

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.3.117>

Е. И. Саливончик¹, Э. А. Доценко², Д. П. Саливончик³,
Н. В. Ярец¹, А. С. Савенкова⁴, М. В. Шолкова²

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ГЛОТКИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Медицинская служба ДФУГ МВД по Гомельской области,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,²
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,³
Гомельский областной центр профилактической дезинфекции⁴

Введение. Микробный пейзаж глотки и его изменения в период пандемии COVID-19 имеет большое прикладное и научное значение.

Цель. Определить микробный пейзаж у пациентов фарингитами в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и динамику антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов в сравнении с «доковидным» периодом.

Материалы и методы. Проведен анализ 403 образцов отделяемого из глотки у пациентов, обратившихся к врачу-оториноларингологу с фарингитом. Основную группу составили 308 проб пациентов в период пандемии COVID-19 (2020–2022 г.). Группу сравнения составили 95 проб, забранных в 2019 году.

Результаты. У пациентов с фарингитом в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным» периодом выявлены особенности микробного пейзажа глотки: частота встречаемости грамположительной флоры, преимущественно *S. aureus*, уменьшилась в 2 раза, что обратно пропорционально росту грибковой инфекции, вызванной *Candida spp*, $p < 0,05$. Получен незначительный подъем частоты встречаемости *Kl. pneumoniae* до 18 % в 2020 году. Выделение *Enterococcus spp.*, наоборот, имело медленный, но устойчивый тренд к увеличению частоты выделения за все время наблюдения от 5 % в 2019 году к 12 % в 2022 году, что может указывать на развитие дисбиоза глотки, возникающего на фоне лечения инфекции COVID-19, $p > 0,05$.

Выявлен рост антибиотикорезистентности к полусинтетическим пенициллинам *S. aureus* (с 4 % до 12–30 % ($p < 0,05$)) и *Klebsiella pneumoniae* с 33 % в 2019 г. до 54 % в 2021 году ($p < 0,05$), с последующим снижением до 28 % в 2022 году. Также возросла антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам с 25 % в 2019 году до 40 % в 2021 году ($p < 0,05$).

Ключевые слова: микробный пейзаж глотки, инфекция COVID-19, фарингит, микрофлора, образцы отделяемого из глотки, антибиотикорезистентность.

E. I. Salivonchik, E. A. Dotsenko, D. P. Salivonchik,
N. V. Yarets, A. S. Savenkova, M. V. Sholkava

THE MICROBIAL LANDSCAPE OF PHARYNX AND ITS CHANGES IN POST-COVID PERIOD

Introduction. The microbial landscape of a pharynx at the period of COVID-19 pandemic, compared to the pre-Covid period, have a great practical and scientific importance.

Purpose. We determine the microbial landscape in patients with pharyngitis during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 and the dynamics of antibiotic resistance of the most common types of microorganisms in comparison with the “pre-Covid” period.

Materials and methods. We estimated 403 samples of throat culture from patients with pharyngitis. The main group consists of 308 samples from patients during the COVID-19 pandemic (2020–2022 years). The comparison group consists of 95 samples taken in 2019 year.

Results. We reveal the following features of throat culture: Gram-positive flora, mainly *S. aureus*, decreases by 2 times, and *Candida spp.* increases by 2 times in patients with pharyngitis during the COVID-19 pandemic, compared with the pre-Covid period, $p < 0.05$. *Kl. pneumonia* slightly increases up to 18 % in 2020. *Enterococcus spp.*, on the contrary, had a slow but steady trend towards an increase from 5 % in 2019 to 12 % in 2022 ($p > 0.05$), which may indicate the development of pharyngeal dysbiosis that occurs during treatment of COVID-19 infection.

Throat culture bacteria increase resistance to semisynthetic penicillins: *S. aureus* from 4 % to 12–30 % ($p < 0.05$), *Klebsiella pneumoniae* from 33 % in 2019 to 54 % in 2021 ($p < 0.05$), with a subsequent decrease to 28 % in 2022. *Klebsiella pneumoniae* also increases resistance to fluoroquinolones from 25 % in 2019 to 40 % in 2021 ($p < 0.05$).

Key words: microbial landscape of the pharynx, COVID-19 infection, pharyngitis, microflora, throat culture, antibiotic resistance.

Вирусная инфекция COVID-19, которой ВОЗ присвоила категорию пандемии, вызывается представителем группы коронавирусов, COVID- имеет свои особенности патогенеза, запускающие развитие инфекции по уникальному, отличному от других респираторных инфекций, сценарию. Например, фарингит, как наиболее распространенный симптом любой инфекции верхних дыхательных путей, не являясь основным в клинике COVID-19 в период начала пандемии и встречался лишь у 5 % пациентов с легким течением заболевания [3, 7]. «Омикрон» изменил способ проникновения внутрь клетки и в большей степени воспроизводился в клетках эпителия глотки. Фарингит стал предиктором инфекции, вызванной штаммом «Омикрон», ввиду высокой встречаемости у заболевших пациентов (72 %) [4]. В последующем боль в горле выделили как один из клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, который встречается у 3–7 % пациентов [4]. Несмотря на то, что антибактериальные препараты не оказывают влияния на коронавирус, с начала пандемии от 72 до 80 % пациентов с COVID-19 получали антибиотики [5].

Микробный пейзаж глотки и его изменения в период пандемии COVID-19 имеет большое прикладное и научное значение. Знание вероятной этиологии вторичных осложнений значительно повышает эффективность стартовой терапии. Постоянно изменяющаяся чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам требует динамического мониторинга [2].

Цель исследования – определить микробный пейзаж у пациентов с острыми и хроническими фарингитами в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и динамику антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов в сравнении с «доковидным» периодом.

Материал и методы

Проведено ретроспективное сплошное одномоментное исследование бактериологических анализов образцов отделяемого из глотки у группы пациентов, обратившихся к оториноларингологу на амбулаторный прием с жалобами на боль в горле при установленном диагнозе «фарингит» в период новой коронавирусной инфекции COVID-19 (основная группа, $n = 308$, 2020–2022 годы). Группу сравнения ($n = 95$, 2019 год) составили результаты бактериологического исследования у пациентов с аналогичной патологией при ОРВИ в «доковидный» период.

Критериями включения в обе группы были: возраст пациентов 18 лет и старше, острый или обострение хронического фарингита. Критерии не включения: возраст пациентов младше 18 лет, отсутствие жалоб и клинических проявлений фарингита.

Клиническое обследование пациентов и исследование биологического материала от пациентов проводили в УЗ «Медицинская служба ДФПТ МВД по Гомельской области».

Основной конечной точкой исследования определена частота выявления различных видов бактериологических культур в образцах

отделяемого из глотки пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и в «доковидный» период. Дополнительной конечной точкой явилось определение антибиотикорезистентности выделенных штаммов микроорганизмов к скрининговым препаратам. Проведено сравнение антибиотикорезистентности выделенных культур у пациентов в период пандемии COVID-19 и у пациентов с фарингитом в «доковидный» период.

Посев материала проводился на оптимальные для выделения пневмотропных микроорганизмов питательные среды (5 % кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро) согласно утвержденной методике. Инкубацию проводили в термостате при 37 °C и в условиях содержания 5–10 % CO₂ (кровяной и шоколадный агар). Выделенные культуры идентифицировались путем окраски по Граму и методом световой микроскопии увеличением 100* (масляная иммерсия), а также по культурально-биохимическим характеристикам. Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась диско-диффузионным методом. Лечение пациентов в исследуемых группах осуществлялось согласно клиническому протоколу и корректировалось с учетом полученных результатов бактериологического исследования [1].

Описание количественных данных представлено в виде структурных долей положительных бактериальных посевов от всех взятых мазков пациентам с наличием соответствующей критериям включения в исследование патологии. Также статистический анализ применяли в отно-

шении количественных показателей – долей культур идентифицированных возбудителей, чувствительных (S) и резистентных (R) к антибактериальным препаратам. Количественные данные между группами сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. В работе использовался статистический пакет SPSS 17,5.

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение этиологической структуры микробного пейзажа у пациентов с фарингитом в период пандемии COVID-19 и у пациентов в «доковидный» период.

Бактериологическое исследование 308 образцов отделяемого из глотки, полученных от пациентов основной группы, показало положительные результаты в 69,6 % случаев. В группе сравнения частота высева возбудителя составила 61,1 % ($p = 0,038$). С целью детального рассмотрения выполнен анализ доли полученных положительных результатов бактериологического исследования отделяемого из глотки в различные годы пандемии (2020–2022 гг.) по сравнению с «доковидным» периодом (2019), данные представлены на рисунке 1.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении частоты встречаемости положительных результатов бактериологического исследования отделяемого глотки в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) по сравнению с «доковидным» периодом (2019 г.). Так, в 2019 году доля положительных результатов, свидетельствующих о коинфекции, составляла

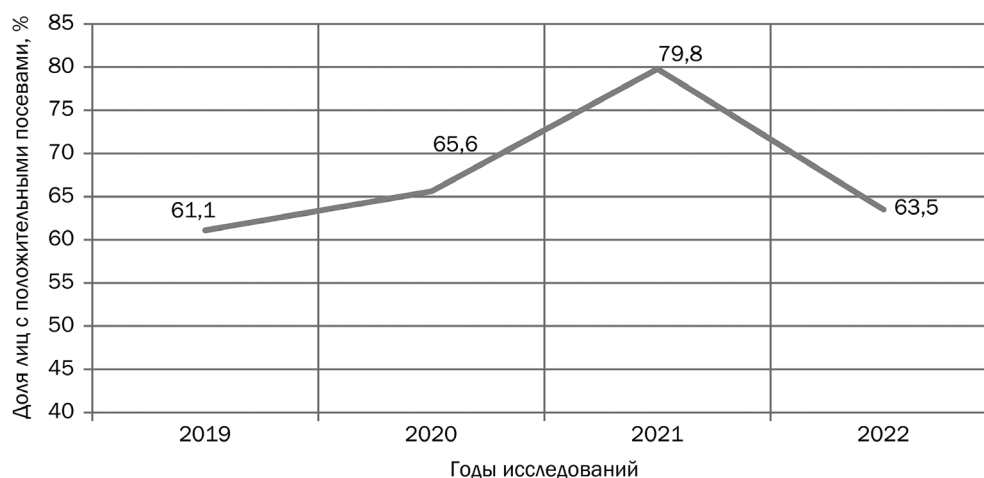


Рисунок 1. Динамика изменения доли положительных результатов бактериологического исследования отделяемого глотки

61,1 % от всех исследований. В период пандемии COVID-19 отмечался неуклонный рост с 65,6 % в 2020 год до пикового значения – 79,8 % в 2021 году во время течения наиболее тяжелого в плане фатальных исходов COVID-19, вызванного дельта-штаммом вируса ($p < 0,001$). К 2022 году, по мере утраты патогенности вируса SARS-CoV-2 частота встречаемости положительных результатов бактериологического исследования отделяемого глотки вернулась к значениям, сопоставимым с 2019 годом (63,5 %), $p > 0,05$.

Все выделенные микроорганизмы выявлялись в количестве 10^5 и выше КОЕ (колониеобразующих единиц), что является патогномичным в развитии инфекционного процесса.

В структуре выделенной микрофлоры у пациентов с фарингитом в «доковидный» период преобладали грамположительные микроорганизмы (52 %), грамотрицательная флора составила 33 %, а грибы *Candida* spp. – 15 %. Частота встречаемости патологической микрофлоры в изучаемые годы представлена на рисунке 2.

В этиологическом пейзаже фарингита, развившихся в период пандемии COVID-19 (основная группа), в сравнении с микробиотой в «доковидный» период (группа сравнения), как видно из диаграммы (рисунок 2), произошли существенные изменения. Среди выделенной бактериологическим методом микрофлоры у пациентов в период COVID-19 в структуре также преобладала грамположительная флора. Однако ее доля в период пандемии значительно уменьшалась с минимальным показателем к 2021 году 42 % ($p < 0,05$) и последующим

восстановлением к 2022 показателя сопоставимого с 2019 годом (56 %).

Зеркально противоположным оказался тренд встречаемости грибковой флоры, что можно объяснить как изменением реактивности иммунной системы макроорганизма, так и использованием для лечения COVID-19 гормональной терапии системных глюкокортикоидов, блокаторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб), частого необоснованного назначения в 2020 году антибактериальной терапии и пр. Практически в одной трети случаев положительных культур (28 %) к 2021 году у пациентов в период пандемии COVID-19 в отделяемом из глотки выделялись грибы *Candida* spp., в то время как в предшествующий период культуры грибов выделялись лишь в 15–16 % случаев. Частота выявления грибов рода *Candida* достигла показателей, сопоставимых с «доковидным» периодом к 2022 году (15 %), $p < 0,01$.

Грамотрицательная флора до пандемии COVID-19 встречалась в 33 % случаев, выросла до 40 % к 2020 году ($p < 0,05$), однако к 2021–2022 годам частота её встречаемости снизилась и стала сопоставима с «доковидным» периодом (30 % и 29 % в 2021 и 2022 гг., соответственно, в сравнении с 2019 годом $p > 0,05$).

Данные рисунка 3 позволяют детализировать наиболее часто высеваемые патогены.

Оценивая микробный пейзаж, следует отметить, что в 2019 году наблюдения наиболее часто встречающимся микроорганизмом, вызывающим фарингит, являлся *S. aureus*. Оказалось, что динамика встречаемости *S. aureus*

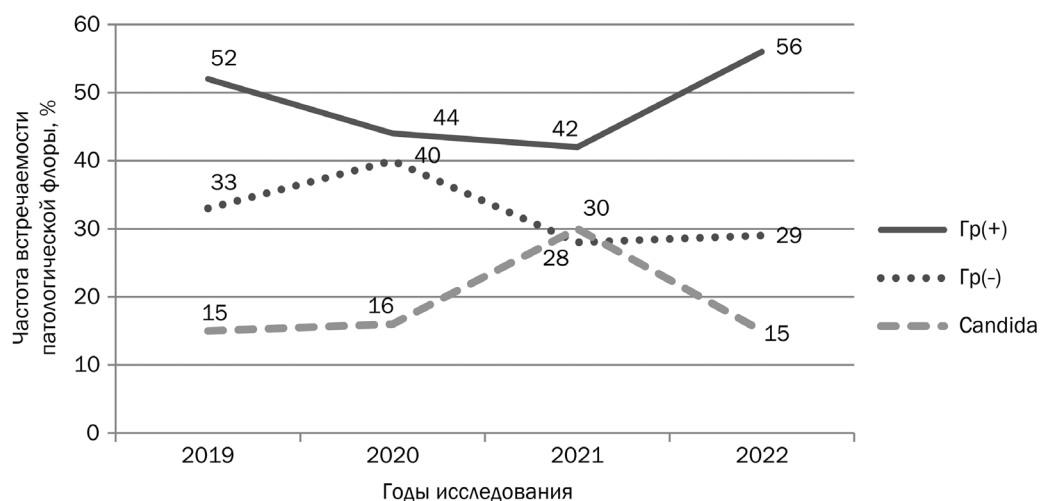


Рисунок 2. Динамика изменения частоты встречаемости патологической микрофлоры глотки

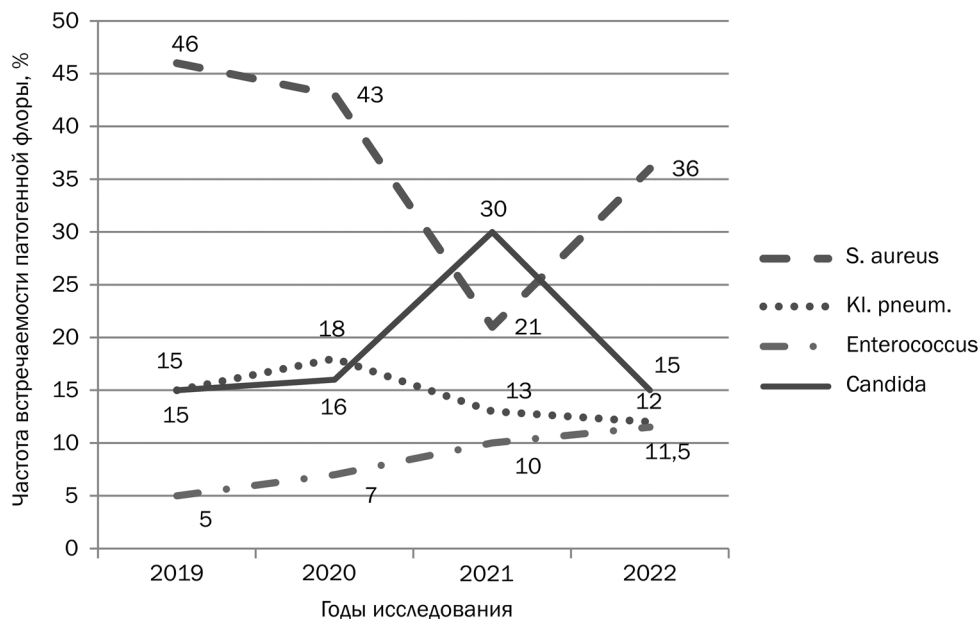


Рисунок 3. Наиболее часто высеваемые патогены при фарингите

имеет схожий тренд с Гр (+) инфекцией, значительно снижаясь в 2020 году с 46 % до 43 % и до 21 % к 2021 году ($p < 0,001$) с дальнейшим ростом до 36 % в 2022 году.

Выделенные в отделяемом глотки грибы в подавляющем большинстве были представлены *Candida* spp. Рост *Candida* spp. имеет противоположный тренд *S. aureus*. Частота выделения *Candida* spp. во время пандемии COVID-19 возросла в 2 раза ($p < 0,005$).

Из грамотрицательных микроорганизмов частота встречаемости *Kl. pneumoniae* имела незначительный подъем от 15 % в 2019 году до 18 % в 2020 году. В последующие годы отмечено снижение частоты выявления данного возбудителя (13 % в 2021 году, 12 % в 2022 году). Частота выделения *Enterococcus* spp. имело медленный, но устойчивый тренд к увеличению за все время наблюдения от 5 % в 2019 году до 7 %, 10 % и 12 % в 2020, 2021 и 2022 годах, соответственно, $p > 0,05$.

Необходимо отметить, что данные показатели выявлены в период пандемии COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе в разные периоды перенесенной пациентами новой коронавирусной инфекции, что может отличаться от результатов бактериологического исследования, полученных у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся в инфекционном стационаре.

Изменение картины микробного пейзажа должно учитываться при выборе антимикроб-

ной терапии. Рост антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных от пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, отмечается по всему миру и имеет ряд прямых и косвенных причин. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, требующее интенсивной терапии, ведет к увеличению риска присоединения или активации условно-патогенной флоры, в том числе и повышает риски заражения госпитальными штаммами. Выделенные госпитальные штаммы, отличающиеся резистентностью к антибиотикам, в течение непродолжительного времени в период пандемии COVID-19 сформировали полирезистентность к применяемым антибиотикам, что стало одной из причин снижения эффективности терапии и развития осложнений. В то же время тотальное применение антибиотиков для лечения коронавирусной инфекции с предполагаемой «пневмонией», безусловно, вызвало негативное влияние, характеризующееся ростом резистентности штаммов микроорганизмов [6, 8].

В проведенном ретроспективном исследовании выполнен анализ чувствительности наиболее часто встречающихся микроорганизмов к основным группам препаратов системной антибиотикотерапии: к полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, макролидам и фторхинолонам. Так, выявлено, что в «доковидный» период отмечалась в 96 % случаев чувствительность *S. aureus* к полусинтетическим пенициллинам, которая значительно

уменьшилась в 2020 и 2021 годах «ковидного» периода наблюдения. Антибиотикорезистентность в эти годы достигала 30 % и 12 % соответственно с последующим восстановлением чувствительности *S. aureus* к полусинтетическим пенициллинам к 2022 году до тех же 96 %, что идентично показателям 2019 года ($p < 0,05$). На протяжении всего периода исследования у *S. aureus* сохраняется высокий процент резистентности к макролидам: от 42 % в 2019 году до 29 % в «ковидный» период наблюдения. Практически 100 % чувствительность *S. aureus* наблюдается к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов как препаратам резерва для лечения на амбулаторном этапе как в «доковидный», так и в «ковидный» периоды наблюдения.

Klebsiella pneumoniae не является основным микроорганизмом, вызывающим заболевания верхних дыхательных путей. Частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae* остается сопоставимой как в «доковидный», так и в «ковидный» периоды. Однако в период пандемии COVID-19 отмечается рост антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* к полусинтетическим пенициллинам по сравнению с 2019 годом – с 33 % до 46 % в 2020 году и до 54 % в 2021 году ($p < 0,05$) с последующим увеличением чувствительности к данной группе антибактериальных препаратов к 2022 году, сопоставимой с 2019 годом – антибиотикорезистентность составила 28 %. Во всем периоде наблюдения сохраняется высокий процент чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам группы цефалоспоринов, преимущественно III поколения, составляющий 97 %. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам по сравнению с 25 % в 2019 году в 2021 году возросла до 40 %, что обусловлено наиболее тяжелым течением COVID-19, частым пребыванием пациентов в стационарах, возможным присоединением внутрибольничной резистентной флоры ($p < 0,05$).

Выводы

1. Выявлено значительное изменение микробного пейзажа глотки на фоне пандемии COVID-19.

2. У амбулаторных пациентов в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидным»

периодом выявлено уменьшение частоты встречаемости грамположительной флоры, преимущественно *S. aureus*, в 2 раза, что сочеталось с обратно пропорциональным ростом частоты грибковой инфекции *Candida spp*, $p < 0,05$.

3. Выявлен рост антибиотикорезистентности к полусинтетическим пенициллинам *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*: антибиотикорезистентность *S. aureus* увеличилась до 12–30 % против 4 % в «доковидный» период ($p < 0,05$), антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* по сравнению с 2019 годом – с 33 % до 46 % в 2020 году и до 54 % в 2021 году с последующим возвратом к 2022 году до 28 % ($p < 0,05$). Также возросла антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам с 25 % в 2019 году до 40 % в 2021 году ($p < 0,05$).

Литература

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)». Утвержден постановлением МЗ РБ № 49 от 1.06.2017 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease>. – Дата доступа: 14.03.2024.
2. Свистушкин, В. М., Никифорова Г. Н., Артамонова П. С. Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19 // Consilium COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge / X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, Z. Meng // Am J Otolaryngol. – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 102581.
3. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge / X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, Z. Meng // Am J Otolaryngol. – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 102581.
4. COVID-19 rapid guideline managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188 Published: 18 December 2020 Last updated: 25 January 2024 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>].
5. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza / J. Youngs [et al.] // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e55–e57.
6. Mahmoudi, H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19 // GMS Hyg Infect Control. – 2020. – № 15. – Doc 35.
7. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options / J. Kanjanaumporn [et al.] // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P.69–77.
8. Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary / L. Fattorini, R. Creti, C. Palma, A. Pantosti // Ann. Ist. Super Sanita. – 2020. – Vol. 56, № 3. – P. 359–364.

References

1. *Klinicheskij* protokol «Diagnostika i lechenie pacien-tov s otorinolaringologicheskimi zabolevanijami (vzrosloe naselenie)». Utverzhden postanovleniem MZ RB № 49 ot 1.06.2017 g. [Electronic resource]. – Access of mode: <https://diseases.medelement.com/disease>. – Access of date: 14.03.2024.
2. *Svistushkin*, V. M., *Nikiforova* G. N., *Artamonova* P. S. Antibakterial'naya terapiya zabolevanij LOR-organov vo vremya pandemii COVID-19 // *Consilium COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge* / X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, Z. Meng // *Am J Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 102581.
3. *COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge* / X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, Z. Meng // *Am J Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 102581.
4. *COVID-19 rapid guideline managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline* [NG188 Published: 18 December 2020 Last updated: 25 January 2024 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>].
5. *Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza* / J. Youngs [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e55–e57.
6. *Mahmoudi*, H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19 // *GMS Hyg Infect Control.* –2020. – № 15. – Doc 35.
7. *Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options* / J. Kanjanaumporn [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 69–77.
8. *Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary* / L. Fattorini, R. Creti, C. Palma, A. Pantosti // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2020. – Vol. 56, № 3. – P. 359–364.

Поступила 20.03.2024 г.