции противомикробной терапии считалась смерть пациента до получения или в день получения результатов микробиологического исследования.

Анализ антибактериальной терапии проводили в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)⁵ и в актуальных на момент проведения анализа версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)⁶.

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

³ Там же.

⁴ Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.

Clinical microbiology procedures handbook. American Society for Microbiology. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016.

⁵ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН, ред. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Все пациенты с предполагаемой внутрибольничной инфекцией были стратифицированы в зависимости от сроков возникновения инфекции согласно критериям СКАТ. Если у пациента инфекция развивалась вне ОРИТ в течение первых 7 сут пребывания в стационаре, она была расценена как ранняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIa тип. Если же предполагаемая ИСМП развивалась через >7 сут пребывания в стационаре либо >3 сут пребывания в ОРИТ, то она была расценена как поздняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIb тип.

Отметим, что в версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальных в анализируемый период, отсутствовала стратификация пациентов с предполагаемой ИСМП на раннюю и позднюю нозокомиальную инфекцию, а стратегия эмпирической антибактериальной терапии в целом не конкретизировалась. Вместе с тем в этих документах имелась рекомендация назначать эмпирическую антибактериальную терапию с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)). Поскольку принципы стратификации пациентов с инфекцией, описанные в СКАТ, изначально основаны на риске наличия вышеперечисленных возбудителей, то было принято, что оба источника (СКАТ и временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)) декларируют схожие принципы выбора эмпирической антибактериальной терапии. Рекомендованные схемы эмпирической антимикробной терапии при подозрении на наличие у пациента инфекции с учетом стратификации подробно описаны в СКАТ (приложения 3–8)⁷.

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm n$). Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия Хи-квадрат. Также для оценки разницы в выживаемости между пациентами с рациональной

и нерациональной терапией для данных групп были построены кривые выживаемости по методу Каплана–Мейера. При проверке гипотез результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты

В период с 27 апреля по 1 ноября 2020 г. в ОРИТ было госпитализировано 664 пациента. ИСМП была зафиксирована у 138 пациентов (20,8% от общего числа). Средний возраст пациентов с ИСМП составил $74,80 \pm 11,78$ года ($p > 0,05$). 40,6% составили мужчины (56/138), 59,4% — женщины (82/138) ($p > 0,05$). Уровень летальности у данной категории пациентов составил 63% (87/138) против 12,4% (65/526) среди пациентов ОРИТ без ИСМП. Различия в уровне летальности были статистически значимыми ($p < 0,001$). Общая характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, представлена в таблице 1.

При проведении стратификации пациентов с предполагаемой внутрибольничной инфекцией на IIIa и IIIb типы (в зависимости от сроков возникновения инфекции) установлено, что в подавляющем большинстве случаев инфекция по срокам соответствовала поздней нозокомиальной инфекции (IIIb тип) — 88,4% случаев (122/138 пациентов). На раннюю нозокомиальную инфекцию (IIIa тип) пришлось, соответственно, 11,6% случаев (16/138 пациентов). В этиологической структуре нозокомиальных инфекций большую часть составили грамотрицательные возбудители, главным образом *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Полная микробиологическая характеристика возбудителей инфекций представлена в таблице 2.

Было установлено, что у пациентов преобладали различные варианты микст-инфекций — они были выявлены у 101 (73,2%) из 138 пациентов. Самым распространенным вариантом была микст-инфекция нижних дыхательных путей и кровотока. Полная структура выявленных инфекций представлена в таблице 3.

В ходе проведения ретроспективного анализа установлено, что адекватная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия предполагаемой внутрибольничной инфекции, соответствующая принципам СКАТ, была

⁷ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 1.** General characteristics of intensive care patients with COVID-19

Параметр <i>Parameter</i>		Общее количество пациентов <i>Total number of patients</i>	Пациенты с ИСМП <i>Patients with HAIs</i>	Уровень статистической значимости различий, <i>p</i> <i>Statistical significance level for differences, p</i>
Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		664 (100)	138 (20,8)	–
Возраст, лет <i>Age, years</i>		71,20 ± 12,37	74,80 ± 11,72	>0,05
Пол <i>Gender</i>	Мужчины, чел. (%) <i>Men, pers. (%)</i>	286 (43,1)	56 (40,6)	>0,05
	Женщины, чел. (%) <i>Women, pers. (%)</i>	378 (56,9)	82 (59,4)	>0,05
Летальность <i>Mortality</i>		152 (22,9)	87 (63)	<0,001

Примечание. ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; «–» – не применимо.

Note. HAIs – healthcare-associated infections; – not applicable.

назначена в 46,4% случаев (у 64 из 138 пациентов). В остальных случаях (53,6%) назначения не соответствовали рекомендациям СКАТ и были расценены как нерациональные.

Среди пациентов IIIa типа рациональную эмпирическую антибактериальную терапию получили 25% (4/16 пациентов), IIIб типа – 49,2% (60/122 пациентов). В большинстве случаев имело место несоответствие проводимой антибактериальной терапии потенциальным возбудителям с учетом факторов риска наличия полирезистентных микроорганизмов, а также сроков пребывания в стационаре и в ОРИТ – 72,9% случаев (54/74 пациентов) от общего числа выявленных нерациональных назначений. Перечень основных несоответствий представлен в таблице 4.

Было выявлено, что эмпирическая антимикробная терапия была рациональной в 68,6% случаев (35/51 пациентов) у выживших пациентов и только в 33,3% (29/87 пациентов) – у пациентов с летальным исходом ($p < 0,001$). Различия в выживаемости между пациентами, получавшими рациональную и нерациональную антибактериальную терапию, также подтверждаются кривыми выживаемости, построенными по методу Каплана–Мейера (рис. 1). Коэффициент выживаемости за период наблюдения 30 сут в группе пациентов, получавших рациональную терапию, значительно превосходит таковой у пациентов, которым была назначена нерациональная терапия: 0,15 vs 0,032 ($p < 0,001$). Аналогичная картина была характерна и для меньших временных периодов: за период наблюдения

10 сут – 0,95 vs 0,61 ($p < 0,001$) и за период наблюдения 20 сут – 0,59 vs 0,065 ($p < 0,001$), для обоих периодов $p < 0,001$.

У пациентов IIIa типа в структуре рациональных назначений преобладал левофлоксацин – его применяли в 25% случаев (4/16 пациентов). У пациентов IIIб типа в структуре рациональных назначений в виде монотерапии преобладали имипенем+циластатин – он был назначен в 17,2% случаев (21/122 пациент) и цефоперазон+сульбактам, который в виде монотерапии получили пациенты в 11,5% случаев (14/122 пациентов).

Рациональная комбинированная терапия проводилась только у пациентов IIIб типа. Среди назначений преобладали комбинации меропенема с ванкомицином – 9% случаев (11/122 пациентов) и препарата имипенем+цислатин с ванкомицином – 9,8% случаев (12/122 пациентов). Среди нерациональных вариантов преобладала комбинация левофлоксацина с азитромицином – такая эмпирическая антибактериальная терапия проводилась в 4,3% случаев (6/138 пациентов). При этом данная комбинация в ряде случаев была расценена как нерациональная по причине нечувствительности предполагаемых возбудителей к обоим препаратам (для пациентов IIIб типа), а в ряде случаев – как нерациональная по причине добавления азитромицина (для пациентов IIIa типа). Полная характеристика различных вариантов эмпирической антибактериальной терапии представлена в таблице 5. Все

Таблица 2. Микробиологическая характеристика возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 2.** Microbiological characterisation of healthcare-associated infections in intensive care patients with COVID-19

Вид возбудителя <i>Pathogen type</i>		Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
		IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIb тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Грам (–) <i>Gram (–)</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (22,3)	91 (31,5)	102 (30,2)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (18,4)	63 (21,8)	72 (21,3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (8,2)	15 (5,2)	19 (5,6)
	<i>Escherichia coli</i>	4 (8,2)	Нет / <i>No</i>	4 (1,2)
	Всего, абс. (%) <i>Total, abs. (%)</i>	28 (57,1)	169 (58,5)	197 (58,3)
Грам (+) <i>Gram (+)</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6,1)	10 (3,5)	13 (3,8)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (8,2)	28 (9,7)	32 (9,5)
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (8,2)	22 (7,6)	26 (7,7)
	<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (12,3)	28 (9,7)	34 (10,1)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2)	15 (5,2)	16 (4,7)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (6,1)	17 (5,9)	20 (5,9)
	Всего, абс. (%) <i>Total, abs. (%)</i>	21 (42,9)	120 (41,5)	141 (41,7)
Итого видов возбудителей, абс. (%) <i>Total types of pathogens, abs. (%)</i>		49 (100)	289 (100)	338 (100)

Примечание. Грам (–) – грамотрицательные бактерии; Грам (+) – грамположительные бактерии.

Note. Gram (–) – Gram-negative bacteria; Gram (+) – Gram-positive bacteria.

назначения антибактериальных препаратов, которые до этого не фигурировали в таблице 4, были оценены как рациональные.

Установлено, что у 73,2% пациентов (101/138 пациентов) антибактериальная терапия была начата до появления признаков, указывающих на наличие внутрибольничной инфекции, при этом у 88,1% (89/101 пациентов) из них назначения не были рациональны. В 85,4% случаев нерациональных назначений (76/89 пациентов) отсутствовали показания для проведения антибактериальной терапии, а в оставшихся 14,6% случаев (13/89 пациентов) у пациентов имелись признаки инфекции дыхательных путей, которая на момент возникновения по срокам соответствовала внебольничной, однако при назначении противомикробной терапии не был учтен риск наличия резистентных возбудителей. Всем 13 пациентам был назначен азитромицин, уровень резистентности *S. pneumoniae* к которому за период 2017–2019 гг. составил более 30% [20].

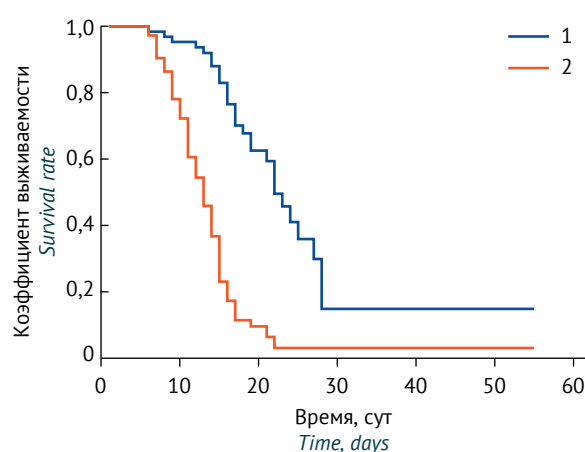


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для пациентов, получавших рациональную (1) и нерациональную (2) эмпирическую антимикробную терапию

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for patients who received rational (1) and irrational (2) empirical antimicrobial therapy

Таблица 3. Структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 3.** Healthcare-associated infection profile of intensive care patients with COVID-19

Вид инфекции <i>Infection type</i>		Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
		IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIb тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Инфекция, вызванная одним возбудителем <i>Infection caused by a single pathogen</i>	Инфекция нижних дыхательных путей <i>Lower respiratory tract infection</i>	6 (37,5)	16 (13,1)	22 (15,9)
	Инфекция мочевыводящих путей <i>Urinary tract infection</i>	1 (6,25)	2 (1,6)	3 (2,2)
	Инфекция кровотока <i>Bloodstream infection</i>	3 (18,75)	9 (7,4)	12 (8,7)
	Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	10 (62,5)	27 (22,1)	37 (26,8)
Микст-инфекция <i>Mixed infection</i>	Инфекция нижних дыхательных путей <i>Lower respiratory tract infection</i>	4 (25)	19 (15,6)	23 (16,7)
	Инфекция кровотока <i>Bloodstream infection</i>	1 (6,25)	9 (7,4)	10 (7,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока <i>Lower respiratory tract infection + bloodstream infection</i>	1 (6,25)	42 (34,4)	43 (31,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция мочевыводящих путей <i>Lower respiratory tract infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	14 (11,5)	14 (10,1)
	Инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей <i>Bloodstream infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	7 (5,7)	7 (5,1)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей <i>Lower respiratory tract infection + bloodstream infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	4 (3,3)	4 (2,9)
	Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	6 (37,5)	95 (77,9)	101 (73,2)
Итого пациентов со всеми видами инфекций, чел. (%) <i>Total patients for all infection types, pers. (%)</i>		16 (100)	122 (100)	138 (100)

Общее количество случаев смены антибактериальной терапии у анализируемой категории пациентов составило $1,38 \pm 1,34$ на одного пациента. При этом 22% случаев (42/191 смен) были расценены как нерациональные, так как решение о проведении смены терапии не было обусловлено данными лабораторных и/или микробиологических исследований, а принималось по данным медицинской документации лишь на основании ухудшения тяжести состояния – повышения температуры.

В отношении режима дозирования назначенных противомикробных средств, а также выбора пути введения расхождений с предложенными в рекомендациях вариантах выявлено не было.

Средняя длительность антибактериальной терапии у выживших пациентов составила

$12,83 \pm 3,29$ сут, а у пациентов с летальным исходом – $14,12 \pm 6,26$ сут. При этом оценить, насколько адекватны или неадекватны были сроки проведения терапии, не представляется возможным ввиду того, что терапия ИСПП считается целесообразной до достижения эрадикации возбудителей. Однако ни у одного пациента не была зафиксирована эрадикация возбудителя, и терапия либо прекращалась вследствие того, что пациент погибал, либо продолжалась до момента выписки пациента.

Были выявлены расхождения в сроках диагностики внутрибольничной инфекции. В среднем у анализируемой категории пациентов признаки, указывающие на возможное наличие внутрибольничной инфекции, определялись через $3,52 \pm 2,86$ сут от момента госпитализации

Таблица 4. Основные несоответствия в проведении эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на фоне COVID-19 в реанимационном отделении

Table 4. Main variants of inadequate empirical antibiotic therapy in intensive care patients with COVID-19 complicated by healthcare-associated infections

Вариант несоответствия <i>Variant of therapy inadequacy</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIb тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Несоответствие эмпирической терапии потенциальным возбудителям <i>Empirical therapy discordant with potential pathogens</i>			
Назначение азитромицина <i>Prescription of azithromycin</i>	2 (16,7)	10 (16,1)	12 (16,2)
Назначение цефтриаксона <i>Prescription of ceftriaxone</i>	1 (8,3)	5 (8,1)	6 (8,1)
Назначение комбинации азитромицина и цефтриаксона <i>Prescription of a combination of azithromycin and ceftriaxone</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Назначение цефепима <i>Prescription of cefepime</i>	1 (8,3)	2 (3,2)	3 (4,1)
Назначение эртапенема при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей <i>Prescription of ertapenem with a risk of resistant pathogen presence</i>	Нет <i>No</i>	3 (4,8)	3 (4,1)
Назначение левофлоксацина при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей <i>Prescription of levofloxacin with a risk of resistant pathogen presence</i>	Нет <i>No</i>	13 (21)	13 (17,5)
Назначение комбинации левофлоксацина и азитромицина <i>Prescription of a combination of levofloxacin and azithromycin</i>	Нет <i>No</i>	4 (6,5)	4 (5,4)
Не был назначен антибиотик, активный в отношении MRSA* <i>No antibiotic active against MRSA* prescribed</i>	1 (8,3)	10 (16,1)	11 (14,8)
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	7 (58,3)	47 (75,8)	54 (72,9)
Назначение комбинированной терапии в случае, если достаточно монотерапии <i>Overprescription of combination therapy instead of monotherapy</i>			
Левофлоксацин и азитромицин <i>Levofloxacin and azithromycin</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Левофлоксацин и эртапенем <i>Levofloxacin and ertapenem</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Цефоперазон+сульбактам и левофлоксацин <i>Cefoperazone+sulbactam and levofloxacin</i>	Нет <i>No</i>	3 (4,8)	3 (4,1)
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	4 (33,4)	3 (4,8)	7 (9,5)
Назначение антибактериальной терапии без показаний <i>Unjustified prescription of antibiotic therapy</i>			
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	1 (8,3)	12 (19,4)	13 (17,6)
Итого по всем вариантам несоответствия, чел. (%) <i>Total patients for all variants of inadequate therapy, pers. (%)</i>	12 (100)	62 (100)	74 (100)

* MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

* MRSA—methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 5. Варианты проводимой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на фоне COVID-19 в реанимационном отделении**Table 5.** Empirical antibiotic therapy options for intensive care patients with COVID-19 complicated by healthcare-associated infections

Схема терапии <i>Therapy regimen</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIb тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> <i>Azithromycin 500 mg per os once a day</i>	2 (12,5)	10 (8,2)	12 (8,7)
Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз/сут <i>Ceftriaxone 2 g intravenously once a day</i>	1 (6,25)	5 (4,1)	6 (4,3)
Азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> и цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз/сут <i>Azithromycin 500 mg per os once a day and ceftriaxone 2 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	Нет <i>No</i>	2 (1,5)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day</i>	4 (25)	13 (10,7)	17 (12,3)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут и азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day and azithromycin 500 mg per os once a day</i>	2 (12,5)	4 (3,2)	6 (4,3)
Эртапенем 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Ertapenem 1 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	3 (2,5)	5 (3,6)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут и эртапенем 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day and ertapenem 1 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	Нет <i>No</i>	2 (1,5)
Цефепим 2 г внутривенно 2 раза/сут <i>Cefepime 2 g intravenously twice a day</i>	1 (6,25)	2 (1,7)	3 (2,2)
Цефоперазон+сульбактам 2 г/2 г внутривенно 2 раза/сут <i>Cefoperazone+sulbactam 2 g/2 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	14 (11,5)	14 (10,1)
Цефоперазон+сульбактам 2 г/2 г внутривенно 2 раза/сут и левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Cefoperazone+sulbactam 2 g/2 g intravenously twice a day and levofloxacin 1 g intravenously once a day</i>	Нет <i>No</i>	3 (2,5)	3 (2,2)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day</i>	Нет <i>No</i>	12 (9,8)	12 (8,7)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day</i>	Нет <i>No</i>	21 (17,2)	21 (15,2)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут и ванкомицин 1 г внутривенно 2 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day and vancomycin 1 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	11 (9)	11 (8)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и ванкомицин 1 г внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and vancomycin 1 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	12 (9,8)	12 (8,7)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут и линезолид 600 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day and linezolid 600 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	4 (3,2)	4 (2,9)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и линезолид 600 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and linezolid 600 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	6 (4,9)	6 (4,3)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и тигециклин 100 мг внутривенно в качестве стартовой дозы, далее — по 50 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and tigecycline 100 mg intravenously as a starting dose, then 50 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	2 (1,7)	2 (1,5)
Всего, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	16 (100)	122 (100)	138 (100)

в ОРИТ (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты), тогда как взятие биоматериала для проведения микробиологического исследования проводилось спустя $8,35 \pm 7,02$ сут от момента появления оснований для проведения соответствующего анализа.

Коррекция антибактериальной терапии на основании полученных результатов микробиологических исследований при наличии возможности для этого была проведена только у 42,1% пациентов (48 из 114 возможных случаев). Антибактериальная терапия для 27,6% пациентов из числа умерших (24/87 пациентов) не могла быть скорректирована. Среди выживших пациентов коррекция была проведена у 56,9% пациентов (29/51 пациентов), а среди умерших – у 30,2% из числа тех, у кого имела такая возможность (19/63 пациентов). Различия между группами были статистически достоверными ($p = 0,005$).

Был выявлен низкий уровень выполнения прокальцитонинового теста. Анализ определения концентрации данного биомаркера в плазме крови был выполнен у 58% пациентов с предполагаемой внутрибольничной инфекцией (80/138 пациентов). Определение концентрации прокальцитонина проводилось у 74,5% выживших пациентов (38/51 пациентов) и у 48,3% (42/87) пациентов с летальным исходом ($p = 0,003$).

Обсуждение

Результаты проведенного ретроспективного анализа указывают на высокий уровень нерационального назначения антибактериальных препаратов у пациентов с внутрибольничными инфекциями на фоне COVID-19 в отделении реанимации. Полученные результаты схожи с имеющимися на текущий момент данными о том, что частота неадекватных назначений противомикробных средств в ОРИТ составляет от 30 до 60% [21–23]. С учетом того, что смертность у пациентов с ИСМП, развившимися в ОРИТ на фоне COVID-19, выше, чем у пациентов с такими инфекциями, но без COVID-19, полученные результаты приобретают особую значимость [24–27]. Каждое неверное назначение антибактериального препарата у данной категории пациентов напрямую влияет

на прогноз – как в случае, когда антибактериальная терапия не соответствует потенциальным возбудителям, так и в случае, когда пациенты начинают получать антибактериальную терапию до того, как для этого появляются основания (что также было выявлено в ходе данного ретроспективного анализа). Как уже было описано выше, это негативно влияет на уровень антибактериальной резистентности и, следовательно, делает терапию внутрибольничных инфекций более проблематичной⁸. Рациональная антибактериальная терапия повышает шансы пациента на выживание, что подтверждается выявленной статистической значимостью различий в летальности между пациентами с рациональной и нерациональной терапией.

Обращает на себя внимание наличие в структуре назначений антибактериальных препаратов, которые не могут быть рассмотрены как препараты выбора для терапии внутрибольничных инфекций: азитромицина, цефтриаксона, цефепима⁹. Кроме того, было выявлено достаточно частое использование левофлоксацина и эртапенема для эмпирической терапии поздней нозокомиальной инфекции, что также не соответствует принципам рациональной антибактериальной терапии¹⁰. Такие назначения должны быть исключены, поскольку эти препараты не окажут никакого воздействия на предполагаемого возбудителя, и, как результат, инфекционный процесс будет лишь прогрессировать.

В ряде случаев у пациентов с ИСМП в ОРИТ было зафиксировано назначение нерациональной комбинированной терапии. Согласно принципам СКАТ имеется ряд оснований, когда использование комбинированного режима антибактериальной терапии может быть целесообразно. Например, это назначение ванкомицина в дополнение к уже проводимой терапии при риске наличия MRSA либо добавление тигециклина или полимиксина В к проводимой терапии при выделении штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам. Однако назначение, например, комбинированной терапии, состоящей из левофлоксацина и азитромицина, не может считаться обоснованным, так как азитромицин не рассматривается как препарат для лечения ИСМП, а назначение комбинации

⁸ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

левофлоксацина и препарата цефоперазон+сульбактам также лишено смысла, поскольку данные препараты назначаются разным типам пациентов согласно принципам стратификации и вместе использоваться не могут¹¹.

Следующим безусловно важным аспектом ведения пациентов с внутрибольничными инфекциями является проведение адекватной микробиологической диагностики, направленной на идентификацию предполагаемых возбудителей. Термин «адекватная» в первую очередь означает своевременная, поскольку чем быстрее будет идентифицирован микроорганизм, вызвавший внутрибольничную инфекцию, тем быстрее можно будет начать проведение эффективной антибактериальной терапии. Однако в ходе проведенного нами ретроспективного анализа было выявлено существенное расхождение сроков появления признаков, позволяющих предполагать наличие у пациентов внутрибольничной инфекции, и сроков взятия у данных пациентов биоматериала для проведения микробиологического исследования. Это расхождение, в частности, привело к тому, что значительная часть пациентов погибла до того момента, когда можно было бы на основании полученных микробиологических данных провести коррекцию антибактериальной терапии. Кроме того, выявлен низкий уровень проведения коррекции терапии, она была выполнена менее чем в половине возможных случаев. Данный факт может быть рассмотрен как фактор, повышающий летальность, так как было установлено, что проведение адекватной коррекции антибактериальной терапии способствует снижению уровня летальности ($p = 0,005$).

Отметим также низкую частоту определения биомаркера прокальцитонина у данной категории пациентов, повышение уровня которого $>0,5$ нг/мл является аргументом в пользу присоединения бактериальной инфекции. В ряде исследований, посвященных изучению

прогностической и диагностической ценности данного биомаркера, показано, что контроль уровня прокальцитонина позволил адаптировать лечение антибиотиками для конкретного пациента и тем самым снизить избыточное назначение антибиотиков и улучшить клинические исходы для пациентов с бактериальными инфекциями [28, 29]. Результаты проведенного нами ретроспективного анализа позволяют предположить, что игнорирование вышеописанного диагностического инструмента может быть рассмотрено как фактор, повышающий летальность ($p = 0,003$).

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного анализа указывают на недостаточный уровень рациональности антибактериальной терапии у пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19. Наиболее часто выявляемыми ошибками являются несоответствие эмпирической терапии потенциальным возбудителям, а также неадекватно назначенная комбинированная терапия. Также значительная доля пациентов получала антибактериальную терапию без соответствующих показаний. При этом проведение рациональной эмпирической антибактериальной терапии достоверно способствует снижению летальности у пациентов ОРВИ с ИСМП на фоне COVID-19.

Выявленный уровень неадекватной противомикробной терапии обуславливает необходимость более тщательного следования рекомендациям по проведению антибактериальной терапии у исследованной категории пациентов. Для эффективной терапии ИСМП целесообразным является проведение своевременной микробиологической диагностики, а также выполнение прокальцитонинового теста с последующей коррекцией эмпирической антибактериальной терапии.

Литература / References

1. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
2. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

¹¹ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

3. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):155–64. <https://doi.org/10.1086/524891>
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83. PMID: 25859123
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
6. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest*. 2021;160(2):454–65. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
7. Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommese P, et al. Multidrug-resistant infections and outcome of critically ill patients with Coronavirus disease 2019: a single center experience. *Microb Drug Resist*. 2021;27(9):1167–75. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0489>
8. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: a comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084358>
9. Bogossian EG, Taccone FS, Izzi A, Yin N, Garufi A, Hublet S, et al. The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive care units: a monocentric retrospective case control study. *Microorganisms*. 2020;8(11):1821. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111821>
10. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319. <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
11. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
12. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
13. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
14. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated with COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3):495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
15. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
16. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect*. 2021;110:165–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.027>
17. Patel R, Fang FC. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory-infectious diseases partnership. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):799–801. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy077>
18. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care*. 2020;24(1):600. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03291-w>
19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
20. Кузьменков АЮ, Трушин ИВ, Авраменко АА, Эдельштейн МВ, Дехнич АВ, Козлов РС. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84–90. [Kuzmenkov AYU, Trushin IV, Avramenko AA, Edelstein MV, Dekhnich AV, Kozlov RS. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90 (In Russ.)]
21. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>
22. Dewi RS, Radji M, Andalusia R. Evaluation of antibiotic use among sepsis patients in an intensive care unit: a cross-sectional study at a referral hospital in Indonesia. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(3):e367–73. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.017>
23. Macera M, Calò F, Onorato L, Di Caprio G, Monari C, Russo A, et al. Inappropriateness of antibiotic prescribing in medical, surgical and intensive care units: results of a multicentre observational study. *Life (Basel)*. 2021;11(6):475. <https://doi.org/10.3390/life11060475>
24. Otero ML, Menezes RC, Ferreira IBB, Issa FL, Agareno G, Carmo TA, et al. Factors associated with mortality in critically ill patients diagnosed with hospital acquired infections. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2811–7. <https://doi.org/10.2147/IDR.S264276>

25. Gunasekaran S, Mahadevaiah S. Healthcare-associated infection in intensive care units: overall analysis of patient criticality by acute physiology and chronic health evaluation IV scoring and pathogenic characteristics. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):252–7. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23384>
26. Iordanou S, Middleton N, Papathanassoglou E, Raftopoulos V. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):607. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2704-2>
27. Rafa E, Wałaszczek MZ, Wałaszczek MJ, Domański A, Różańska A. The incidence of healthcare-associated infections, their clinical forms, and microbiological agents in intensive care units in Southern Poland in a multicentre study from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2238. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052238>
28. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95–107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
29. Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, Hong Z, Keane C, Schuetz P. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(4):561–70. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0349>

Вклад авторов. К.И. Карноух — концепция и дизайн исследования, работа с медицинской документацией, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Н.Б. Лазарева — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Н.Б. Лазарева является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», К.И. Карноух заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Konstantin I. Karnoukh—elaboration of the study concept and design, work with medical records, analysis of the data obtained, writing of the text of the manuscript; Natalia B. Lazareva—elaboration of the study concept and design, editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Natalia B. Lazareva is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, Konstantin I. Karnoukh declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Карноух Константин Игоревич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>
comefl@yandex.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>
natalia.lazareva@gmail.com

Konstantin I. Karnoukh.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>
comefl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>
natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила 24.01.2022

После доработки 06.04.2022

Принята к печати 08.06.2022

Online first 15.07.2022

Article was received 24 January 2022

Revised 6 April 2022

Accepted for publication 8 June 2022

Online first 15 July 2022