

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

Е. И. Саливончик<sup>1</sup>, Э. А. Доценко<sup>2</sup>, Д. П. Саливончик<sup>3</sup>,  
Н. В. Ярец<sup>1</sup>, А. С. Савенкова<sup>4</sup>, М. В. Шолкова<sup>2</sup>

## ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ГЛОТКИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Медицинская служба ДФУГ МВД по Гомельской области,<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,<sup>2</sup>  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,<sup>3</sup>  
Гомельский областной центр профилактической дезинфекции<sup>4</sup>

**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 °С и в условиях содержания 5–10 % CO<sub>2</sub> (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

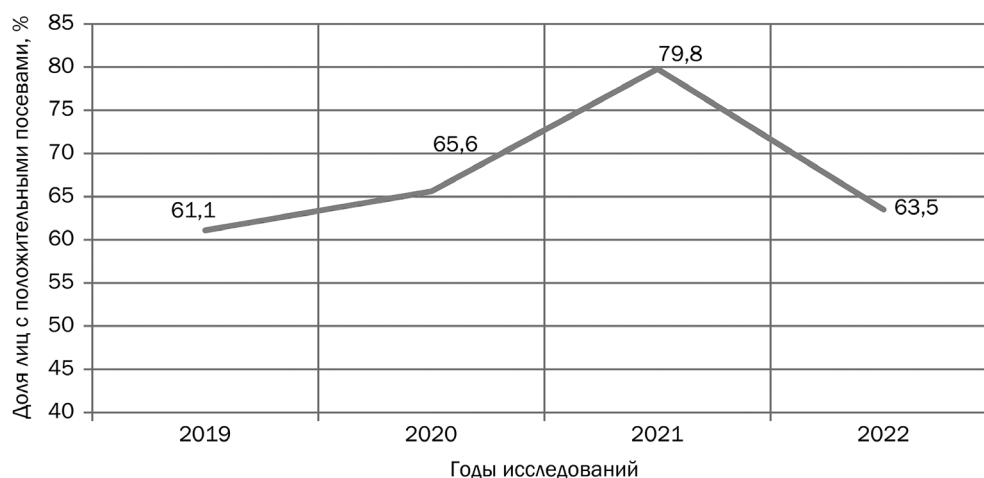


Рисунок 1. Динамика изменения доли положительных результатов бактериологического исследования отделяемого глотки

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*

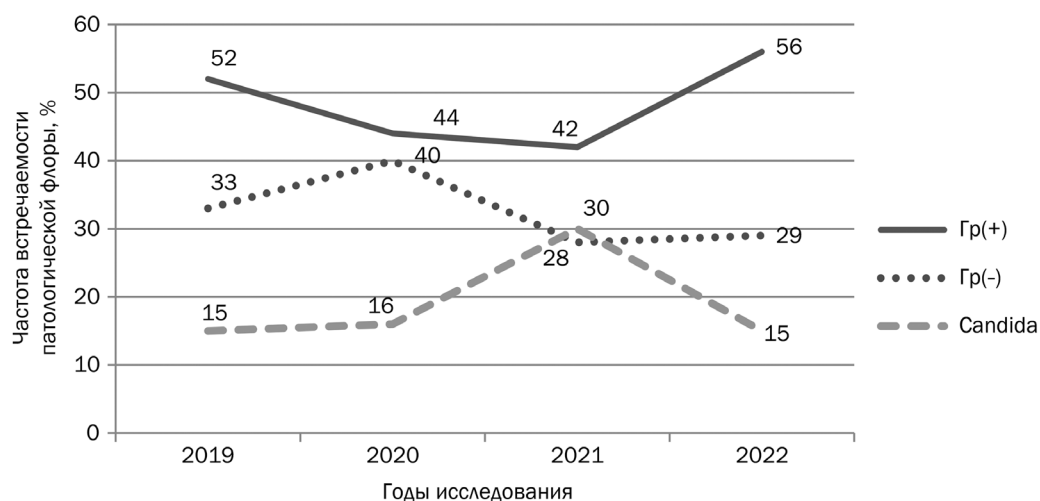


Рисунок 2. Динамика изменения частоты встречаемости патологической микрофлоры глотки



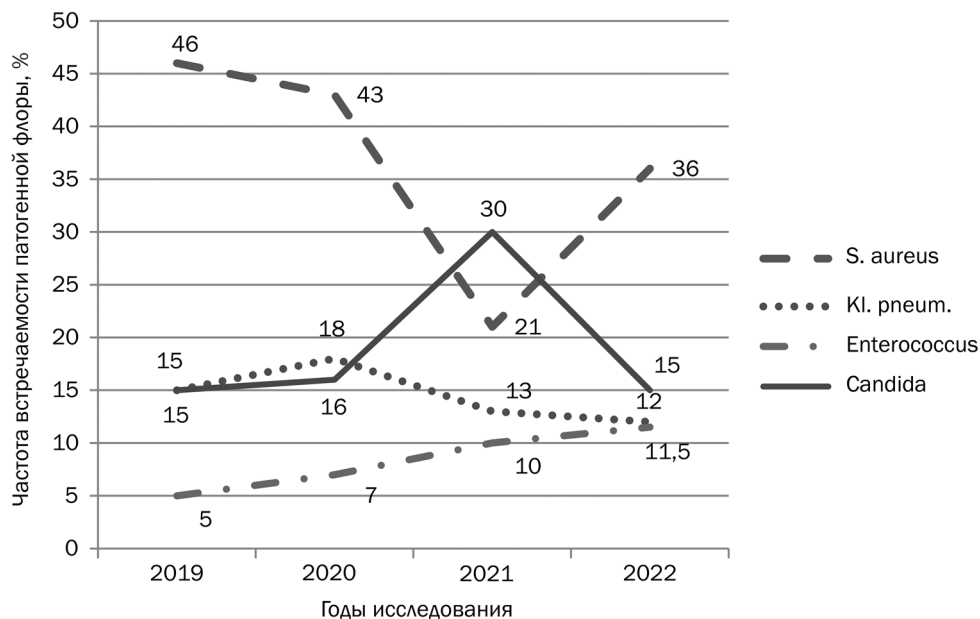


Рисунок 3. Наиболее часто высеваемые патогены при фарингите

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.