

# Энтерококковые инфекции у коронавирусных больных

Е.Е.Пославская

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Лечение инфекционных заболеваний энтерококковой этиологии – серьезная современная медицинская проблема. Энтерококки являются причиной тяжелых инфекционных процессов различной локализации. Микроорганизм *Enterococcus faecium* включен в группу ESKAPE-патогенов. В последние годы повышенный интерес к энтерококкам объясняется еще одной существенной проблемой: у пациентов с коронавирусной инфекцией часто выявляются сопутствующие энтерококковые инфекции, что значительно осложняет состояние больных. В настоящем обзоре обобщены данные по этому вопросу.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, энтерококки, ESKAPE-патогены, COVID-19, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Пославская Е.Е. Энтерококковые инфекции у коронавирусных больных. Бактериология. 2024; 9(3): 105–109. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-105-109

## Enterococcal infections in coronavirus patients

Е.Е.Poslavskaya

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

Treatment of infectious diseases of enterococcal etiology is a serious problem of modern medicine. Enterococci cause severe infectious processes in various locations. Microorganism *Enterococcus faecium* is included in the group of ESKAPE pathogens. In recent years, interest in enterococcus has increased, due to another important problem. In patients with coronavirus infection, concomitant enterococcal infections are often detected, which significantly complicates the patient's condition. This review summarizes the data on this issue.

**Key words:** coronavirus infection, enterococcus, ESKAPE pathogens, COVID-19, SARS-CoV-2

**For citation:** Poslavskaya E.E. Enterococcal infections in coronavirus patients. Bacteriology. 2024; 9(3): 105–109. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-105-109

**В** настоящее время лечение инфекционных заболеваний энтерококковой этиологии представляет собой серьезную медицинскую проблему. Условно-патогенные представители рода *Enterococcus* часто являются причиной тяжелых инфекционных процессов различной локализации (эндокардит, инфекции мочеполовой системы, остеомиелит, септический артрит, бактериемии, дивертикулит, менингит, инфекции дыхательных путей, эндофтальмит и др.) [1, 2].

В ряде исследований были выявлены различные факторы вирулентности энтерококков, которые кодируются генами островков патогенности клеточного генома. На сегодняшний день известно, что патогенность энтерококков обусловлена такими агентами, как гемолизин, желатиназа, энтерококковый поверхностный белок, агрегативная субстанция, кап-

сульные полисахариды, углеводы клеточной стенки и супероксид [3].

Наибольшее клиническое значение имеют патогены *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. Для энтерококков характерен высокий уровень резистентности к антибиотикам. Микроорганизм *E. faecium* включен в группу микроорганизмов, сложных для терапии антимикробными веществами – ESKAPE (аббревиатура названий бактерий *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.). Всемирная организация здравоохранения включила в эту группу наиболее проблемные и опасные микроорганизмы, обладающие множественной лекарственной устойчивостью и не поддающихся антибиотикотерапии.

### Для корреспонденции:

Пославская Евгения Е., младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24

Статья поступила 29.01.2024, принята к печати 30.09.2024

### For correspondence:

Evgenia E. Poslavskaya, Junior Researcher of the department of collection strains, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow region, 142279, Russian Federation

The article was received 29.01.2024, accepted for publication 30.09.2024

### Энтерококки в желудочно-кишечном тракте у пациентов с COVID-19

В ряде исследований были продемонстрированы существенные качественные и количественные изменения микробиома кишечника у пациентов с коронавирусной инфекцией. Отмечено уменьшение содержания полезных представителей нормофлоры и увеличение концентрации потенциальных патогенов (в т.ч. энтерококков) в кишечном биотопе таких больных. Известно, что кишечный эпителий является одним из регуляторов «микробного равновесия» в биотопе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Вопрос о возможности взаимодействия коронавируса SARS-CoV-2 с клетками кишечного эпителия находится в центре внимания нескольких исследовательских групп. Первые результаты о выделении интактных частиц коронавируса из экскрементов пациентов с COVID-19 были представлены китайскими учеными уже в феврале 2020 г. – чуть более чем через месяц после начала эпидемии [5, 6]. Несколько позже исследователи США продемонстрировали способность вируса SARS-CoV-2 воспроизводиться в клетках кишечного эпителия человека. Эксперименты проводились на так называемых энтероидных культурах тканей. Из стволовых клеток тонкого кишечника были выращены эпителиальные энтероиды, содержащие различные типы клеток кишечного эпителия. Показана способность этих клеток экспрессировать рецептор коронавируса ACE2 и сериновые протеазы, необходимые для проникновения вируса. В зараженных эпителиальных клетках SARS-CoV-2 успешно реплицируется [7]. Чуть позже китайские ученые провели аналогичные эксперименты с энтероидами человека и летучей мыши [8]. Подтверждена способность SARS-CoV-2 воспроизводиться в кишечном эпителии. Кроме того, было показано, что в зараженных клетках увеличивается концентрация интерферонов III типа и цитокинов. Авторы связывают эти проявления с кишечными симптомами у больных COVID-19 [8]. Обе группы исследователей в отдельных сериях опытов смогли выделить полноценные вирусные частицы SARS-CoV-2 из экскрементов пациентов с COVID-19 [7, 8].

Резонно предположить, что нарушение целостности кишечного эпителия влечет за собой изменения двух его важных функций:

- нарушается функция эпителия как регулятора кишечного микробиома;
- вследствие дисфункции кишечного барьера в кровь больного могут попадать бактерии ЖКТ.

Не вызывает сомнений тот факт, что дисбаланс кишечной микробиоты приводит к пролиферации патогенов. Давно отмечено, что нарушение микробиома ЖКТ часто является причиной заболеваний, вызываемых энтерококками, клостридиями и представителями семейства *Enterobacteriaceae* [9].

В ряде работ описано, что у больных с COVID-19 в кишечной микробиоте происходит изменение соотношения микробных субпопуляций в направлении увеличения содержания энтерококков и некоторых других условно-патогенных бактерий. Так, исследования, проводимые в Гонконге (Китай), позволили выявить дисбиоз кишечника у 15 обследованных COVID-19-пациентов. По данным метагеномного анализа в фекальных образцах обнаружено сниженное по сравнению с нормальными показателями содержание представителей семейств *Lachnospiraceae*, *Eubacteriaceae* и

*Oscillospiraceae*. В частности, отмечены низкие концентрации бактерий, производящих бутират (роды *Faecalibacterium* и *Roseburia*). Вместе с тем в изученных образцах доминировали условно-патогенные энтерококки, клостридии, энтеробактерии и бактериоиды [10].

Случаи дисбиоза кишечника у 57 пациентов с COVID-19 описаны в аналогичном исследовании другой группы китайских ученых [11]. Авторы описали тяжелое состояние таких больных. В образцах экскрементов пациентов констатировано существенное снижение содержания бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum* и *Eubacterium rectale*). В целом в материалах обнаружено повышенное содержание энтерококков и энтеробактерий [11].

Примечательна работа, опубликованная учеными Медицинской школы Массачусетского университета. Авторы предлагают использовать данные бактериологического анализа фекалий для дальнейшего прогнозирования состояния COVID-19-больного.

Доминирование в экскрементах микроорганизма *E. faecalis* неизбежно приводит к ухудшению состояния пациента. Такой вывод ученые сделали на основе изучения 69 больных с COVID-19 [12].

В исследовании [13] бактериологический анализ фекальных образцов 187 пациентов с диагнозом COVID-19 был дополнен изучением их сывороток на наличие отдельных воспалительных факторов. Одна из групп включала пациентов с артериальной гиперемией, во второй группе были COVID-19-больные без проявлений жара. У больных с жаром обнаружено повышенное содержание в экскрементах патогена *E. faecalis* и увеличение концентраций в сыворотке цитокинов (интерлейкин-6, -10), лейкоцитов, нейтрофилов, D-димера (показатель тромбообразования) и индикаторов повреждения тканей и клеток (LDH, CAP) [13].

Исследования, проведенные в Италии, подтверждают вывод о корреляции между кишечным дисбиозом и осложнением состояния пациентов с коронавирусной инфекцией [14]. Бактериальный профиль 69 образцов экскрементов тяжелобольных пациентов изучался на основе 16S-метагеномики. Отмечена значительная реакция в микробиоме представителей семейств *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Продуцируемые ими короткоцепочечные жирные кислоты играют важную роль в модуляции иммунных и воспалительных реакций. С другой стороны, в анализируемых образцах было обнаружено завышенное содержание условно-патогенных бактерий семейств *Enterococcaceae*, *Coriobacteriaceae* и *Staphylococcaceae*. В частности, в фекалиях превалировал патоген *E. faecium* [14].

Интересные данные представлены в работе Venzon [15]. В исследовании ученых из США было поставлено несколько задач:

- исследовать микробиом кишечника мышей, зараженных SARS-CoV-2;
- изучить морфологические изменения кишечного эпителия зараженных вирусом животных;
- провести бактериологический анализ экскрементов у 96 пациентов, зараженных COVID-19;
- исследовать образцы крови тех же пациентов на наличие микробной контаминации.

По полученным данным, у всех зараженных вирусом мышей обнаружен дисбиоз кишечника. При этом у экспериментальных животных кардинально изменен кишечный эпителий. Микроскопия гистологических срезов тканей позволила выявить в эпителии редукцию клеток Панета, обеспечивающих антибактериальную защиту. У оставшихся клеток Панета констатированы частичные разрушения.

Бактериологический анализ фекалий всех COVID-19-пациентов показал превалирование в микробиоме микроорганизмов семейств *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. У 95 больных обнаружены инфекции кровотока, вызываемые патогенами этих же семейств. Авторы сделали заключение, согласно которому разрушение клеток кишечного эпителия обеспечивает транслокацию бактерий из кишечника в кровоток [15].

Энтерококковые инфекции кровотока у коронавирусных больных

Исследования, проведенные в Северной Греции [16], показали, что основными этиологическими агентами инфекций кровотока у больных с COVID-19 являются энтеробактерии и энтерококки. В 122 образцах крови от пациентов с бактериемией выявлено 166 штаммов патогенов, среди которых чаще всего обнаруживались *Acinetobacter baumannii* (51 штамм), *Klebsiella pneumoniae* (45 штаммов) и *E. faecium* (31 штаммов) [16]. Очень похожие результаты получили ученые из Индии, обследовавшие 64 COVID-19-пациентов с инфекциями кровотока. Отмечено, что при вторичных бактериальных инфекциях состояние больных изменяется в сторону ухудшения [17]. Следует учитывать, что вторичные инфекции кровотока пациентов с коронавирусной инфекцией могут быть вызваны не только бактериями, но и патогенными грибами. Возможны также сочетания бактериально-грибных осложнений. Об этом свидетельствуют данные, опубликованные в двух статьях итальянских ученых [18, 19]. В работе Signorini [18] были обследованы 92 пациента с COVID-19 из отделений интенсивной терапии. У 16 из них обнаружили бактериальные инфекции кровотока, вызываемые метициллинрезистентными стафилококками, энтерококками и стрептококками (8, 6 и 2 случая соответственно). Вместе с тем из 41 анализируемого образца были изолированы грибы *Candida albicans* и *Candida nonalbicans* [18].

Posteraro [19] также удалось выделить грибы рода *Candida* из образцов крови тяжелобольных пациентов с COVID-19 (Рим, Италия). Однако более часто из крови пациентов выделяли патогенны *S. aureus* (32,8% всех изолятов), представителей семейства *Enterobacteriaceae* (20,7%), *E. faecalis* (17,2%), грибов *Candida* (13,8%) и *P. aeruginosa* (10,3%). Авторы подчеркивают высокий уровень смертности среди COVID-19-больных со вторичными инфекциями кровотока [19].

Тяжелое состояние COVID-19-больных с инфекциями кровотока энтерококковой этиологии описано в работе Giacobbe [20]. В одном из госпиталей Генуи (Италия) были зарегистрированы 223 пациента с COVID-19. Позже были переведены в отделение интенсивной терапии 43 больных, находящихся в критическом состоянии. У 29 из них вторичная инфекция кровотока была вызвана патогеном *E. faecalis*, у 22 – *E. faecium* [20].

Высок уровень частоты контаминации кровотока энтерококками у пациентов с коронавирусной инфекцией и в рабо-

те Bonazzetti [21]. Из 89 обследованных пациентов с COVID-19 у 60 была обнаружена бактериемия (Милан, Италия). Бактериологический анализ позволил выделить 117 изолятов патогенов из образцов крови пациентов. Большинство из них (53 штамма) – энтерококки. В частности, идентифицированы 26 штаммов *E. faecium*, 26 штаммов *E. faecalis* и 1 изолят *Enterococcus hirae*. Несколько меньше выявлено коагулазонегативных стафилококков (24 штамма), энтеробактерий (19 штаммов) и грибов рода *Candida* (2 изолята). Авторы также предполагают, что патогены проникают в кровоток из кишечника [21].

### **Энтерококковые инфекции мочеполовой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией.**

Одно из первых исследований, в котором представлены данные о вторичных бактериальных инфекциях мочеполовой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией, было проведено Garcia-Vidal [22]. У четырех из обследованных 72 пациентов из образцов мочи выделен патоген *E. faecium* [22]. При обследовании пациентов с COVID в Объединенных Арабских Эмиратах также в ряде случаев были констатированы инфекции мочеполовой системы. Один из этиологических агентов этих инфекций – патоген *E. faecalis* [23]. В работе [24] убедительно продемонстрировано, что у COVID-19-больных значительно увеличивается риск развития урологических инфекций, вызываемых энтерококками (*E. faecalis* и *E. faecium*) [24]. В исследовании, проведенным Бычинским с соавт. (Москва) анализировались нозокомиальные инфекции у пациентов с тяжелым COVID-19. В результате было показано, что этиологическими агентами урогенитальных инфекций таких больных чаще всего являются бактерии *E. faecalis* и *E. faecium* [25].

### **Заключение**

Входные ворота коронавирусной инфекции – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты ЖКТ. Процесс проникновения вируса в верхние и нижние отделы дыхательной системы хорошо изучен. Вместе с тем вопрос о механизмах поступления SARS-CoV-2 в ЖКТ дискутируется до настоящего времени. В этой связи примечательна публикация Sun [26], в которой китайские ученые представили данные об изменении свойств COVID-19 в средах с низкими показателями pH. Показано, что коронавирус не утрачивает активность после инкубации в растворе с pH 2,2 в течение 60 мин [26]. Таким образом, есть основания для предположения, что COVID-19 может преодолевать кислотный барьер желудка и проникать далее в кишечник. С другой стороны, следует учитывать то обстоятельство, что у многих людей (преимущественно пожилых) кислотность желудка может быть значительно понижена, что обуславливает риск заражения инфекционными агентами (вирусами, бактериями, грибами).

Коронавирусное инфицирование кишечника влечет за собой радикальные изменения кишечной микробиоты. COVID-19 не взаимодействует с бактериальными клетками. Количественные и качественные изменения микробиома являются следствием дисфункции его регуляторов. Один из основных регуляторов микробного баланса кишечника – иммунная система организма [27]. Давно известно, что у пациентов с признаками иммунодефицита развивается дисбиоз



кишечника. Это было показано в ряде исследований больных с онкологическими заболеваниями. У таких пациентов в кишечной микрофлоре преобладали энтерококки и протеобактерии [28–31].

На сегодня можно считать доказанным, что коронавирусная инфекция сопровождается снижением уровня иммунной защиты организма. В частности показано, что у пациентов с коронавирусной инфекцией диагностируется лимфопения [32, 33]. Таким образом, иммунологическая дисфункция – одна из причин дисбактериоза ЖКТ. Еще одним регулятором микробиома является кишечный эпителий [4]. Коронавирус изменяет его целостность, инфицируя эпителиоциты [7, 8, 15]. Дополнительной причиной дисбиоза ЖКТ может стать применение антибиотиков, в случае если COVID-19-пациенту назначали антибиотикотерапию. Очень часто это назначение не ориентировано на конкретные бактерии-мишени и не обеспечивает селективную деконтаминацию патогенов.

Важно подчеркнуть, что при существенном микробном дисбалансе нарушается механизм колонизационной резистентности кишечника [34, 35]. Анализ публикаций, приведенных в настоящем обзоре, позволяет сделать заключение, что в кишечном микробиоме COVID-19-пациентов доминируют энтерококки и энтеробактерии. Микроорганизмы способны проникать в кровоток из-за частичной деструкции кишечного эпителия. Вторичные бактериальные инфекции кровотока осложняют состояние COVID-19-пациентов. Чаще всего этиологическими агентами таких инфекций являются представители семейств *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. По кровеносным сосудам бактерии могут далее проникать в любые органы. В настоящем обзоре отмечены энтерококковые инфекции мочеполовой системы SARS-CoV-2-больных. В будущем предстоит выяснить другие проявления патогенного действия *E. faecium* и *E. faecalis* у коронавирусных пациентов.

Потенциальную опасность вторичных энтерококковых инфекционных осложнений после коронавирусной инфекции следует учитывать при выборе антимикробных лечебно-профилактических средств (бактериофагов, бактериоцинов, антибиотиков, пробиотиков, литических ферментов). В этих условиях использование специализированных препаратов, селективных в отношении конкретных микроорганизмов, является предпочтительным.

#### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### Financial support

The work was carried out within the framework of the industry program of Rosпотребнадзор.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Афанасьева ЕН, Бочанова ЕН, Гордина ОВ, Бердиев ША, Иванова ОВ. Энтерококки: современное значение для медицинской практики.

- Современные проблемы науки и образования. 2022;2:144. / Afanasova EN, Bochanova EN, Gordina OV, Berdiev SA, Ivanova OV. Enterococcus: modern importance for medical practice. Modern Problems of Science and Education. 2022;2:144. DOI: 10.17513/spno.31555 (In Russian).
2. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology (Reading). 2009 Jun;155(Pt 6):1749-1757. DOI: 10.1099/mic.0.026385-0
3. Миронова АВ. Факторы вирулентности энтерококков. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;4(часть 1):67-70. / Mironova AV. Virulence factors of enterococci. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;4(часть 1):67-70. (In Russian).
4. Zhou A, Yuan Y, Yang M, Huang Y, Li X, Li S, et al. Crosstalk Between the Gut Microbiota and Epithelial Cells Under Physiological and Infectious Conditions. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jan 27;12:832672. DOI: 10.3389/fcimb.2022.832672
5. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). China CDC Wkly. 2020 Feb 21;2(8):123-124.
6. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;49(2):147-157. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
7. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol. 2020 May 13;5(47):eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
8. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Jul;26(7):1077-1083. DOI: 10.1038/s41591-020-0912-6
9. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. Nat Rev Immunol. 2013 Nov;13(11):790-801. DOI: 10.1038/nri3535
10. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
11. Tang L, Gu S, Gong Y, Li B, Lu H, Li Q, et al. Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. Engineering (Beijing). 2020 Oct;6(10):1178-1184. DOI: 10.1016/j.eng.2020.05.013
12. Ward D, Bhattarai S, Rojas-Correa M, Purkayastha A, Holler D, Qu M, et al. The intestinal and oral microbiomes are robust predictors of COVID-19 severity the main predictor of COVID-19-related fatality. Preprint, 2021. University of Massachusetts Chan Medical School Faculty Publications. DOI: 10.1101/2021.01.05.20249061
13. Zhou Y, Shi X, Fu W, Xiang F, He X, Yang B, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Correlates with Abnormal Immune Response in Moderate COVID-19 Patients with Fever. J Inflamm Res. 2021 Jun 17;14:2619-2631. DOI: 10.2147/JIR.S311518
14. Gaibani P, D'Amico F, Bartoletti M, Lombardo D, Rampelli S, Fornaro G, et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Jun 29;11:670424. DOI: 10.3389/fcimb.2021.670424
15. Venzon M, Bernard-Raichon L, Klein J, Axelrad JE, Zhang C, Hussey GA, et al; Yale IMPACT Research Team. Gut microbiome dysbiosis during COVID-19 is associated with increased risk for bacteremia and microbial translocation. bioRxiv [Preprint]. 2022 Mar 2:2021.07.15.452246. DOI: 10.1101/2021.07.15.452246
16. Protonotariou E, Mantzana P, Meletis G, Tychala A, Kassomenaki A, Vasilaki O, et al. Microbiological characteristics of bacteremias among COVID-19 hospitalized patients in a tertiary referral hospital in Northern Greece during the second epidemic wave. FEMS Microbes. 2021 Dec 2;2:xtab021. DOI: 10.1093/femsmc/xtab021
17. Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, Kumar D, Midha N, Tak V, et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2021 Sep 8;21(1):933. DOI: 10.1186/s12879-021-06647-x

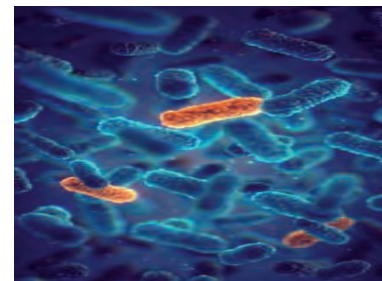
18. Signorini L, Moioli G, Calza S, Van Hauwermeiren E, Lorenzotti S, Del Fabro G, et al. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor.* 2021 Jun 11;3(6):e0430. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000430
19. Posteraro B, De Angelis G, Menchinelli G, D'Inzeo T, Fiori B, De Maio F, et al. Risk Factors for Mortality in Adult COVID-19 Patients Who Develop Bloodstream Infections Mostly Caused by Antimicrobial-Resistant Organisms: Analysis at a Large Teaching Hospital in Italy. *J Clin Med.* 2021 Apr 17;10(8):1752. DOI: 10.3390/jcm10081752
20. Giacobbe DR, Labate L, Tutino S, Baldi F, Russo C, Robba C, et al. Enterococcal bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1779-1786. DOI: 10.1080/07853890.2021.1988695
21. Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, Oreni L, Casalini G, Galimberti LR, et al. Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Crit Care Med.* 2021 Jan 1;49(1):e31-e40. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004748
22. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):83-88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
23. Senok A, Alfaresi M, Khansaheb H, Nassar R, Hachim M, Al Suwaidi H, et al. Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infect Drug Resist.* 2021 Jun 21;14:2289-2296. DOI: 10.2147/IDR.S314029
24. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 20;18(8):4358. DOI: 10.3390/ijerph18084358
25. Bychinin M, Antonov I, Klypa T, Mandel A, Minets A, Kolyshkina N, et al. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *General Reanimatology.* 2022;18;1. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10
26. Sun Z, Cai X, Gu C, Zhang R, Han W, Qian Yu, et al. Stability of the COVID-19 virus under wet, dry and acidic conditions. Preprint from medRxiv, April, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.09.20058875
27. Willing BP, Gill N, Finlay BB. The role of the immune system in regulating the microbiota. *Gut Microbes.* 2010 Jul;1(4):213-223. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12520
28. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2012 Oct;55(7):905-14. DOI: 10.1093/cid/cis580
29. Taur Y, Coyte K, Schluter J, Robilotti E, Figueroa C, Gjonbalaj M, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med.* 2018 Sep 26;10(460):eaap9489. DOI: 10.1126/scitranslmed.aap9489
30. Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, Littmann ER, Taur Y, Sung AD, et al. Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):822-834. DOI: 10.1056/NEJMoa1900623
31. Liao C, Taylor BP, Ceccarani C, Fontana E, Amoretti LA, Wright RJ, et al. Compilation of longitudinal microbiota data and hospitalome from hematopoietic cell transplantation patients. *Sci Data.* 2021 Mar 2;8(1):71. DOI: 10.1038/s41597-021-00860-8
32. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020 Sep;225:31-32. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
33. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. RETRACTED ARTICLE: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* 2020 Apr 7;20(5):554. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9
34. Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Dec 23;11:716299. DOI: 10.3389/fcimb.2021.716299
35. Leshem A, Liwinski T, Elinav E. Immune-Microbiota Interplay and Colonization Resistance in Infection. *Mol Cell.* 2020 May 21;78(4):597-613. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.03.001

## НОВОСТИ НАУКИ

### Эффективное средство против бактерий, устойчивых к нескольким классам антибиотиков

Результаты исследований показали, что новый класс антибиотиков, состоящий из макроциклических пептидов, был продемонстрирован в экспериментах *in vivo* и *in vitro* для эффективного лечения инфекций, вызванных штаммами *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к карбапенемам.

Кроме того, полученные результаты заложили основу для клинических испытаний на людях с целью проверки безопасности и эффективности зосурабальпина, макроциклического пептида, для лечения устойчивых к лекарствам инфекций *Acinetobacter* у людей. Эти антибиотики лечат инфекцию, улавливая транспортный комплекс липополисахарид-LptB2FGC и предотвращая его экспорт липополисахарида на внешнюю мембрану.



- Pahil KS, Gilman MSA, Baidin V, Clairfeuille T, Mattei P, Bieniossek C, et al. A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. Nature. 2024 Jan;625(7995):572-577. DOI: 10.1038/s41586-023-06799-7 <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06799-7>*
- Zampaloni C, Mattei P, Bleicher K, Winther L, Thäte C, Bucher C, et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. Nature. 2024 Jan;625(7995):566-571. DOI: 10.1038/s41586-023-06873-0*