

Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО

С. С. Андреев^{1*}, М. В. Кецкало^{1,2}, П. О. Нарусова¹, М. А. Лысенко^{1,3}

¹ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: С. С. Андреев, М. В. Кецкало, П. О. Нарусова, М. А. Лысенко. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2265> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Андреев Сергей Сергеевич, e-mail: nerewolf@mail.ru

Резюме

До 70% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов нуждаются в респираторной поддержке, до 10% — в проведении высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентилизации легких, у 0,4–0,5% стандартные способы респираторной поддержки неэффективны. В случае развития потенциально обратимой критической рефрактерной дыхательной недостаточности рекомендуется рассмотрение вопроса применения ЭКМО. Ведение пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 сопровождается большим количеством клинических трудностей: критическое состояние, мультиорганное поражение, нарушения системы гемостаза, необходимость длительного пребывания в ОРИТ, сопутствующая терапия (в том числе иммуносупрессивная). Лекарственное подавление иммунитета сопровождается значительным повышением риска развития вторичных инфекционных осложнений — в первую очередь бактериальных и грибковых. В настоящее время имеются ограниченные данные об эпидемиологии вторичных инфекций у пациентов с COVID-19, которым проводится ЭКМО.

Цель исследования. Изучение распространенности и этиологии вторичных инфекций, сопровождающихся выделением патогенов из крови, развившихся у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, требующих проведения ЭКМО.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное эпидемиологическое исследование у 125 пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, которым проводили ЭКМО в период с апреля 2020 года до декабря 2021 года.

Результаты. 125 пациентам провели 700 исследований крови на стерильность. Бактериемию/фунгемию выявили в 250 случаях. В зависимости от сроков ЭКМО менялась структура патогенов: в дебюте ведущими возбудителями выступали грамположительные патогены (в первую очередь — коагулазонегативные стафилококки), при увеличении продолжительности ЭКМО увеличивалась доля характерных для ОРИТ возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* с фенотипами экстремальной резистентности и панрезистентности, ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*). При продолжительности ЭКМО более 7–14 суток значимую роль играли оппортунистические патогены (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, недифтерийные коринебактерии, *Burkholderia species* и другие).

Заключение. При увеличении сроков проведения ЭКМО прогрессивно нарастает частота инфекционных осложнений. При продолжительности ЭКМО более 14 суток микробиологический пейзаж у пациентов становится чрезвычайно разнообразным, что затрудняет выбор эмпирической антимикробной терапии. Вследствие того, что спектр возбудителей вторичных инфекций у пациентов во время ЭКМО становится труднопредсказуемым, быстрая идентификация редких оппортунистических патогенов и их профили чувствительности, целенаправленное назначение антимикробных препаратов приносит наибольшую пользу.

Ключевые слова: COVID-19; ЭКМО; вторичные инфекции; полирезистентные возбудители; *K. pneumoniae*; антимикробная терапия; оппортунистические патогены

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке настоящей статьи.

Secondary Infections in Patients with Extremely Severe COVID-19 During ECMO Therapy

Sergei S. Andreev^{1*}, Mikhail V. Ketskalov^{1,2}, Polina O. Narusova¹, Maryana A. Lysenko^{1,3}

¹ City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department
3 Pekhhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

² V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 4 Academic Oparin Str., 117997 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Summary

Up to 70% of patients hospitalized for COVID-19 need respiratory support, up to 10% need high-flow oxygen therapy, non-invasive and invasive ventilation. However, standard methods of respiratory support are ineffective in 0.4–0.5% of patients. In case of potentially reversible critical refractory respiratory failure that patients may require ECMO. Management of patients with extremely severe COVID-19 associates with numerous clinical challenges, including critical illness, multiple organ dysfunction, blood coagulation disorders, requiring prolonged ICU stay and care, use of multiple pharmacotherapies including immunosuppressive drugs. Pharmacological suppression of immunity is associated with a significant increase in the risk of secondary bacterial and fungal infections. Currently, data on epidemiology of secondary infections in patients with COVID-19 undergoing ECMO is limited.

Aim. To study the prevalence and etiology of secondary infections associated with positive blood cultures in patients with extremely severe COVID-19 requiring ECMO.

Materials and methods. A single-center retrospective non-interventional epidemiological study including 125 patients with extremely severe COVID-19 treated with ECMO in April 2020 to December 2021.

Results. Out of 700 blood culture tests performed in 125 patients during the study, 250 tests were positive confirming bacteremia/fungemia. Isolated pathogens varied depending on the duration of ECMO: gram-positive bacteria (primarily coagulase-negative staphylococci) dominated from the initiation of ECMO support; increased duration of ECMO associated with an increasing the proportion of pathogens common in ICU (*Klebsiella pneumoniae* and/or *Acinetobacter baumannii* with extensively drug resistant and pan-drug resistant phenotypes, and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*). When ECMO lasted more than 7–14 days, opportunistic pathogens (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, non-diphtheria corynebacteria, *Burkholderia species* and others) prevailed as etiological agents.

Conclusion. Longer duration of ECMO resulted in increasing the rates of infectious complications. In patients undergoing ECMO for more than 14 days, the microbiological landscape becomes extremely diverse, which hampers choosing an empirical antimicrobial therapy. Since potential pathogens causing secondary infections in patients during ECMO are difficult to predict, rapid identification of rare opportunistic pathogens and their sensitivity profile, followed by targeted administration of antimicrobials, seems most beneficial.

Keywords: COVID-19; ECMO; secondary infections; multi-drug resistant pathogens; *K. pneumoniae*; antimicrobial therapy; opportunistic pathogens

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В 2019 г. в Китайской Народной Республике описаны первые случаи респираторной вирусной инфекции, обусловленной новым видом коронавируса, получившим название SARS-CoV-2 [1]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила болезнь, вызванную SARS-CoV-2 — COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.) — пандемией [2, 3]. COVID-19 стала не только медицинской, но и важной социальной проблемой, приводя к локдаунам и экономическим кризисам. К февралю 2022 г. количество подтвержденных случаев составило 106 млн, число погибших превысило 2,3 млн человек [4].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, тяжесть течения COVID-19 различалась при инфицировании разными штаммами SARS-CoV-2. Число пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 (требующих проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) достигало 8,1% от общего числа при инфицировании штаммом «дельта» B.1.617.2 [5].

COVID-19 характеризуется мультиорганностью поражения и вызывает ряд клинических проблем, ведущими из которых являются дыхательная недостаточность, синдром гиперактивации иммунного ответа («цитокиновый шторм»), коагулопатия [6]. Еще одной проблемой выступают лекарственная токсичность и межлекарственные взаимодействия, особенно в условиях полифармации при лечении пациентов в критических состояниях [7–9]. Пациенты с легкими формами COVID-19 редко имеют ко-инфекции и вторичные инфекционные осложнения. Рутинное назначение антибиотиков пациентам с вирусными инфекциями, включая COVID-19, не приводит к уменьшению риска вторичных инфекций или уменьшению вероятности прогрессирования вирусного поражения легких [10, 11]. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 вторичные инфекции (бактериальные, грибковые) могут играть решающую роль в неблагоприятном исходе [12].

К настоящему моменту ВОЗ и национальными обществами разных стран приняты протоколы ведения пациентов с COVID-19 [6, 13, 14].

Некоторые вопросы, в первую очередь, лекарственной терапии, остаются спорными, однако большинство рекомендаций определяют основные направления помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией: 1) противовирусная терапия; 2) респираторная поддержка; 3) антикоагуляция и контроль системы гемостаза; 4) иммуносупрессивная терапия для купирования явлений «цитокинового шторма»; 5) профилактика и лечение осложнений [15–17].

Несмотря на широкий спектр одобренных к применению лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 (ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир, моноклональные вируснейтрализующие антитела), ни один из них не предназначен для лечения пациентов с крайне тяжелой степенью дыхательной недостаточности (требующих проведения инвазивной ИВЛ и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации — ЭКМО) [6, 18]. Антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии абсолютных противопоказаний [19]. Иммуносупрессивная терапия (применение системных глюкокортикостероидов (ГКС), генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые провоспалительные цитокины (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), и экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, терапевтический плазмобмен) проводятся у большинства пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19 [6].

Важнейшим методом лечения при COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения является респираторная терапия. До 70% госпитализированных пациентов нуждаются в респираторной поддержке, до 10% — в проведении высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, у 0,4–0,5% стандартные способы респираторной поддержки неэффективны [5, 6]. В случае развития потенциально обратимой критической рефрактерной дыхательной недостаточности рекомендуется рассмотрение вопроса о применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Согласно международному консенсусу, не рекомендуется открытие новых центров ЭКМО в период пандемии вследствие высоких затрат ресурсов: материальных, человеческих и организационных [20]. Тем не менее, зачастую ЭКМО остается единственным способом помощи пациентам при COVID-19 с критической дыхательной недостаточностью (снижение индекса PaO_2/FiO_2 менее 80 в течение более 6 ч при протективных параметрах респираторной поддержки) [21, 22].

Ведение пациентов в центре ЭКМО сопровождается большим количеством клинических

трудностей: критическое состояние, повреждение легких крайне тяжелой степени в сочетании с недостаточностью других органов и систем, нарушения системы гемостаза, необходимость длительного пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, сопутствующая терапия (иммуносупрессивная, антимикробная). Пациентам центров ЭКМО становится неактуальным проведение противовирусной терапии — как вследствие отсутствия достаточных научных данных (пациенты с COVID-19, требующие проведения инвазивной ИВЛ и/или ЭКМО, исключаются из клинических исследований), так и вследствие длительности заболевания: обычно острый респираторный дистресс-синдром развивается спустя 7–8 дней после первых симптомов новой коронавирусной инфекции, и точка приложения для противовирусных препаратов отсутствует [23]. Основными методами лекарственной терапии COVID-19 во время ЭКМО остаются антикоагулянтная и иммуносупрессивная — системные глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты (блокаторы рецепторов ИЛ-6 и непосредственно ИЛ-6, блокатор ИЛ-1) [6, 22]. Вместе с тем, медикаментозное подавление иммунитета сопровождается также значительным повышением риска развития вторичных инфекционных осложнений — в первую очередь, бактериальных и грибковых [24, 25].

Для пациентов в критическом состоянии, длительно находящихся в ОРИТ, типичны патогены, характеризующиеся фенотипами XDR (extensively drug-resistant, устойчивость практически ко всем классам антибиотиков за исключением одного или двух); и PDR (pandrug-resistant bacteria, резистентность ко всем исследованным классам антимикробных препаратов) [26–28].

Цель исследования — изучение распространенности и этиологии вторичных инфекций, сопровождающихся выделением патогенов из крови, развившихся у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, требующих проведения ЭКМО.

Материал и методы

Провели одноцентровое ретроспективное неинтервенционное эпидемиологическое исследование, в которое включили 125 пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, проходивших лечение в Центре ЭКМО ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с апреля 2020 г. до декабря 2021 г., которым требовалось проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Средний возраст пациентов составил $48,7 \pm 10$ лет (от 18 до 72 лет), из них 91 (72,8%) были мужчины. 109 пациентам (87,2%) проводили

Таблица. Характеристики пациентов Центра ЭКМО в сравнении с Регистром EuroELSO (завершенные случаи по данным на 03.10.2022).

Показатели	Регистр	
	Центра ЭКМО ГБК №52	EuroELSO
Количество пациентов	125	6112
Средний возраст, лет	48,7±10 (18; 72)	51,6* (16; 84)
Мужчины, %	72,8	72,6
Женщины, %	27,2	27,4
Вариант подключения ЭКМО	109 (87,2%) — вено-венозный 12,8% — другие	92,5% — вено-венозный 7,5% — другие
Средняя продолжительность, сутки	18,5	26,3
Успешное отлучение (ECMO-weaning)	22 (17,6%)	3440 (56,3%)
Выписано из стационара	12 (9,8%)	3259 (53,3%)

Примечание. * — в данных регистра EuroELSO не представлены данные о стандартном отклонении возраста.

вено-венозную ЭКМО, 2 пациентам (1,6%) — вено-артериальную, 14 пациентам (11,2%) — другие варианты подключения системы ЭКМО (среди которых вено-вено-венозная, вено-артерио-венозная). Среднее время проведения ЭКМО составило 18,5 суток (от 1 до 141 сут).

Исходные характеристики пациентов были сходны с таковыми у пациентов европейского регистра ЭКМО, однако доля пациентов с ВВ ЭКМО была статистически значимо выше в когорте пациентов регистра EuroELSO (92,5% vs 87,2%, точный тест Фишера, $p=0,038$). Результаты — отлучение от ЭКМО (χ^2 test $p<0,001$) и выписка из стационара (χ^2 test $p<0,001$) — статистически значимо были лучше у пациентов в регистре EuroELSO (см. таблицу) [22]. В когорте пациентов Центра ЭКМО ГБК №52 успешное отлучение от ЭКМО провели у 22 пациентов (17,6%), выписали из стационара 12 пациентов (9,6%). Одним из факторов, негативно влияющих на отлучение от ЭКМО и госпитальную летальность, на наш взгляд, могли послужить вторичные инфекции, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Медикаментозную терапию проводили в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Все пациенты получили генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олоклизумаб); системные глюкокортикостероиды применялись у 79 пациентов (63,2%). Во время госпитализации заместительную почечную терапию проводили 103 (82,4%) пациентам.

Исследовали кровь на стерильность при клиническом подозрении на развитие инфекций, сопровождающихся бактериемией/фунгемией, по мнению лечащего врача или после рекомендации клинического фармаколога. Идентификацию возбудителей проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (Bruker), чувствительность к антибактериальным препаратам определяли автоматической системой Phoenix 100 (BD), детекцию генов бета-лактамаз — методом ПЦР в режиме реального времени с ис-

пользованием набора реагентов БакРезиста GLA или на анализаторе GeneXpert (Cepheid).

Методы статистического анализа данных.

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили. В исследование включили всех пациентов, получавших лечение в Центре за период исследования.

В качестве методов описательной статистики использовали среднее и стандартное отклонение. Данные анализировали с использованием пакета статистической программы «IBM SPSS STATISTICS V. 22».

Результаты

125 пациентам провели 700 исследований крови на стерильность. Бактериемию/фунгемию выявили в 250 случаях. По мере проведения ЭКМО значительно увеличивалась частота выявления положительной гемокультуры: от 18,4% (у 23 из 125 пациентов) в первые 48 часов от инициации процедуры, до 68,4% (у 39 из 57 пациентов) через 14 и более суток от момента начала ЭКМО (рис. 1).

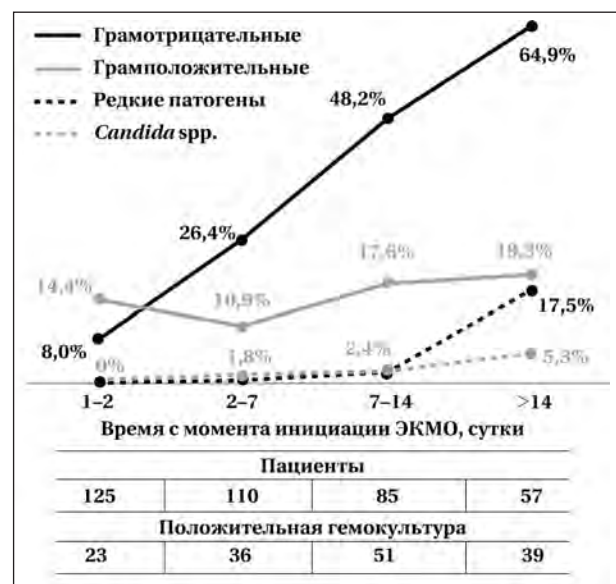


Рис. 1. Частота выделения патогенов из крови у пациентов во время проведения ЭКМО.

Отметили изменение структуры патогенов, выделенных из гемокультуры, в зависимости от сроков после инициации ЭКМО: в дебюте ведущими возбудителями выступали грамположительные патогены (в первую очередь, коагулазонегативные стафилококки), при длительности проведения ЭКМО более 7 сут наиболее распространенными являлись патогены, характерные для ОРПТ (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, характеризующиеся фенотипом XDR/PDR, ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*) и оппортунистические патогены (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, недифтерийные коринебактерии, *Burkholderia species* и другие).

Грамположительные возбудители. Доля грамположительных патогенов была максимальной в первые 48 ч от инициации ЭКМО: их выделили у 17 из 125 пациентов (13,6%) (рис. 1).

Структура возбудителей менялась с течением времени (рис. 2). Доминирующими патогенами выступали коагулазонегативные стафилококки (CoNS), в том числе резистентные к оксацилину: они составили 14 из 28 (50%) всех положительных гемокультур в первые 2 сут проведения ЭКМО. При увеличении продолжительности ЭКМО повышалась доля бактериемии, обусловленной *E. faecium*, в том числе резистентного к ванкомицину — от 6,5% (1 из 14) в первые 2 сут от начала ЭКМО до 12,8% (в 5 из 39 гемокультур) через 14 и более суток проведения ЭКМО. *S. aureus* у пациентов во время проведения ЭКМО не выделяли.

Грамотрицательные возбудители. Доля грамотрицательных патогенов возрастала при увеличении продолжительности ЭКМО: от 8,8% (у 11 из 125 пациентов) в течение первых 48 ч до 64,9% (у 37 из 57 пациентов) при проведении ЭКМО более 14 сут (рис. 3).

Самым частым патогеном выступала *K. pneumoniae*, в 100% она демонстрировала фенотип XDR, проявляя резистентность в том числе к карбапенемам, в 9 случаях — фенотип PDR. Частота бактериемии *K. pneumoniae* увеличивалась в процессе ЭКМО — с 4% (5 случаев у 125 пациентов) ко 2 суткам проведения процедуры до 37,6–41,2%, (у 32 из 85 и у 24 из 57 пациентов, получающих ЭКМО на протяжении 7–14 и более 14 сут, соответственно). Другие бактерии порядка *Enterobacterales* встречались реже, и выделялись преимущественно при продолжительной ЭКМО. У части пациентов из гемокультуры выделили *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*.

A. baumannii выделяли у пациентов уже с первых 48 ч от инициации ЭКМО, частота бактериемии нарастала с 5 случаев (4% всех пациентов) в ранние сроки до 8,8% (у 5 из 57 паци-

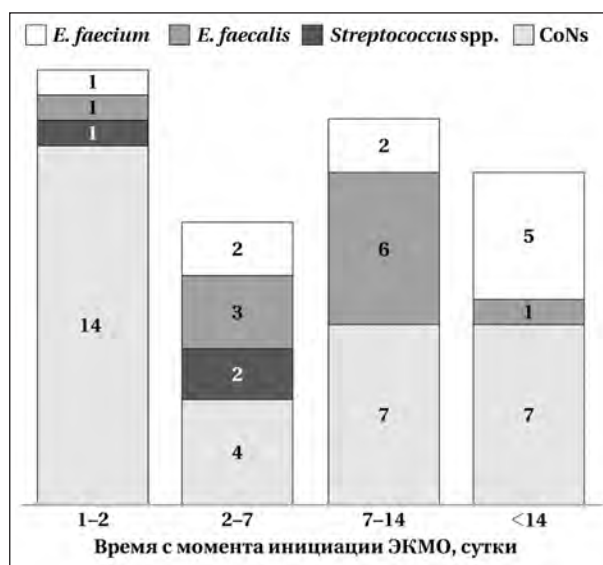


Рис. 2. Выделение грамположительных патогенов из гемокультуры при различной продолжительности проведения ЭКМО (абсолютное количество выделенных возбудителей).

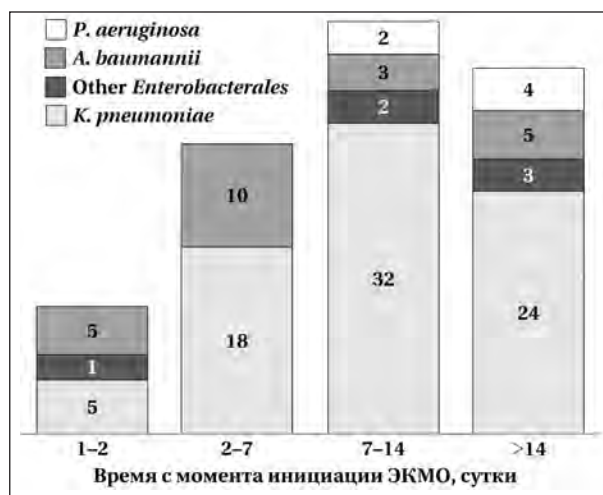


Рис. 3. Выделение грамотрицательных патогенов из культуры крови при различной длительности проведения ЭКМО (абсолютное количество выделенных возбудителей).

ентов) при большой продолжительности ЭКМО. Все выделенные штаммы характеризовались фенотипом XDR и сохраняли чувствительность только к полимиксидам.

Pseudomonas aeruginosa выделили из гемокультуры у 2 пациентов через 7 сут ЭКМО и 4 пациентов при продолжительности ЭКМО более 14 сут. Все выделенные штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к карбапенемам.

Детекцию генов резистентности провели у 17 пациентов (13,6% всех включенных в исследование). Выделенные бактерии характеризовались высоким разнообразием генов, кодирующих бета-лактамазы: *Enterobacterales* (в первую очередь, *K. pneumoniae*) имели гены бета-

лактамаз классов А (СТХ-М, ТЕМ и SHV; KPC), D (OXA-48-подобная) и В (NDM); *A. baumannii* — карбапенемазы класса D (OXA-23-, OXA-40-, OXA-51-подобные), *P. aeruginosa* — классов А и В (IMP, NDM и VIM). У одного пациента у *K. pneumoniae* с фенотипом панрезистентности не удалось верифицировать механизм резистентности (методом ПЦР не выявили гены, кодирующие наиболее распространенные бета-лактамазы классов А, В и D).

Инвазивные кандидозы. Инвазивный кандидоз с кандидемией верифицировали у 7 пациентов (5,6% всех включенных в исследование). Частота развития кандидемии повышалась при увеличении продолжительности ЭКМО: от 0% в момент инициации до 8,8% (у 5 из 57 пациентов) после 14 сут. Выделили различные представители грибов рода *Candida*: *C. albicans* — в 5 пробах, *C. auris* — в 3, *C. parapsilosis* — в 1 случае. У одного пациента с кандидемией *C. auris* возбудитель выделили трехкратно и санации кровотока достигнуть не удалось.

Инфекции, вызванные редкими оппортунистическими патогенами. При длительной ЭКМО в гемокультуре пациентов выделили большое количество патогенов, не являющихся типичными для ОРИТ: у 3 из 85 пациентов (3,5%) — спустя 7 суток проведения ЭКМО и у 8 из 57 (14%) — при продолжительности ЭКМО более 14 дней. Спектр патогенов был представлен грамотрицательными (*Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и *B. multivorans*, *Delftia acidovorans*, *Achromobacter xylosoxidans*) и грамположительными бактериями (*Corynebacterium striatum* и другие недифтерийные *Corynebacterium species*).

Обсуждение

Пациенты центров ЭКМО характеризуются комбинацией факторов риска вторичных инфекций, в том числе обусловленных экстремально резистентными грамположительными (оксациллин-резистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки), грамотрицательными (карбапенемрезистентные бактерии порядка *Enterobacterales* и неферментирующие грамотрицательные бактерии) и оппортунистическими патогенами (грибы, редкие возбудители). Часть факторов риска инфекций связано непосредственно с проведением ЭКМО (наличие канюль для проведения процедуры и невозможность их удаления при развитии инфекции кровотока; изменение фармакокинетики антимикробных препаратов, не позволяющих достичь адекватных концентраций в очаге инфекции), так и не связанных с ЭКМО (критическое состояние, продолжи-

тельное пребывание в ОРИТ, массивное повреждение легочной ткани, продленная ИВЛ, лейкопения, лимфоцитопения, вторичная гипогаммаглобулинемия, сопутствующая лекарственная терапия и межлекарственные взаимодействия, проведение заместительной почечной терапии, необходимость повторных трансфузий компонентов крови) [26, 29]. По данным эпидемиологических исследований, сам по себе вирус SARS-CoV-2 служит фактором риска развития некоторых вторичных инфекций у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, в первую очередь, микозов [30, 31].

Результаты исследования (успешное отлучение от ЭКМО, выписка из стационара) были хуже, чем представленные в европейском и общемировом регистре ЭКМО [22] при большей частоте вторичных инфекций, осложненных бактериемией, что, на наш взгляд, внесло значительный вклад в атрибутивную летальность пациентов.

Спектр выделенных грамотрицательных возбудителей соответствовал данным региональных и локальных микробиологических исследований, однако отметили раннее развитие тяжелых вторичных инфекций, осложненных бактериемией — на 2–5-е сут ЭКМО [32, 33]. Вероятно, это было обусловлено как исходной тяжестью состояния пациентов, так и комбинацией факторов риска инфекций у пациентов с критическим повреждением легких. При достаточно высокой частоте выделения Co-NS отметили низкую частоту бактериемии, обусловленной *Staphylococcus aureus* — и MSSA, и MRSA, хотя этот патоген выделили у 8 пациентов из других локусов (респираторные образцы, плевральная жидкость, моча).

Высокая частота применения полимиксинов как единственно эффективного средства антимикробной терапии инфекций, вызванных XDR-грамотрицательными патогенами, привела к селекции возбудителей, природно резистентных к колистину, и увеличению числа бактериемий, вызванных грамположительными бактериями, грибами, представителями порядка *Enterobacterales* (*Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*), неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Providencia stuartii*, *Burkholderia cepacia*).

На основании результатов исследования рекомендована смена схем периоперационной профилактики и эмпирической антимикробной терапии в первые 48 ч после инициации ЭКМО: спектр действия антимикробных препаратов должен охватывать грамположительные возбудители, в первую очередь, коагулазонегативные стафилококки, отдельно учитываются факторы риска MR-CoNS.

Для назначения эмпирической АМТ при большей длительности проведения ЭКМО учитываются микробиологический пейзаж отделения, в котором находится пациент, и препараты, которые он ранее получал. Доминирующими патогенами являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, резистентные к карбапенемам, продуцирующие широкий спектр бета-лактамаз классов А, D и В. В силу длительного стояния канюль ЭКМО и невозможности их удаления, назначенные препараты должны обладать активностью в отношении патогенов, обладающих высоким потенциалом формирования биопленок (например, *Burkholderia cepacia*, *Candida species*).

Предсказание патогена, вызвавшего «новый виток» инфекции, у пациента, которому проводится ЭКМО более 7 сут, получающего антимикробную терапию широкого и сверхширокого спектра, представляет сложную задачу. Отметим значительное увеличение числа как типичных возбудителей, характеризующихся экстремальной и панрезистентностью (например, у грамотрицательных бактерий с высокой частотой клинической и/или микробиологической резистентности к полимиксидам; высокую частоту инфекций, обусловленных ванкомицинрезистентным *E. faecium*). При длительной ЭКМО в гемокультуре выделили большое количество патогенов, не являющихся типичными для ОРПТ. У 17,5% пациентов спустя 14 сут после начала ЭКМО выделили редкие патогены, обладающие природной резистентностью к большинству антибиотиков (неферментирующие грамотрицательные бактерии, недифтерийные коринебактерии). Большинство из выделенных патогенов описаны как крайне редкие возбудители инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, для них характерна множественная лекарственная резистентность и способность вызывать нозокомиальные инфекции кровотока, дыхательных и мочевыводящих путей [34–36].

Увеличение числа инфекций, обусловленных *E. faecium*, особенно резистентных к ванкомицину (VRE), вероятно, было обусловлено сочетанием типичных факторов риска (в том числе назначения широкого спектра антибактериальных препаратов, направленных на грамотрицательные патогены) и высокой частотой эмпирического назначения перорального ванкомицина у пациентов с диарейным синдромом.

Увеличение частоты инвазивного кандидоза, вероятно, было связано с «накоплением» факторов риска оппортунистических инфекций: критическое состояние, продленная ИВЛ, длительное стояние инвазивных линий (канюли ЭКМО, центральные венозные, артериальные катетеры), проведение заместительной почечной терапии,

иммуносупрессия критического состояния в сочетании с медикаментозной иммуносупрессией, антибактериальная терапия, повторные трансфузии компонентов крови, длительная лимфоцитопения вследствие вирусной инфекции. Терапия инвазивного кандидоза у пациентов во время ЭКМО характеризуется ограниченным выбором антифунгальных средств. Это обусловлено как характеристикой пациентов (изменение фармакокинетики лекарственных препаратов вследствие критического состояния и наличия контура ЭКМО), так и характеристиками микроорганизма (большая частота non-*albicans* видов *Candida*, включая *C. auris*). Невозможность санации кровотока при кандидемии *C. auris* была обусловлена, вероятно, свойствами микроорганизма (высокая скорость формирования биопленок и его множественная резистентность к антифунгальным препаратам), а также невозможностью удаления канюль ЭКМО. Значительная вариабельность фармакокинетики в критическом состоянии, высокий риск нежелательных межлекарственных взаимодействий, невозможность удаления инвазивных линий (в первую очередь, канюль ЭКМО), спектр патогенов делают эхинокандины предпочтительной опцией противогрибковой терапии, а применение триазолов неэффективно как вследствие резистентности микромицетов, так и из-за неоптимальных параметров фармакокинетики.

Результаты исследования позволяют считать, что пациентам с COVID-19 крайне тяжелого течения неэффективно рутинное назначение многих групп антимикробных препаратов — таких как цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, флуконазол. Большинство выделенных патогенов нечувствительны к указанным классам антимикробных препаратов, а их назначение несет высокий риск селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов (концепция «параллельного ущерба»), а также сопровождается широким потенциалом лекарственной токсичности и межлекарственных взаимодействий [37, 38].

Ограничения исследования. Исследование носило ретроспективный несравнительный характер, не учитывало свойства разных штаммов вируса (обследовали пациентов во время «волн», обусловленных разновидностями SARS-CoV-2 от «альфа» В.1.1.7 до «дельта» В.1.617.2). Лишь у небольшой доли грамотрицательных бактерий провели детекцию механизмов резистентности.

Выделение из гемокультуры некоторых бактерий (коагулазонегативные стафилококки, редкие неферментирующие грамотрицательные бактерии — *Burkholderia* spp., *Delftia acidovorans* и др.) не рассматривали как контаминацию. Выделение патогенов из стерильного локуса

(кровь) у пациентов в критическом состоянии, с признаками системной воспалительной реакции всегда расценивали как клинически значимое. Эти данные подтверждали повторным выделением указанных редких и нетипичных патогенов из гемокультуры и/или других локусов, клинической эффективностью антимикробной терапии, направленной на выделенных возбудителей.

Частота инвазивного кандидоза была ниже, чем по данным других центров, что может быть обусловлено проблемами диагностики (клиническая невозможность ежедневного забора большого объема крови для микробиологического исследования; недоступность рутинного определения уровня маннана/антиманнанных антител в сыворотке крови).

Заключение

Пациенты с крайне тяжелым течением COVID-19, требующие проведения ЭКМО, характеризуются высоким риском развития вторичных инфекций. Частота инфекционных осложнений, в том числе сопровождающихся бактериемией/фунгемией, прогрессивно нарастает в процессе ЭКМО и достигает 68,4% при продолжительности

процедуры более 14 сут. В течение первых 48 ч ведущую роль играют коагулазонегативные стафилококки, в том числе резистентные к оксациллину. При увеличении продолжительности ЭКМО происходит увеличение частоты бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями с фенотипом экстремальной лекарственной резистентности и панрезистентности. При ЭКМО более 14 сут микробиологический пейзаж у пациентов становится чрезвычайно разнообразным, наибольшая частота инфекций обусловлена грамотрицательными бактериями, характеризующимися XDR- и PDR-фенотипом резистентности, ванкомицинрезистентными энтерококками, *Candida species* и редкими оппортунистическими патогенами.

Вследствие того, что спектр возбудителей вторичных инфекций у пациентов во время ЭКМО становится разнообразным и труднопредсказуемым, быстрая идентификация редких оппортунистических патогенов и их профиля чувствительности (MALDI-TOF MS, антигенные исследования, окраска специальными методами, ПЦР и пр.), целенаправленное назначение антимикробных препаратов приносят наибольшую пользу.

Литература

1. Wu F, Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., Song Z.-G., Hu Y. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3. PMID: 32015508.
2. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C., Modena Covid-19 Working Group. SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: cytometry and the new challenge for global health. *Cytometry A*. 2020; 97 (4): 340–343. DOI: 10.1002/cyto.a.24002. PMID: 32187834.
3. Zlojutro A., Rey D., Gardner L. A decision support framework to optimize border control policies for global outbreak mitigation. *Sci Rep*. 2019. 9 (1): 2216. DOI: 10.1038/s41598-019-38665-w. PMID: 30778107.
4. World Health Organization. 2021. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://covid19.who.int/>.
5. Van Goethem N., Chung P.Y.J., Meurisse M., Vandromme M., De Mot L., Brondeel R., Stouten V. et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 omicron variant compared with delta among hospitalized COVID-19 patients in Belgium during autumn and winter season 2021–2022. *Viruses*. 2022; 14 (6): 1297. DOI: 10.3390/v14061297. PMID: 35746768.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Москва. 2022. Версия 15 от 22.02.2022 г. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Temporary Guidelines. Moscow. 2022. Version 15 from 22.02.2022. (in Russ.)]. <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19-versiya-15-22.02.2022.pdf>.
7. De P., Chakraborty I., Karna B., Mazumder N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2021; 898: 173977. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173977. PMID: 33639193.
8. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Методические рекомендации. Под ред. академ. РАН Поддубной И.В. М.: Изд-во «Экон-Информ»; 2022: 140. ISBN 978-5-907427-70-9. [Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic. Guidelines. Ed. akad. RAS Poddubnaya I.V. M.: Publishing house «Ekon-Inform»; 2022: 140. ISBN 978-5-907427-70-9].
9. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 3: 196–206. [Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2019; 3: 196–206]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.3.196-206.
10. Yin X., Xu X., Li H., Jiang N., Wang J., Lu Z., Xiong N., Gong Y. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 59 (1): 106462. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106462. PMID: 34695565.
11. Schons M.J., Caliebe A., Spinner C.D., Classen A.Y., Pilgram L., Ruethrich M.M., Rupp J. et al.; LEOS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOS cohort. *Infection*. 2022; 50 (2): 423–436. DOI: 10.1007/s15010-021-01699-2. PMID: 34625912.
12. Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T., Katiyar C.P. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 42 (1): 84–88. DOI: 10.1017/ice.2020.368. PMID: 32703320.
13. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021. COVID-19: Clinical Care. World Health

- Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.
14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 15. *Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F., Sharif-Kashani B., Beigmohammadi M.T., Farrokhpour M., Sezavar et al.* Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325 (16): 1620–1630. DOI: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 3373429.
 16. *Moore L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., Holley A.B. et al.* Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with COVID-19. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158 (3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559. PMID: 32502594.
 17. *Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.L.* The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (3): e 13209. DOI: 10.1111/eci.13209. PMID: 32003000.
 18. *Zeitlinger M., Koch B.C.P., Bruggemann R., De Cock P., Felton T., Hites M., Le J. et al.* PK/PD of Anti-Infectives Study Group (EPASG) of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (ESCMID). Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of antiviral agents used to treat SARS-CoV-2 and their potential interaction with drugs and other supportive measures: a comprehensive review by the PK/PD of anti-infectives study group of the European Society of antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59 (10): 1195–1216. DOI: 10.1007/s40262-020-00924-9. PMID: 32725382.
 19. *Gerotziafas G.T., Catalano M., Colgan M.P., Pecsvarady Z., Wautrecht J.C., Fazeli B., Olinic D.-M. et al.; Scientific Reviewer Committee.* Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2020; 120 (12): 1597–1628. DOI: 10.1055/s-0040-1715798. PMID: 32920811.
 20. *MacLaren G., Fisher D., Brodie D.* Preparing for the most critically ill patients With COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1245–1246. DOI: 10.1001/jama.2020.2342. PMID: 32074258.
 21. *Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S., Iwashyna T.J., Slutsky A.S., Fan E., Bartlett R.H. et al.; Extracorporeal Life Support Organization.* Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)32008-0. PMID: 32987008.
 22. *Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M., Shekerdemian L., Raman L., Paden M.L., Agerstrand C. et al.; ELSO COVID-19 Working Group Members.* Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021; 67 (5): 485–495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422. PMID: 33657573.
 23. *Chavda V.P., Kapadia C., Soni S., Prajapati R., Chauhan S.C., Yallapu M.M., Apostolopoulos V.A.* global picture: therapeutic perspectives for COVID-19. *Immunotherapy*. 2022; 14 (5): 351–371. DOI: 10.2217/imt-2021-0168. PMID: 35187954.
 24. *Buetti N., Ruckly S., de Montmollin E., Reigner J., Terzi N., Cohen Y., Siami S. et al.* COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (2): 180–187. DOI: 10.1007/s00134-021-06346-w. PMID: 33506379.
 25. *Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G., Crea F. et al.* Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (10): e13319. DOI: 10.1111/eci.13319. PMID: 32535894.
 26. *Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др.* Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г). Методические рекомендации. Москва, 2022. [Beloborodov V.B., Goloshchapor O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant strains of microorganisms (update 2022). Guidelines. Moscow, 2022. (in Russ.)] <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/03/%D0%9C%D0%A0-%D0%90%D0%91%D0%A2.pdf>.
 27. *Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B., Istorico E. et al.* Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (6): ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978.
 28. *Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S. 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): 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. PMID: 21793988.
 29. *Yeo H.J., Kim Y.S., Kim D.; ELSO Registry Committee, Cho W.H.* Risk factors for complete recovery of adults after weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: an analysis from adult patients in the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Intensive Care*. 2020; 8: 64. DOI: 10.1186/s40560-020-00480-1. PMID: 32839669.
 30. *Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., Klimko N. et al., European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada.* Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (6): e149–e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1. PMID: 33333012.
 31. *Баранова И. Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпиценко С.А., Попова М.О., Курусь А.А., Портнов Г.В. и соавт.* Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. *КМАХ*. 2021. 23 (4): 347–358. [Baranova I.B., Yaremenko A.I., Zubareva A.A., Karpischenko S.A., Popova M.O., Kurus A.A., Portnov G.V. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. *CMAC/ Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/ Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2021. 23 (4): 347–358. (in Russ.)]. DOI: 10.36488/cmacc.2021.4.347-358. <https://cmacc-journal.ru/publication/2021/4/cmacc-2021-t23-n4-p347/cmacc-2021-t23-n4-p347.pdf>.
 32. *Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.* AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 84–90. [Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/ Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrob-*

- naya Terapiya. 2017; 19 (2): 84–90. (in Russ.)). <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmasc-2017-t19-n2-p084/cmasc-2017-t19-n2-p084.pdf>.
33. Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А., Яковлев С.В., Андреев С.С., Илюхина Н.Н., Прокофьев А.Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021; 66 (3–4): 27–34. [Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., Yakovlev S.V., Andreev S.S., Ilyukhina N.N., Prokofiev A.B. Study of cases of bacteremia with gram-negative pathogens with multiple and extreme antibiotic resistance in real clinical practice. *Antibiotics and Chemotherapy/Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021; 66 (3–4): 27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.
 34. Kalt E, Schulthess B, Sidler F, Herren S, Fucentese S.F, Zingg P.O., Berli M. et al. *Corynebacterium* species rarely cause orthopedic infections. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (12): e01200-18. DOI: 10.1128/JCM.01200-18. PMID: 30305384.
 35. Silva-Santana G, Silva C.M.F, Olivella J.G.B., Silva I.E, Fernandes L.M.O., Sued-Karam B.R., Santos C.S. et al. Worldwide survey of *Corynebacterium striatum* increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976–2020. *Arch Microbiol*. 2021; 203 (5): 1863–1880. DOI: 10.1007/s00203-021-02246-1. PMID: 33625540.
 36. Bilgin H., Sarmis A., Tigen E., Soyletir G., Mulazimoglu L. *Delftia acidovorans*: a rare pathogen in immunocompetent and immunocompromised patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26 (5): 277–279. DOI: 10.1155/2015/973284. PMID: 26600818.
 37. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 284–294. [Kozlov R.S. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/ Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2010; 12 (4): 284–294. (in Russ.)]. <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/cmasc-2010-t12-n4-p284/cmasc-2010-t12-n4-p284.pdf>.
 38. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 4: S341-5. DOI: 10.1086/382690. PMID: 15127367.

Поступила 25.09.2022

Принята в печать 06.02.2023