

К. Ю. Литвин¹, О. О. Білоконь¹, О. Л. Чемерис²

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СКЛАДУ МОКРОТИННЯ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ-19 І ПНЕВМОНІЄЮ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

¹Дніпровський державний медичний університет, ²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4, філія «Інфекційні хвороби»» Дніпровської міської ради

Відомості про бактерійні ускладнення при коронавірусній хворобі досі залишаються обмеженими, але достеменно відомо, що при всіх респіраторних вірусних інфекціях мікробне ко-інфікування та нераціональна антибактерійна терапія значно погіршують прогноз захворювання, особливо у літніх пацієнтів.

Пацієнти і методи. Було досліджено мікрофлору мокротиння 93 дорослих хворих, госпіталізованих до КНП «Міська клінічна лікарня № 4, філія «Інфекційні хвороби»» ДМР із клінічним діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (PHK SARS-CoV-2+), перебіг якої ускладнився пневмонією, віком від 29 до 85 років. Жінок було 50 (53,8 %), чоловіків – 43 (46,2 %). Враховуючи тенденцію до тяжчого ступеня хвороби в осіб старше 60 років, дослідження було здійснено як у загальній групі, так і окремо серед молодших осіб (I група – 45 пацієнтів) та старших за 60 років (II група – 48 пацієнтів). Середній вік (Me) хворих I групи становив 51 (41-55) років, II групи – 68 (64-72) років. Жінок було значно більше серед пацієнтів II групи – 33 (68,8 %) проти 17 (37,8 %) в I групі ($p=0,003$); проте чоловіки значно переважали серед пацієнтів II групи – 28 (62,2 %) проти 15 (31,2 %) в I групі ($p=0,003$).

Результати. Було виявлено, що домінуючою мікрофлорою респіраторного тракту у пацієнтів із COVID-19 та пневмонією є мікотична інфекція. Серед вторинної мікотичної флори у хворих із коронавірусною хворобою-19 респіраторного тракту основною є гриби роду *Candida spp.*, проте виділення пліснявих грибів *Aspergillus spp.* спостерігається тільки у пацієнтів старших за 60-річний вік. Щодо вторинної бактерійної флори, виділеної з респіраторного тракту хворих на COVID-19, превалювала стрептококова інфекція, однак такі збудники як *P. aeruginosa*, *E. coli* та *E. faecium* виділялись тільки з мокротиння пацієнтів старших за 60 років. Переважна кількість мікроорганізмів, виділених з мокротиння у хворих з COVID-19, є резистентними до більшості груп антибіотиків та антимікотиків.

Ключові слова: коронавірусна хвороба-19, мікрофлора мокротиння, респіраторний тракт, пневмонія, резистентність до антимікробних препаратів, вікові особливості.

Пандемія, спричинена новим штамом коронавірусу COVID-19 (SARS-CoV-2), яка розпочалась у грудні 2019 р. та триває вже кілька років, стала проблемою світового масштабу, призвівши до значних людських, а також економічних втрат.

Головною причиною госпіталізації, надання інтенсивної терапії та загибелі хворих на COVID-19, стали тяжкі ураження легень, які потребували ШВЛ (5-15 %) [1, 2]. Перебування у відділеннях інтенсивної терапії збільшило ризик респіраторних бактерійних ускладнень, що суттєво вплинуло на виживання пацієнтів із COVID-19 [3].

Дослідження, які здійснювались до початку пандемії COVID-19, показали, що захворювання дихальних шляхів, спричинені вірусними збудниками, такими як грип А та В, респіраторно-синцитійний вірус, риновірус, коронавіруси людини, вірус парагрипу та аденовірус, можуть ініціювати розвиток вторинної бактерійної пневмонії при госпіталізації, особливо у випадках, які потребують ШВЛ [4].

Доведено, що пошкодження війчастих клітин унаслідок патогенної дії вірусів, зокрема респіраторно-синцитійного вірусу, призводить до погіршення стану мукоциліарного кліренсу, посилення адгезії бактерій до муцинів і посилення колонізації бактерій у дихальних шляхах [5]. Експериментально було показано, що стимулювання інтерферонів I типу вірусом грипу призводить до зниження вироблення хемокіну CCL2, призводячи до порушення рекрутингу макрофагів і, таким чином, сприяючи колонізації пневмококів у мишей [6]. Також припускається, що при грипі, у разі бактерійного коінфікування *S. aureus*, підвищуються титри як бактерій, так і вірусів [7] і не виключено, що це може відбуватись у разі бактерійних ускладнень інших вірусних інфекцій.

G. Zahariadis et al. [8], ґрунтуючись на результатах серологічних досліджень пацієнтів, які перенесли ГРВІ, виявили випадки гострої або нещодавньої інфекції *Klebsiella pneumoniae* (30 %) та *Mycoplasma pneumoniae* (9 %). Домінуючим бактерійним патогеном, пов'язаним із пандеміями 1918 та 1968 р. був *Streptococcus pneumoniae*, а *Staphylococcus aureus* став причиною близько половини смертей, пов'язаних із бактерійними ускладненнями у 1957 р. В період пандемії грипу (А Н1N1 2009) в 2009 р. більшість смертей людей віком від 65 років були обумовлені ко-інфікуванням *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* та іншими грамнегативними бактеріями [9].

Повідомляється про вторинну бактерійну інфекцію під час пандемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) 2002 р. і близькосхідного респіраторного синдрому 2012 р. (MERS) [10, 11]. Обидва захворювання були спричинені коронавірусами – SARS-CoV та MERS-CoV, відповідно. Доведено, що велика кількість (близько 18 %) вторинної бактерійної контамінації при MERS-CoV значною мірою обумовила високу летальність [12].

Дані про вторинні респіраторні інфекції при хворобі, спричиненій новим коронавірусом SARS-CoV-2, є досить обмеженими через те, що захворювання виникло відносно недавно. Звіти демонструють, що, як і при інших вірусних інфекціях, при COVID-19 мікробне ко-інфікування негативно впливає на виживання пацієнтів [13].

У м. Вухань (КНР) на початку пандемії вторинні інфекції спостерігали приблизно у 15 % хворих на COVID-19 [14], з них більше 31 % – пацієнти, які потребували ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), були ізольовані такі бактерійні патогени, як *Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia spp.*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*.

Автори одного з досліджень вказують на розвиток у більш ніж 3 % хворих відділень інтенсивної терапії суперінфекції зі стійкими до антибіотиків штамми *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* або *A. baumannii* та бактеріємію [15, 16].

Визначено, що при COVID-19 бактерійна інфекція, спричинена *S. pneumoniae*, реєструється рідше, ніж при грипі. У той же час, за даними N. Shafran et al. (2021), пацієнти з COVID-19 можуть мати у 1,5 рази вищі загальні показники вторинних бактерійних інфекцій, ніж хворі на грип. Доведений триваліший час від госпіталізації до виявлення бактерій та більший ризик інфікування грамположитивними бактеріями після 48 год від ушпиталення при COVID-19 порівняно з хворими на грип [17].

Серед мікроорганізмів, які найчастіше є причиною внутрішньолікарняної контамінації у хворих на COVID-19,

виділяють *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* [18].

Різноманіття бактерійно-вірусних взаємодій, особливо зі стійкими до антибіотиків бактеріями викликає необхідність своєчасного їх розпізнавання та контролю і потребує нової стратегії боротьби з ко-інфекцією [19].

Важливим моментом цієї стратегії є встановлення частоти набутої резистентності, яка може змінюватися залежно від географічного розташування регіону. Саме тому локальне визначення спектру мікрофлори та її чутливості до антимікробних засобів має сприяти ефективному лікуванню вторинних мікробних ускладнень.

Мета роботи – встановити особливості спектру мікрофлори респіраторного тракту в госпіталізованих хворих на COVID-19, ускладненої розвитком вторинно-бактерійної пневмонії, залежно від вікового аспекту; з'ясувати особливості мікробного пейзажу отриманих культур та їх чутливості до антимікробних засобів залежно від віку та ступеня тяжкості хвороби.

Пацієнти і методи

Досліджували мікрофлору мокротиння 93 дорослих хворих, госпіталізованих до КНП «Міська клінічна лікарня № 4, філія «Інфекційні хвороби»» ДМП з клінічним діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (РНК SARS-CoV-2+), перебіг якої ускладнився пневмонією, віком від 29 до 85 років, середній вік (Me) склав 61 (51-68) рік. Жінок було 50 (53,8 %), чоловіків – 43 (46,2 %).

Враховуючи тенденцію до тяжкого перебігу хвороби в осіб старше 60 років, дослідження було виконано як у загальній групі, так і окремо серед осіб молодших (I група – 45 пацієнтів) та старших за 60 років (II група – 48 пацієнтів). Середній вік (Me) хворих I групи становив 51 (41- 55) рік, II групи – 68 (64-72) років. Жінок було значно більше серед пацієнтів II групи – 33 (68,8 %) проти 17 (37,8 %) в I групі ($p=0,003$); проте чоловіки значно переважали серед пацієнтів II групи – 28 (62,2 %) проти 15 (31,2 %) в I групі ($p=0,003$).

Діагноз коронавірусної хвороби було підтверджено виявленням РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальному матеріалі за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

За результатами рентгенологічного обстеження або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини в усіх пацієнтів було діагностовано пневмонію.

Більшість осіб – 82 (88,2 %) ще на амбулаторному етапі отримувала антибактерійну терапію. Серед призначень превалювали: макроліди, бета-лактами (пеніциліни), цефалоспорини, фторхінолони, оксазолідини.

Бактеріологічний аналіз мокротиння здійснювали на 9-19-ту добу хвороби від початку недуги з використанням середовищ кров'яного агару, стрептокок-агару, жовтково-

сольового агару (ЖСА), середовища Левіна, м'ясопептонного агару (МПА), середовища Мюлера-Хінтона, для культивування грибів використовували середовище Сабуро. Визначення антибіотикочутливості здійснювали стандартним диско-дифузійним методом (ТОВ «Фармактив», Україна; ТОВ «Аспект», Україна; «Himedia», Республіка Індія).

Забір мокротиння для дослідження здійснювали за стандартною методикою. Перед забором мокротиння хворий чистив зуби, потім ретельно прополіскував ротоглотку перекип'яченою водою. Порцію мокротиння, виділену при відкашлюванні, збирали в стерильний контейнер, після чого замочували стерильний тампон в БМ на 10-15 с та поміщали в пробірку із середовищем до максимального просякання тампону. Транспортування в бактеріологічний відділ лабораторії клініки в пробірці здійснювали протягом 1 год. Інокуляція матеріалу на живильні середовища здійснювали методом секторальних посівів (метод Голда).

Патогенами високого рівня пріоритетності (I ступінь) вважались: *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Патогенами середнього рівня пріоритетності вважали ентеробактерії, *Candida albicans* та *Branhamella catarrhalis*.

Патогенами низького рівня пріоритетності вважали всі інші мікроорганізми, такі як *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

II ступінь росту (невелика кількість) – до 20 колоній (10^3 КУО/тампон/мл); III ступінь росту (помірна кількість) – більше 21, але менше 100 колоній (10^4 КУО/тампон/мл); IV ступінь росту (велика кількість) – більше 100 колоній ($>10^5$ КУО/тампон/мл).

I і II ступені росту розглядали як контамінацію матеріалу нормальною мікрофлорою або носійство, а III і IV – розцінювались на користь етіологічного значення виділеного мікроорганізму.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA). Кількісні дані представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (IQR: 25-75 перцентилі). Для порівняння середніх величин у різних групах використовували критерій Манна-Уїтні (U), для відносних величин – критерій Пірсона (χ^2) без поправки на безперервність. За критичний рівень статистичної значимості результатів порівняння прийнято $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Кількість позитивних результатів культурального дослідження мікробної флори склала 87 (93,5 %) з 93 зразків мокротиння пацієнтів із підозрою на вторинну бактерійну пневмонію. Спектр виділеної мікрофлори представлений в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, наявність бактерійної мікрофлори було виявлено у 28 (30,1 %) пацієнтів, мікотичної – в 47 (50,5 %). Асоціації бактерійної та мікотичної інфекції було виявлено в 12 (12,9 %) випадках.

Інфікування *Klebsiella pneumoniae* ускладнювало перебіг коронавірусної хвороби у 7 (7,5 %) пацієнтів із тенденцією до частішого виявлення у хворих молодшого віку (I групи) – 5 (11,1 %) проти 2 (4,2 %) випадків у пацієнтів II групи ($p=0,205$). Проте такий збудник, як *Pseudomonas aeruginosa*, був тільки у мокротинні людей старшого віку – 4 (100,0 %) випадки ($p=0,048$), що є закономірним із погляду на найтяжчий ступінь коронавірусної інфекції у цих пацієнтів, які потребували використання інвазивної респіраторної підтримки. Також тільки у пацієнтів старшого віку (II група) було виділено з мокротиння кишкову паличку (*E. coli*) та ентерокок (*E. faecium*) ($p=0,048$). Стафілококова інфекція була верифікована у 5 (5,4 %) пацієнтів без суттєвої різниці у частоті між віковими групами ($p=0,593$). Асоціація бактерій спостерігалась у 3 (3,2 %) пацієнтів (1 випадок в I і 2 випадки у II групі).

Як видно з таблиці 1, частішою, ніж бактерійна, у хворих на COVID-19 виявилась мікотична флора, яка була виділена з мокротиння 47 (50,5 %) осіб та представлена грибами роду *Candida spp.* – 41 (44,1 %) випадків та пліснявими грибами – 6 (6,5 %) випадків. Причому дещо частіше культуральне дослідження виявлялось позитивним серед хворих старше 60 років (II група) – 27 (56,3 %) проти 20 (44,4 %) випадків серед пацієнтів молодшого віку (I група) ($p=0,255$), що свідчить про фізіологічне пригнічення імунної системи у зазначеній віковій категорії, а в обох групах ще пов'язане з імунною дисфункцією внаслідок тривалого використання кортикостероїдів та антибіотиків. Якщо при порівнянні результатів дослідження у двох вікових групах гриби роду *Candida spp.* виявляли практично з однаковою частотою (44,4 і 43,8 %), то плісняві гриби, серед яких найбільше клінічне значення надають роду *Aspergillus*, в нашому дослідженні були виявлені тільки у хворих старших за 60 років – 6 (12,5 %) випадків при $p=0,014$ між групами.

Ко-інфікування грибами та бактеріями було виявлено у 12 (12,9 %) пацієнтів з однаковою частотою в обох вікових групах – по 6 випадків ($p=0,905$) (табл. 1).

Якщо порівнювати наші результати з даними інших робіт, то вони розрізняються залежно від вибірки груп, серед яких здійснювали дослідження (досліджували всіх госпіталізованих пацієнтів або тільки тих, хто мав ознаки вторинної інфекції, пацієнтів з різною тяжкістю недуги, локалізацією вогнища вторинної інфекції, регіону та тривалості спостереження). Різні автори наводять дані, в яких частота вторинних ускладнень, асоційованих

Таблиця 1

Спектр мікрофлори, виявленої в мокротинні хворих на COVID-19, залежно від вікової групи

Збудник	Частота, n (%)			Відмінність між групами, (p)
	Всі хворі (n=93)	I група (n=45)	II група (n=48)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8 (8,6)	5 (11,1)	3 (6,3)	0,403
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,33
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,299
Стрептококова інфекція	10 (10,8)	6 (13,3)	4 (8,3)	0,437
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (4,3)	3 (6,7)	1 (2,1)	0,276
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,33
Стафілококова інфекція	5 (5,4)	3 (6,7)	2 (4,2)	0,593
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (7,5)	5 (11,1)	2 (4,2)	0,205
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,299
<i>P. aeruginosa</i>	4 (4,3)	0 (0,0)	4 (8,3)	0,048
<i>E. coli</i>	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,2)	0,166
<i>E. faecium</i>	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,2)	0,166
<i>E. coli, E. faecium</i>	4 (4,3)	0 (0,0)	4 (8,3)	0,048
Бактерійна інфекція	28 (30,1)	14 (31,1)	14 (29,2)	0,838
Асоціації бактерій	3 (3,2)	1 (2,2)	2 (4,2)	0,596
<i>Candida spp.</i>	41 (44,1)	20 (44,4)	21 (43,8)	0,946
Плісняві гриби	6 (6,5)	0 (0,0)	6 (12,5)	0,014
Мікотична флора	47 (50,5)	20 (44,4)	27 (56,3)	0,255
Асоціації бактерій та грибів	12 (12,9)	6 (13,3)	6 (12,5)	0,905

з COVID-19, коливається від 0,6 до 45,0 %, а серед пацієнтів, які померли внаслідок захворювання, ця кількість перевищує 50 % [20].

Аналіз загальної чутливості та резистентності мікрофлори мокротиння (табл. 2) показав превалювання резистентності до значного спектру антибіотиків. Так, кількість випадків резистентності до цефалоспоринов III та IV поколінь була у 1,5-2 рази вищою, ніж чутливості та проміжної чутливості, що можна пояснити частим і тривалим призначенням цих препаратів на всіх етапах надання медичної допомоги. Це підтверджує виявлена нами висока чутливість до хлорамфеніколу – одного з перших антибіотиків, використання якого в лікарській практиці вже багато років є дуже обмеженим.

Отже, кількість випадків резистентності до цефалоспоринов III та IV поколінь була у 1,5-2 рази вищою, ніж чутливість та проміжна чутливість, що можна пояснити частим і тривалим призначенням цих препаратів на всіх етапах надання медичної допомоги.

Зберігання чутливості у більшості зразків визначено до лінкозамідів та глікопептидів (відповідно 93,3 та 85,7 %), що сьогодні дозволяє їх використовувати як емпіричну терапію тільки у складних випадках нозокоміальної інфекції. Проте слід постійно моніторувати чутливість до цих препаратів через ймовірність розвитку резистентності.

Аналіз чутливості грибкових ізолятів до антимікотиків (табл. 3) показав ще гірші результати. Так, *Candida spp.*, яка превалювала в культуральному дослідженні серед мікотичних інфекцій, виявилась резистентною до всіх антимікотиків (від 18,9 до 71,0 %). Причому ті антимікотичні засоби, які вважались «резервними» для лікування кандидозу, зокрема, амфотерицин В та ітраконазол, в значній кількості випадків (відповідно 37,5 та 61,6 %) можуть бути неефективними для лікування зазначеної патології.

У 3 із 47 випадків (6,4 %) визначена мультирезистентність до всіх згаданих антимікотиків. Отримані дані збігаються з результатами, які наводить ВООЗ про

Таблиця 2

Визначення чутливості до антибіотиків (*in vitro*) бактерій, виділених із мокротиння хворих на коронавірусну хворобу-19

Антибіотик	Чутливість, n (%)	Проміжна чутливість, n (%)	Резистентність, n (%)
Цефалоспорины III покоління (n=13)	2 (15,4)	3 (23,1)	8 (61,5)
Пеніциліни (бета-лактами) (n=19)	4 (21,1)	-	15 (78,9)
Цефалоспорины IV покоління (n=9)	-	3 (33,3)	6 (66,7)
Карбапенеми (n=11)	2 (18,2)	3 (27,3)	6 (54,5)
Аміноглікозиди: гентаміцин (n=10)	5 (50,0)	-	5 (50,0)
Аміноглікозиди: амікацин (n=5)	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Аміноглікозиди: тобраміцин (n=4)	-	3 (75,0)	1 (25,0)
Фторхінолони (n=27)	8 (29,6)	5 (18,5)	14 (51,9)
Тетрацикліни (n=6)	4 (66,7)	-	2 (33,3)
Макроліди (n=12)	6 (50,0)	-	6 (50,0)
Лінкозаміди (n=15)	14 (93,3)	-	1 (6,7)
Глікопептиди (n=7)	6 (85,7)	-	1 (14,3)
Хлорамфенікол (n=10)	9 (90,0)	-	1 (10,0)
Цефалоспорины III покоління з інгібітором бета-лактамаз (n=7)	2 (28,6)	-	5 (71,4)
Оксазолідинони (лінезолід) (n=5)	6 (100,0)	-	-

Таблиця 3

Визначення чутливості до антимікотиків (*in vitro*) грибів роду *Candida*, виділених із мокротиння хворих на коронавірусну хворобу-19

Антимікотик	Чутливість, n (%)	Проміжна чутливість, n (%)	Резистентність, n (%)
Амфотерицин В (n=40)	25 (62,5)	-	15 (37,5)
Ністатин (n=37)	30 (81,1)	-	7 (18,9)
Флуконазол (n=31)	7 (22,6)	2 (6,4)	22 (71,0)
Ітраконазол (n=39)	13 (33,3)	2 (5,1)	24 (61,6)
Клотримазол (n=33)	18 (54,5)	-	15 (45,5)

поширеність медикаментозностійких грибкових інфекцій, яка часом зростає, посилюючи складну ситуацію з їх лікуванням. Дані цих досліджень також свідчать про широке поширення медикаментозностійких форм відносно грибкових інфекцій роду *Candida* [21].

Висновки

1. Домінуючою мікрофлорою респіраторного тракту у пацієнтів з COVID-19 та пневмонією є мікотична інфекція, серед якої превальювали гриби роду *Candida*.

2. Виділення пліснявих грибів *Aspergillus spp.* та таких високовірulentних бактерійних збудників, як

P. aeruginosa, *E. coli* та *E. faecium* тільки у пацієнтів старших за 60 років, відповідає тяжкому та найтяжчому ступеню хвороби у цих осіб, що потребує інвазивної респіраторної підтримки.

3. Більшість мікроорганізмів, виділених з мокротиння хворих на COVID-19, виявилась резистентною *in vitro* до більшості груп антибіотиків та антимікотиків. Застосування антибактерійних і протигрибкових засобів повинно відповідати даним локального мікробіологічного моніторингу з визначенням резистентності.

Література

- Zu, Z. Y., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*, 296(2), E15-E25. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
- Möhlenkamp, S., & Thiele, H. (2020). Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*, 45(4), 329-331. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04923-1>
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medical International Health*, 25 (3), 278-280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- Falsey, A. R., Becker, K. L., Swinburne, A. J., Nysten, E. S., Formica, M. A., Hennessey, P. A., ... & Walsh, E. E. (2013). Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *The Journal of infectious diseases*, 208(3), 432-441. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit190>
- Wilson, R., Dowling, R. B., & Jackson, A. D. (1996). The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *European Respiratory Journal*, 9(7), 1523-1530. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09071523>
- Nakamura, S., Davis, K. M., & Weiser, J. N. (2011). Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121(9). <https://doi.org/10.1172/JCI57762>
- Bakaletz, L. O. (2017). Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current opinion in microbiology*, 35, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
- Zahariadis, G., Gooley, T. A., Ryall, P., Hutchinson, C., Latchford, M. I., Fearon, M. A., ... & Mederski, B. (2006). Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Canadian respiratory journal*, 13(1), 17-22. <https://doi.org/10.1155/2006/862797>
- Rynda-Apple, A., Robinson, K. M., & Alcorn, J. F. (2015). Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infection and immunity*, 83(10), 3764-3770. <https://doi.org/10.1128/IAI.00298-15>
- Morris, D. E., Cleary, D. W., & Clarke, S. C. (2017). Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Frontiers in microbiology*, 8, 1041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>
- Wilder-Smith, A., Teleman, M. D., Heng, B. H., Earnest, A., Ling, A. E., & Leo, Y. S. (2005). Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerging infectious diseases*, 11(7), 1142. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041165>
- Memish, Z. A., Perlman, S., Van Kerkhove, M. D., & Zumla, A. (2020). Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond. Engl.*, 395, 1063-1077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
- Fu, Y., Yang, Q., Xu, M., Kong, H., Chen, H., Fu, Y., ... & Zhou, J. (2020, June). Secondary bacterial infections in critical ill patients with coronavirus disease 2019. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 6, p. ofaa220). US: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa220>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Bengochea, J. A., & Bamford, C. G. (2020). SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO Molecular Medicine*, 12(7), e12560. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>
- Abu-Rub, L. I., Abdelrahman, H. A., Johar, A. R. A., Alhussain, H. A., Hadi, H. A., & Eltai, N. O. (2021). Antibiotics prescribing in intensive care settings during the COVID-19 era: a systematic review. *Antibiotics*, 10(8), 935. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080935>
- Shafran, N., Shafran, I., Ben-Zvi, H., Sofer, S., Sheena, L., Krause, I., ... & Sklan, E. H. (2021). Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Scientific Reports*, 11(1), 12703. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92220-0>
- Agaba, P., Tumukunde, J., Tindimwebwa, J. V. B., & Kwizera, A. (2017). Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: a cross sectional study. *BMC Research Notes*, 10, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2695-5>
- Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- Chong, W. H., Saha, B. K., Ramani, A., & Chopra, A. (2021). State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*, 49, 591-605. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>
- Loh, J. T., & Lam, K. P. (2023). Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 196, 114775. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114775>

PECULIARITIES OF THE MICROBIAL COMPOSITION OF SPUTUM IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE-19 AND PNEUMONIA IN THE AGE ASPECT

K. Yu. Lytvyn¹, O. O. Bilokon¹, O. L. Chemerys²

¹Dnipro State Medical University, ²Communal Non-commercial Enterprise "City Clinical Hospital No. 4, branch "Infectious Diseases"

SUMMARY. Data on bacterial complications in coronavirus disease are currently limited, but it is known for sure that in all respiratory viral infections, microbial co-infection and irrational antibacterial therapy significantly worsen the prognosis of the disease, especially in elderly patients.

Patients and methods. The microflora of the sputum of 93 adult patients hospitalized at the CNP "City Clinical Hospital No. 4, branch "Infectious Diseases" with a clinical diagnosis of coronavirus disease-19 (RNA

SARS-CoV-2+), the course of which was complicated by pneumonia, aged from 29 to 85 years old, the average age (Me) was: 61 (51–68) years. Taking into account the tendency for a more severe course of the disease in people over 60 years old, the study was conducted both in the general group and separately among people younger (group I – 45 patients) and people older than 60 years (group II – 48 patients). The average age (Me) of patients of the group I was 51 (41–55) years, of the II group – 68 (64–72) years. There were significantly more women among patients in group II – 33 (68.8 %) versus 17 (37.8 %) in group I ($p=0.003$); however, men significantly predominated among patients in group II – 28 (62.2 %) versus 15 (31.2 %) in group I ($p=0.003$).

Results. According to the results of the study, it was found that the dominant microflora of the respiratory tract in patients with COVID-19 and pneumonia is a fungal infection. Among the secondary fungal flora in patients with coronavirus disease-19 of the respiratory tract, the main ones are fungi of the genus *Candida* spp., however, the release of mold fungi *Aspergillus* spp. observed exclusively in patients older than 60 years of age. Regarding the secondary bacterial flora isolated from the respiratory tract of patients with COVID-19, streptococcal flora prevailed, however, pathogens such as *P. aeruginosa*, *E. coli* and *E. faecium* were isolated exclusively from the sputum of patients older than 60 years. The majority of microorganisms isolated from the sputum of patients with COVID-19 are resistant to most groups of antibiotics and antifungal drugs.

Key words: COVID-19; sputum microflora; respiratory tract; pneumonia; resistance to antimicrobial drugs; age characteristics.

Відомості про авторів:

Литвин Катерина Юріївна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: k-lytvyn@ukr.net

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>

Білоконь Олександр Олександрович – асистент, аспірант кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: belokonalex1988@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2890-5675>

Чемерис Ольга Леонідівна – лікарка-бактеріолог, КНП «Міська клінічна лікарня № 4, філія «Інфекційні хвороби»» Дніпровської міської ради.

Information about the authors:

Lytvyn K. Yu. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: k-lytvyn@ukr.net

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>

Bilokon O. O. – assistant, graduate student of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: belokonalex1988@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2890-5675>

Chemerys O. L. – bacteriologist, Communal Non-commercial Enterprise “City Clinical Hospital No. 4, branch “Infectious Diseases””.

Конфлікт інтересів: немає

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 14.01.2024 р.