

Получена: 12 декабрь 2022 / Принята: 21 январь 2023 / Опубликовано online: 15 марта 2023 г.
УДК: 616.9:616.24:616-036.21-084
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.81.20.005

Л.К. Ибраева¹, А.М. Исабекова¹, Д.Х. Рыбалкина¹, И.В. Бачева¹, А.А. Ныгиметова²

¹НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан

²Отделение пульмонологии, Областная больница, Караганда, Казахстан

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Резюме: Развитие дисбаланса микробиоты при ХОБЛ в период пандемии и нерациональная антибиотикотерапия во время COVID-19 могут быть субстратом для потенциального развития антибиотикорезистентности. Целью исследования было выявление особенностей микробиоты мокроты пациентов с ХОБЛ в динамике до пандемии COVID-19, во время заболевания COVID-19 и в постковидный период по микробиологическим анализам мокроты. В структуре возбудителей обострения ХОБЛ до периода пандемии COVID-19 у пациентов с ХОБЛ Карагандинской области превалировала грамотрицательная флора (66,6% случаев), лидирующие позиции в которой занимали *Haemophilus parahaemolyticus* (22%), *Moraxella catarrhalis* (14%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) и *Klebsiella pneumoniae* (6%). У больных ХОБЛ, заболевших COVID-19, в микробном пейзаже наиболее распространенными возбудителями были бактерии семейств *Staphylococcus* и *Streptococcus* (75,7%). После перенесенного COVID-19 обострения у больных ХОБЛ регистрировались незначительно больше, чем до периода пандемии. Показатели распределения по степени тяжести и категориям ХОБЛ среди исследуемых пациентов до периода пандемии и в постковидный период не изменились. Использование ряда препаратов (цефуроксим, цефазолин, ампициллин) с высоким уровнем к ним резистентности микроорганизмов должно быть ограничено на амбулаторном уровне, с проведением необходимого микробиологического мониторинга.

Ключевые слова: ХОБЛ, COVID-19, микробиологический анализ мокроты, резистентность, антибиотикотерапия.

Л.К. Ибраева¹, А.М. Исабекова¹, Д.Х. Рыбалкина¹, И.В. Бачева¹, А.А. Ныгиметова²

¹КеАҚ медициналық университет ішкі аурулар кафедрасы, Қарағанды, Қазақстан

²Қарағанды облыстық ауруханасы пульмонология бөлімі, Қарағанды, Қазақстан

L. Ibrayeva¹, A. Issabekova¹, D. Rybalkina¹, I. Bacheva¹, A. Nygimetova²

¹Karaganda Medical University, Department of Internal Diseases, Karaganda, Kazakhstan

²Karaganda Regional Hospital, Department of Pulmonology, Karaganda, Kazakhstan

COVID-19-ДАН КЕЙІНГІ НАУҚАСТАРДА ӨСОА ӨРШУІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: Пандемия кезінде ӨСОА-да микробиотаның теңгерімсіздігінің дамуы және COVID-19 кезінде иррационалды антибиотикалық терапия антибиотиктерге төзімділіктің ықтимал дамуы үшін субстрат болуы мүмкін. Зерттеудің мақсаты микробиологиялық қақырық сынамалары бойынша COVID-19 пандемиясына дейін, COVID-19 ауруы кезінде және ӨСОАдан кейінгі кезеңде ӨСОА-мен ауыратын науқастардың қақырық микробиотасының сипаттамаларын динамика бойынша анықтау болды. Қарағанды облысында (66,6% жағдайда) ӨСОА-мен ауыратын науқастарда COVID-19 пандемия кезеңіне дейін ӨСОА қоздырғыштары-

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF EXACERBATION OF COPD IN PATIENTS AFTER COVID-19

Resume: The development of a microbiota imbalance in COPD during a pandemic and irrational antibiotic therapy during COVID-19 may be a substrate for the potential development of antibiotic resistance. The aim of the study was to identify the characteristics of the sputum microbiota of patients with COPD in dynamics before the COVID-19 pandemic, during the COVID-19 disease and in the post-COPD period according to microbiological sputum tests. Gram-negative flora prevailed in the structure of COPD exacerbators before the COVID-19 pandemic period in patients with COPD in the Karaganda region (66.6% of cases), the leading positions in which were

ның құрылымында грам-теріс флора басым болды, оларда жетекші орындарды *Haemophilus parahaemolyticus* (22%), *Moraxella catarrhalis* иеленді. (14%), *Pseudomonas aeruginosae* (11%) және *Klebsiella* пневмониясы (6%). COVID-19 бар COPD пациенттерінде микробтық ландшафтта ең көп таралған патогендер стафилококктар және стрептококктар отбасылары болды (75,7%). COVID-19-ды бастан өткергеннен кейін COPD пациенттерінде өршуі пандемия кезеңіне қарағанда біршама көп тіркелді. Зерттелетін пациенттер арасында ӨСОА ауырлығы мен санаттары бойынша таралу көрсеткіштері пандемия кезеңіне дейін және ӨСОАдан кейінгі кезеңде өзгерген жоқ. Микроорганизмдерге төзімділігі жоғары бірқатар препараттарды (цефуроксим, цефазолин, ампициллин) қолдану амбулаториялық деңгейде, қажетті микробиологиялық бақылаумен шектелуі керек.

Түйінді сөздер: ӨСОА, COVID-19, қақырықты микробиологиялық талдау, төзімділік, антибиотикалық терапия.

Введение: Вирус SARS-CoV-2 может вызывать у человека как бессимптомные и легкие, так и тяжелые случаи COVID-19, характеризующиеся развитием осложнений и ассоциирующиеся с высокой летальностью. По данным ВОЗ [1] по состоянию на 07 марта 2022 года вирус SARS-CoV-2, вирус, ответственный за пандемию коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), заразил 445 096 612 человек во всем мире и стал причиной 5 998 301 смертей. Летальность при COVID-19 в мире составила 1,35% по отношению к общему количеству заболевших COVID-19. В Казахстане к этому времени выявлено 1 392 169 подтвержденных случаев COVID-19 – по отношению к общему количеству заболевших COVID-19 в мире это составляет 0,3%. Летальный исход в результате COVID-19 в Казахстане наблюдался в 18 979 случаях. Это соответствует среднемировому уровню летальности в результате COVID-19 - 1,36% по отношению к общему количеству заболевших COVID-19 [1].

GOLD-2022 [2] указывает, что согласно имеющимся данным, у пациентов с ХОБЛ не наблюдается значительного повышенного риска заражения SARS-CoV-2, но это может отражать эффект защитных стратегий. Однако пациенты с ХОБЛ подвержены повышенному риску госпитализации по поводу COVID-19 и могут подвергаться повышенному риску развития тяжелого заболевания и смерти. Многие исследования, сообщаящие о сопутствующих заболеваниях пациентов, госпитализированных с COVID-19, предполагают более низкую распространенность ХОБЛ, чем можно было бы ожидать, исходя из распространенности среди населения [3-5], однако эти результаты ограничены небольшими размерами выборки и неполными данными о сопутствующих заболеваниях. Большое исследование со всесторонними данными о сопутствующих заболеваниях показало высокую рас-

occupied by *Haemophilus parahaemolyticus* (22%), *Moraxella catarrhalis* (14%), *Pseudomonas aeruginosae* (11%) and *Klebsiella pneumoniae* (6%). In COPD patients with COVID-19, the most common pathogens in the microbial landscape were *Staphylococcus* and *Streptococcus* families (75.7%). After undergoing COVID-19, exacerbations in COPD patients were recorded slightly more than before the pandemic period. Distribution indicators according to the severity and categories of COPD among the studied patients did not change before the pandemic period and in the post-COPD period. The use of a number of drugs (cefuroxime, cefazolin, ampicillin) with a high level of microorganism resistance to them should be limited at the outpatient level, with the necessary microbiological monitoring.

Keywords: COPD, COVID-19, sputum microbiological analysis, resistance, antibiotic therapy.

пространенность ХОБЛ среди госпитализированных (19%) [6], хотя у многих пациентов были множественные сопутствующие заболевания, а дальнейшее исследование когорты первичной медико-санитарной помощи из 8,28 миллионов пациентов показало, что ХОБЛ была независимым фактором риска госпитализации (ОР 1,55; 95% ДИ 1,46–1,64) [7]. Систематический обзор Alqahtani et al. [8] показал, что пациенты с ХОБЛ подвергались более высокому риску более тяжелого заболевания (риск тяжести = 63%, (22/35) по сравнению с пациентами без ХОБЛ 33,4% (409/1224) (расчетный RR 1,88 (95% ДИ 1,4-2,4)). Это было связано с более высокой смертностью (60%).

Обзор Andrew Higham et al. [9] посвящен трем ключевым вопросам, касающимся COVID-19 и ХОБЛ. Хорошо известно, что пациенты с ХОБЛ склонны к вирусным обострениям и у пациентов с ХОБЛ повышена легочная экспрессия ACE-2, рецептора SARS-CoV-2, что обеспечивает механизм, с помощью которого пациенты с ХОБЛ могут быть более восприимчивы к COVID-19. Пациенты с ХОБЛ также демонстрируют признаки дисфункции эндотелиальных клеток и усиление коагулопатии, что может предрасполагать к повышенному риску ухудшения исходов от COVID-19. Нет клинических доказательств того, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) защищают от COVID-19 или связаны с худшими клиническими исходами. Janice M. Leung et al. [3, 10] также показывают, что повышенный риск тяжелой пневмонии и неблагоприятных исходов при развитии COVID-19 у пациентов с ХОБЛ может быть связан с плохими резервами легких или повышенной экспрессией рецептора ACE-2 в мелких дыхательных путях.

Микробиом легких у пациентов с ХОБЛ отличается от такового у здоровых людей [11]. Легочный микробиом может изменять иммунный ответ на вирусные ин-

фекции, но на сегодняшний день нет прямых доказательств, уточняющих роль микробиома легких в модификации заболевания COVID-19 [12], или его потенциальное воздействие на пациентов с ХОБЛ. Согласно результатам мета-анализа, проведенного Langford et al. [13], бактериальная коинфекция и вторичная бактериальная инфекция пациентов с COVID-19 является не частой и составляет 3,5% и 14,3% соответственно. В тоже время 71,9% из 3338 пациентов получали эмпирическую антибиотикотерапию. Mentor Ali Ber Lucien et al. [14] отмечают, что в развивающихся странах имеется повышенный риск возникновения антибиотикорезистентности ввиду низкого контроля за продажей антибиотиков. Это, в комбинации с вышеперечисленным, повышает риски ускорения темпов развития антибиотикорезистентности.

Rodríguez González-Moro et al. [15] провели исследование антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* как наиболее часто участвующих в обострениях ХОБЛ и выявили, что в среднем уровень резистентности указанных бактерий к пенициллинам и цефалоспорином повысился в интервале 5-25%. Косвенно подтверждают указанные данные также результаты другого исследования, связанного с анализом генома микробиома дыхательных путей человека, из которого следует, что обнаружено 30 функциональных групп/классов генов, связанных с устойчивостью к антибиотикам и токсичным соединениям (RATC) как в COVID-19, так и в нековидных микробиомах [16]. Развитие дисбаланса микробиоты при ХОБЛ и нерациональная антибиотикотерапия COVID-19 могут быть субстратом для потенциального развития антибиотикорезистентности.

Целью настоящего исследования стало выявление особенностей микробиоты мокроты больных с ХОБЛ и COVID-19 в период пандемии, и определения степени взаимного влияния ХОБЛ и COVID-19 на тяжесть течения заболевания.

Материалы и методы. Была проведена оценка микробиологического анализа мокроты 63 больных ХОБЛ Карагандинской области до пандемии, во время заболевания COVID-19 и в постковидном периоде. При отборе данных для анализа этиологически значимыми считали концентрацию микроорганизмов в мокроте 10⁶ КОЕ и выше. Анализ микробиологических показателей проводился по видам высеянных микроорганизмов с учетом их окрашивания по Граму, сочетанию, с учетом тяжести течения COVID-19.

Результаты. До пандемии COVID-19 преимущественное большинство (63%) исследованных пациентов с ХОБЛ имели mix-инфекцию. Это усугубляло течение болезни и приводило к частым обострениям и госпитализации с ухудшением прогноза течения болезни для пациента. В структуре возбудителей обострения ХОБЛ превалировала грамотрицательная флора (66,6% случаев, рисунок 1 а)) при всех сте-

пенях тяжести (средняя - 83,3% случаев, тяжелая - 69,2% случаев и крайне тяжелая – 62,5% случаев). Наибольшее количество изолятов (28) было выявлено у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения. Лидирующие позиции в структуре микроорганизмов занимали *Haemophilus parahaemolyticus* (16%), *Moraxella catarrhalis* (10%), *Pseudomonas aeruginosae* (8%) и *Klebsiella pneumoniae* (8%). При средней степени тяжести чаще выделялись *Haemophilus parahaemolyticus* (23%), *Acinetobacter baumannii* (15%), при тяжелой степени - *Moraxella catarrhalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Haemophilus parahaemolyticus* (по 11%), при крайне тяжелой степени – *Pseudomonas aeruginosae*, *Haemophilus parahaemolyticus* и *Escherichia coli* (по 15%). Грамположительная флора при обострении ХОБЛ встречалась в 33,3% случаев, и лидирующими были *Staphylococcus aureus* (61%) и *Streptococcus pneumoniae* (22%). При всех степенях тяжести ХОБЛ из грамположительной флоры наиболее часто выделялся *Staphylococcus aureus* (38% при средней степени, 11% при тяжелой степени, 23% при крайне тяжелой).

Анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам показал, что *Haemophilus parahaemolyticus* имела высокий уровень устойчивости к ампициллину/клавуанату и цефепиму (100%), хлорамфениколу и тетрациклину (62,5%), ампициллину (57,1%), цефтриаксону и цефотаксиму (по 50%). *Moraxella catarrhalis* продемонстрировала устойчивость к клиндамицину (100%) и цефотаксиму (25%); *Klebsiella pneumoniae* - к ампициллину (85,7%), амоксициллину/клавуанату (40%), ампициллину/сульбактаму (25%), амикацину (16%), гентамицину, ципрофлоксацину, меропенему, тобрамицину, налидиксовой кислоте (по 14,3%); *Pseudomonas aeruginosae* - к дорипенему (100%), амоксициллину/клавуанату и фосфомицину (по 50%). *Staphylococcus aureus* показал устойчивость к норфлоксацину и левофлоксацину (по 12,5%). *Streptococcus pneumoniae* к ванкомицину (33,3%).

Микробный состав возбудителей представлен на рисунке 1 (б). Наиболее распространенными возбудителями были бактерии семейств *Staphylococcus* и *Streptococcus* (67,4%). Реже встречались энтерококки, *Moraxella*, *Proteus*. В структуре возбудителей мокроты при средней степени тяжести ХОБЛ наиболее распространенным оказался *Staphylococcus haemolyticus* (28%), реже встречались *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* (по 14%), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* и *Enterococcus faecium* (по 7%).

При тяжелой степени ХОБЛ количество встречаемых изолятов микроорганизмов увеличилось до 10, лидирующие позиции занимал *Streptococcus pneumoniae* (16%), реже встречались *Escherichia coli* (11,6%), *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus bovis*, *Proteus mirabilis* (по

5,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (3,2%). При крайней тяжелой степени тяжести ХОБЛ встречались с одинаковой частотой (по 12,5%) следующие изоляты: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus equi*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella oxytoca*. С утяжелением категории ХОБЛ отмечается увеличение количества изолятов микроорганизмов в мокроте пациентов: при категории В - 7, при категории D - 13. Во время заболевания COVID-19 у пациентов с категориями D и С ХОБЛ наиболее часто в мокроте высевался *Staphylococcus haemolyticus* (29% и 40% соответственно), с категорией В - *Staphylococcus aureus* (28,6%).

Оценка чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам у больных ХОБЛ в период заболевания COVID-19 показала высокую устойчивость у *Streptococcus pneumoniae* к ампициллину (60%), цефазолину (40%) и цефуроксиму (20%); у *Klebsiella pneumoniae* к препаратам группы цефалоспоринов (цефуроксим 50%, цефазолин 75%); у *Staphylococcus haemolyticus* к цефалоспорином 1-2 поколения (це-

фуроксим 80%, цефазолин 54%); у *Moraxella catarrhalis* к цефазолину (50%).

Удалось проанализировать динамику микропейзажа мокроты в постковидный период только у 6 пациентов с ХОБЛ, первоначально взятых в исследование, что представлено в виде серии случаев в таблице 1. Микрофлора мокроты у больных ХОБЛ до, во время и после перенесенного COVID-19 в серии случаев представляла собой коинфекцию грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. У каждого пациента в динамике микробный пейзаж менялся в основном за счет отдельных штаммов. В постковидный период спектр микроорганизмов, участвующих в обострении ХОБЛ у данных пациентов, особо не изменился: в мокроте всех пациентов в патогенной концентрации были выявлены бактерии семейства *Streptococcus*, причем с одинаковой частотой. С увеличением степени тяжести (тяжелая, крайне тяжелая) и категории (D) ХОБЛ в мокроте наблюдалась *mix*-инфекция в виде двух возбудителей в патогенной концентрации. Причем нужно отметить, что *mix*-инфекция развивалась в постковидный период в виде присоединения к имею-

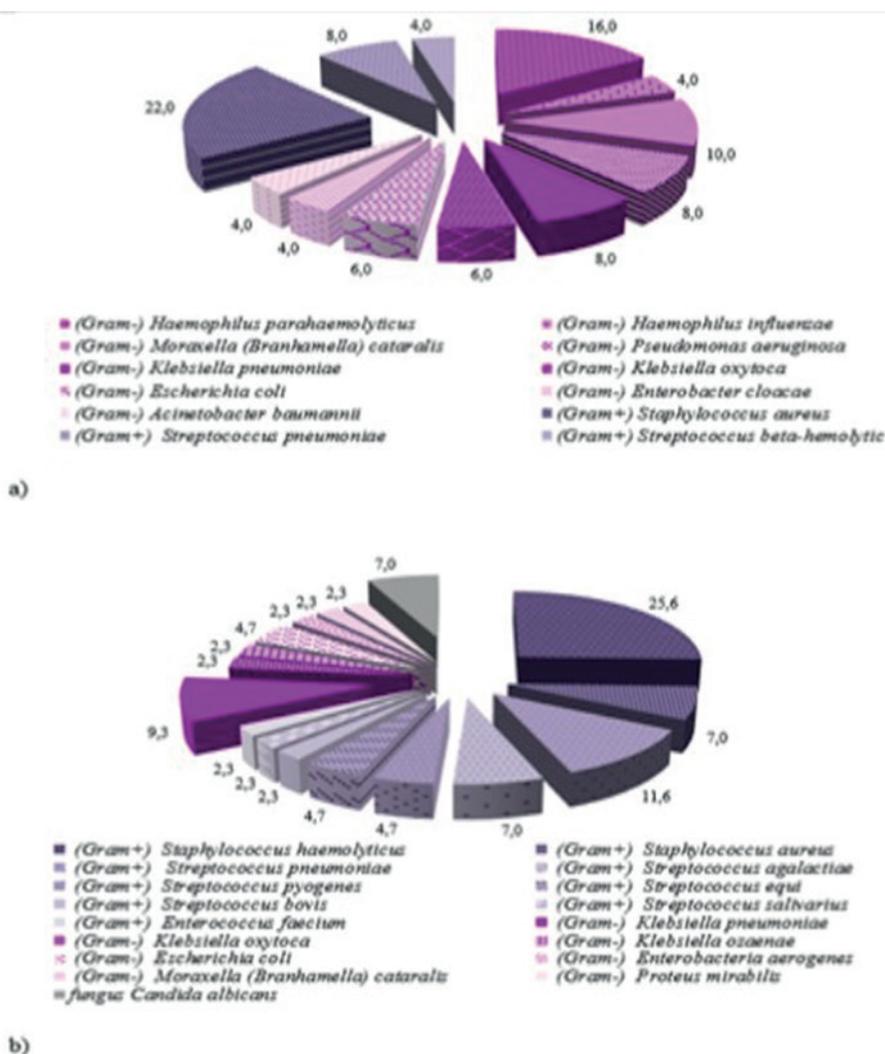


Рисунок 1 - Микробный пейзаж мокроты пациентов с ХОБЛ до (а) и во время заболевания COVID-19 (б)

щейся ранее флоре (*Streptococcus*) в патогенной концентрации в одном случае *Candida albicans*, в другом случае – *Staphylococcus aureus*. По результатам определения чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов в мокроте у этих пациентов еще в период до пандемии наблюдалась высокая устойчивость к ампициллину (83%). В постковидный период наряду с сохранением устойчивости к ампициллину, отмечалось также появление устойчивости в одном случае к цефуроксиму, в другом случае к амоксициллину. При анализе частоты обострений у пациентов с ХОБЛ выявлено, что после перенесенного COVID-19 обострения регистрировались незначительно больше, чем до периода пандемии. Частота обострений до пандемии 2 раза в год наблюдалась у 55% пациентов, 3 обострения – у 17% пациентов, 4 – у 6% пациентов. В постковидный период наблюдалось увеличение частоты обострения ХОБЛ до 2 раз в год – 60% и до 3 раз в год – 24%.

Усиления тяжести течения и увеличения категории ХОБЛ у пациентов, перенесших COVID-19, не отмечалось. Так до периода пандемии COVID-19 у 35% пациентов с ХОБЛ наблюдалась средняя, у 43% тяжелая и у 21% крайне тяжелая степень. В постковидный период средняя степень тяжести ХОБЛ отмечалась у 35% пациентов, тяжелая – у 46%, крайне тяжелая – у 18%. Обсуждение. Микробиом мокроты при ХОБЛ получает все больше внимания ученых в связи с его клинической значимостью даже в стабильном состоянии. Сообщается о различных профилях микробиома у пациентов с ХОБЛ. Сигнатуры микробиома даже при стабильной ХОБЛ связаны с более неблагоприятными клиническими исходами, включая смертность [17]. Полученные в нашей работе результаты показывают, что

в постковидный период спектр микроорганизмов у обследованных пациентов особо не изменился. Эти результаты находят подтверждение в данных Khatiwada S., Subedi A. [12]. J. Rodríguez José Miguel González-Moro с соавторами [15] также отмечают, что COVID-19 не влияет на микрорейсж. Согласно многомерному анализу, ранее существовавшая ХОБЛ, по-видимому, не увеличивает риск развития у пациентов долгосрочных симптомов после острого COVID [19, 20].

При этом в когорте исследованных нами пациентов выявлены *mix*-инфекции в виде сочетания нескольких микроорганизмов у одного пациента. Преимущественно идентифицированными ко-патогенами SARS-CoV-2 являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila* и *Clamidia pneumoniae* [21]. Необходимо усилить управление противомикробными препаратами, в частности безрецептурные выдачи антибиотиков в аптечной сети, самолечение пациентов антибиотиками резервного ряда, повторные применения одних и тех же антибиотиков за короткий промежуток времени (3 месяца). При назначении антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ нужно обязательно учитывать наличие факторов риска: *P. aeruginosa*, предыдущие курсы антибактериальной терапии, возраст пациентов, частоту обострений ХОБЛ. Анализ частоты обострений у обследованных нами пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, выявил незначительное их увеличение в сравнении с периодом до пандемии COVID-19. Клиницисты США отмечают, что у лиц с ХОБЛ, в том числе с частыми обострениями, во время пандемии COVID-19 отмечено заметное снижение частоты обострений ХОБЛ и высокая

Таблица 1 - Микробиологический анализ мокроты пациентов с ХОБЛ и COVID-19 в динамике

Номер случая		Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5	Случай 6
Категория/степень тяжести ХОБЛ		В/средняя	Д/тяжелая	Д/тяжелая	Д/крайне тяжелая	Д/крайне тяжелая	Д/крайне тяжелая
до пандемии COVID-19	вид микроорганизма в патогенной концентрации	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> <i>Staphylococcus haemophilus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	резистентность к антибиотикам	Ampicillin	Ampicillin Cefazolin	Ampicillin	Ampicillin	не выявлена	Amoxicillin Ampicillin
во время заболевания COVID-19	вид микроорганизма в патогенной концентрации	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus faecium</i>	<i>Streptococcus bovis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Candida albicans</i>
	резистентность к антибиотикам	Ampicillin Cefazolin	не выявлена	Ampicillin	не выявлена	не выявлена	Ampicillin Amphotericin Itraconzol
в постковидный период	вид микроорганизма в патогенной концентрации	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Candida Albicans</i> <i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	резистентность к антибиотикам	Ampicillin	Fluconazole Cefuroxime	Ampicillin	не выявлена	Ampicillin Amoxicillin	Ampicillin

приверженность рекомендуемым профилактическим мерам. Оценка влияния профилактических стратегий на обострение ХОБЛ в непандемических условиях может быть полезной и требует дальнейшего изучения [22]. По результатам метаанализа и систематического обзора в период пандемии COVID-19 произошло снижение госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ на 50% по сравнению с допандемическим периодом, что, вероятно, связано со снижением частоты респираторных вирусных инфекций, провоцирующих обострения [23].

У обследованных нами пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, не отмечалось усиления тяжести течения и увеличения категории ХОБЛ. По данным González J. Et al. [24], кроме снижения на 62% числа обострений ХОБЛ в период пандемии в Испании, пациенты также сообщали об улучшении общего балла по шкале САТ во время самоизоляции. При этом, тяжесть одышки во время изоляции увеличилась хотя различие не имело большого статистического и клинического значения. Следует учитывать возможность того, что пациенты боятся обращаться за медицинской помощью по поводу обострений ХОБЛ во время пандемии COVID-19.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ мокрота остается легкодоступным и предпочтительным типом образца для исследований микробиома и может предоста-

вить обширную информацию о патобиологии заболевания. Новый метод микробного секвенирования показал, что в дыхательных путях содержится сложный микробиом, который невозможно обнаружить с помощью обычного метода культур. Потенциал клинических биомаркеров на основе микробиома при ХОБЛ исследуется и в настоящее время [25]. Согласно отчета научного комитета GOLD-2022 о COVID-19 и ХОБЛ, пациенты, у которых развился бессимптомный или легкий COVID-19, должны соблюдать обычные протоколы лечения ХОБЛ. Пациенты, у которых развился COVID-19 средней или тяжелой степени, должны находиться под более тщательным наблюдением, чем обычные пациенты с ХОБЛ. Также предоставляются рекомендации по удаленному (по телефону/виртуальному/онлайн) наблюдению за пациентами с ХОБЛ и контрольный чек-лист для фиксации результатов наблюдения [2].

Заключение. Анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам показал, что препараты первой линии, используемые на амбулаторном уровне при лечении больных ХОБЛ, должны быть ограничены в использовании в связи с высоким уровнем устойчивости возбудителей к ним.

Данное исследование было проведено при финансовом обеспечении Министерством Здравоохранения Республики Казахстан (Программа № BR 11065386).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 <https://covid19.who.int/table>.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 Report).
- 3 Leung J.M., Niiikura M., Yang Ch.W.T. and Sin D.D. COVID-19 and COPD // *Eur. Respir. J.* 2020 Aug; 56(2): 2002108.
- 4 Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O., Badia J.R., Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 436-8.
- 5 Beltramo G., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study // *Eur. Respir. J.* 2021; Dec 9; 58(6): 2004474. doi: 10.1183/13993003.04474-2020.
- 6 Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ* 2020; 369: m1985.
- 7 Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // *Heart* 2020; 106 (19): 1503-11.
- 8 Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M., Almeahmadi M., Alqahtani A.S., Quaderi S., Mandal S., Hurst J.R. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2020; 15(5): e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147. eCollection 2020.
- 9 Andrew Higham, Alexander Mathioudakis, Jørgen Vestbo, and Dave Singh. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes // *Eur. Respir. Rev.* 2020; Dec 31; 29(158): 200199. doi: 10.1183/16000617.0199-2020.
- 10 Leung J.M., Yang C.X., Tam A., et al. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
- 11 Mammen M.J., Sethi S. COPD and the microbiome // *Respirology* 2016; 21 (4): 590-9.
- 12 Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications // *Hum. Microb. J.* 2020; 17: 100073.
- 13 Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.-P.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22.
- 14 Mentor Ali Ber Lucien, Michael F. Canarie, Paul E. Kilgore, Gladzdin Jean-Denis, Natael Fénelon, Manise Pierre, Mauricio Cerpa, Gerard A. Joseph, Gina Maki, Marcus J. Zervos, Patrick Dely, Jacques Boncy, Hatim Sati, Ana del Rio and Pilar Ramon-Pardo. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19

- era: Perspective from resource-limited settings // *Int. J. Infect. Dis.* 2021; Mar; 104: 250–254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
- 15 J. Rodríguez José Miguel González-Moro, José Luis Izquierdo Alonso. Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19 // *Rev. Esp. Quimioter.* 2021; Oct;34(5):429-440. doi: 10.37201/req/125.2021. Epub 2021 Sep 17.
- 16 Hoque M. Nazmul, M. Shaminur Rahman, Rasel Ahmed, Md. Sabbir Hossain, Md. Shahidul Islam, Tofazzal Islam, M. Anwar Hossain, Amam Zonaed Siddiki. Diversity and genomic determinants of the microbiomes associated with COVID-19 and non-COVID respiratory diseases // *Gene Rep.* 2021;23:101200. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101200. Epub 2021 May 7.
- 17 Tiew P.Y., Mac Aogáin M., Chotirmall S.H. The current understanding and future directions for sputum microbiome profiling in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28(2):121-133. doi: 10.1097/MCP.0000000000000850.
- 18 Canton R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria mas alla de la COVID-19 [Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19] // *Rev. Esp. Quimioter.* 2021; Apr; 34(2): 81-92. Spanish. doi: 10.37201/req/049.2021.
- 19 Jones R., Davis A., Stanley B. et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients // *Pragmat Obs. Res.* 2021; 12: 93-104.
- 20 Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 // *Clin. Exp. Allergy* 2021; 51(9): 1107-20.
- 21 Hoque M.N., Akter S., Mishu I.D. et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* 2021;156:104941. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104941.
- 22 Trujillo C., Garnet B., Zadeh A.V., Urdaneta G., Campos M. Decrease in Exacerbations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Cohort of Veterans with COPD // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2021; 28; 8 (4): 572-579. doi: 10.15326/jcopdf.2021.0234.
- 23 Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. doi: 10.1371/journal.pone.0255659.
- 24 González J., Moncusí-Moix A., Benítez ID. et al. Clinical Consequences of COVID-19 Lockdown in Patients With COPD: Results of a Pre-Post Study in Spain // *Chest.* 2021; 160 (1): 135-138. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.057.
- 25 Ditz B., Christenson S., Rossen J. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection // *Thorax.* 2020; 75 (4): 338-344. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.

REFERENCES

- 1 <https://covid19.who.int/table>.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 Report).
- 3 Leung J.M., Niikura M., Yang Ch.W.T. and Sin D.D. COVID-19 and COPD // *Eur. Respir. J.* 2020 Aug; 56(2): 2002108.
- 4 Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O., Badia J.R., Agustí A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 436-8.
- 5 Beltramo G., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study // *Eur. Respir. J.* 2021; Dec 9; 58(6): 2004474. doi: 10.1183/13993003.04474-2020.
- 6 Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ* 2020; 369: m1985.
- 7 Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // *Heart* 2020; 106 (19): 1503-11.
- 8 Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M., Almeahmadi M., Alqahtani A.S., Quaderi S., Mandal S., Hurst J.R. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2020; 15(5): e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147. eCollection 2020.
- 9 Andrew Higham, Alexander Mathioudakis, Jørgen Vestbo, and Dave Singh. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes // *Eur. Respir. Rev.* 2020; Dec 31; 29(158): 200199. doi: 10.1183/16000617.0199-2020.
- 10 Leung J.M., Yang C.X., Tam A., et al. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
- 11 Mammen M.J., Sethi S. COPD and the microbiome // *Respirology* 2016; 21 (4): 590-9.
- 12 Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications // *Hum. Microb. J.* 2020; 17: 100073.
- 13 Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.-P.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22.
- 14 Mentor Ali Ber Lucien, Michael F. Canarie, Paul E. Kilgore, Gladzdzin Jean-Denis, Natael Fénélon, Manise Pierre, Mauricio Cerpa, Gerard A. Joseph, Gina Maki, Marcus J. Zervos, Patrick Dely, Jacques Boncy, Hatim Sati, Ana del Rio and Pilar Ramon-Pardo. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings // *Int. J. Infect. Dis.* 2021; Mar; 104: 250–254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
- 15 J. Rodríguez José Miguel González-Moro, José Luis Izquierdo Alonso. Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19 // *Rev. Esp. Quimioter.* 2021; Oct;34(5):429-440. doi: 10.37201/req/125.2021. Epub 2021 Sep 17.
- 16 Hoque M. Nazmul, M. Shaminur Rahman, Rasel Ahmed, Md. Sabbir Hossain, Md. Shahidul Islam, Tofazzal Islam, M. Anwar Hossain, Amam Zonaed Siddiki. Diversity and genomic determinants of the microbiomes associated with COVID-19 and non-COVID respiratory diseases // *Gene Rep.* 2021;23:101200. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101200. Epub 2021 May 7.
- 17 Tiew P.Y., Mac Aogáin M., Chotirmall S.H. The current understanding and future directions for sputum microbiome profiling in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28(2):121-133. doi: 10.1097/MCP.0000000000000850.
- 18 Canton R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria mas alla de la COVID-19 [Current microbiological aspects of community respiratory infection beyond COVID-19] // *Rev. Esp. Quimioter.* 2021; Apr; 34(2): 81-92. Spanish. doi: 10.37201/req/049.2021.
- 19 Jones R., Davis A., Stanley B. et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients // *Pragmat Obs. Res.* 2021; 12: 93-104.
- 20 Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 // *Clin. Exp. Allergy* 2021; 51(9): 1107-20.
- 21 Hoque M.N., Akter S., Mishu I.D. et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* 2021;156:104941. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104941.
- 22 Trujillo C., Garnet B., Zadeh A.V., Urdaneta G., Campos M. Decrease in Exacerbations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Cohort of Veterans with COPD // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2021; 28; 8 (4): 572-579. doi: 10.15326/jcopdf.2021.0234.
- 23 Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. doi: 10.1371/journal.pone.0255659.
- 24 González J., Moncusí-Moix A., Benítez ID. et al. Clinical Consequences of COVID-19 Lockdown in Patients With COPD: Results of a Pre-Post Study in Spain // *Chest.* 2021; 160 (1): 135-138. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.057.
- 25 Ditz B., Christenson S., Rossen J. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection // *Thorax.* 2020; 75 (4): 338-344. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Ибраева Лязат Катаевна, ORCID 0000-0002-9917-0258, Доктор медицинских наук, Профессор, Кафедра Внутренних болезней, НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан, +77471516304, lyazat1967@mail.ru

Исабекова Айсулу Махсатовна, ORCID 0000-0002-8347-373X, Магистр Медицины, студент 2 года обучения PhD 8D10100 «Медицина», НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан, +77086254901, aissulu.issabekova@gmail.com

Рыбалкина Дина Хабибуллаевна, ORCID 0000-0002-2041-1259, PhD, Ассоциированный профессор, Кафедра Внутренних болезней, НАО Медицинский университет Караганды, Казахстан, +7 747 387 8299, ystas666@list.ru

Бачева Ирина Викторовна, ORCID 0000-0002-5576-8637, PhD, Ассоциированный профессор, Кафедра Внутренних болезней, НАО Медицинский университет Караганды, +7 777 611 4020, Bacheva@qmu.kz

Ныгиметова Айнаш Аманжоловна, Заведующая отделением Пульмонологии, Областная больница г. Караганды, Казахстан, +7 701 669 0903, ainashn08@mail.ru