

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

#### Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

#### Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
30.09.1999 г. (№019273)  
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя  
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 93 Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Султанова Ф.М., Балыкина Ю.Е. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19
- 108 Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С., Гольман И.А., Осипова Н.Н., Привольнев В.В., Стецюк О.У., Соколовская В.В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг?
- 134 Рыбалкина Т.Н., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Спиридонова А.С., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И. Роль пневмоцист в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов с ортотопической трансплантацией сердца
- 139 Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., Магандалиева А.С., Кереева М.А. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

### Антибиотикорезистентность

- 147 Умпелева Т.В., Шульгина М.В., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. Чувствительность к антибактериальным препаратам нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных у пациентов Уральского федерального округа
- 156 Ермолаева С.А., Карпова Т.И., Андриянов П.А., Журилов П.А., Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Кунда М.С., Лискова Е.А., Груздева О.А., Климова Е.А., Посуховский Е.А., Кареткина Г.Н., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н., Пронина Т.В., Тартаковский И.С. Распространение антимикробной устойчивости среди клинических и пищевых изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных в Москве в 2019–2021 гг.

### Антимикробные препараты

- 165 Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Халиулин А.В. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов

### Лабораторная диагностика

- 171 Мальчикова А.О., Клясова Г.А. *In house* метод ускоренной идентификации грибов из положительной гемокультуры с помощью матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии у больных с инфекцией кровотока

### Опыт работы

- 181 Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации)

## Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации)

Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:  
Сергей Дмитриевич Митрохин  
Эл. почта: s\_mitrokhin@mail.ru

Ключевые слова: COVID-19, маркеры воспалительного ответа, вторичная вирусно-бактериальная пневмония, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Разработать локальные клинические протоколы антибактериальной терапии COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии в терапевтическом отделении городской клинической больницы на основании анализа лечебного процесса у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 1382 случаев госпитализации в терапевтическое отделение пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией за период с 2020 по 2021 г. Осуществлена оценка структуры этиотропной терапии, частоты и сроков проведения микробиологических исследований, проявления основных маркеров бактериальной инфекции при динамическом контроле клинко-лабораторных показателей у пациентов с назначенной антибактериальной терапией, а также показателей пребывания пациентов в терапевтическом отделении больницы. На основании результатов микробиологических исследований произведена оценка микробного пейзажа нижних дыхательных путей пациентов и анализ чувствительности ведущей микрофлоры к широкому спектру антибиотиков.

**Результаты.** Доминирующей флорой при COVID-19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов являлись грамотрицательные бактерии: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, их доля составила более 50%. Среди штаммов *K. pneumoniae* 89,4% были продуцентами БЛРС, 63,5% штаммов оказались устойчивыми к карбапенемам, что с высокой вероятностью позволяет считать их продуцентами карбапенемаз. Среди штаммов *P. aeruginosa* доля штаммов, устойчивых к карбапенемам и с высокой долей вероятности являющихся продуцентами карбапенемаз составила 41,1%. Среди штаммов *Acinetobacter* spp. таковыми оказались 76,4%, также была выявлена ассоциированная устойчивость к фторхинолонам и аминогликозидам. Грамположительные микроорганизмы обнаруживались в 34,3% случаев и в основном были представлены *S. aureus* (74,9%), при этом только 26,4% штаммов этого возбудителя являлись метициллинорезистентными.

**Выводы.** Микробиологический мониторинг, проведенный в 2020–2021 гг., обнаружил наличие среди возбудителей вирусно-бактериальной пневмонии на раннем этапе госпитализации существенной доли полирезистентных грамотрицательных бактерий. На основе полученных микробиологических данных разработаны и предложены стартовые эмпирические схемы антибактериальной терапии вторичной вирусно-бактериальной пневмонии, осложняющей течение COVID-19.

Original Article

## Real-life antimicrobial therapy in hospitalized patients with COVID-19 (preliminary results and recommendations)

Mitrokhin S.D., Orlova O.E., Yankovskaya O.S., Gosteva I.V., Galitskiy A.A., Karpova I.V., Vedyashkina S.G., Shkoda A.S.

City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russia

Contacts:  
Sergej D. Mitrokhin  
E-mail: s\_mitrokhin@mail.ru

Key words: COVID-19, inflammatory response markers, secondary viral-bacterial pneumonia, antimicrobial therapy.

**Objective.** Development of local clinical protocols for antibacterial therapy of COVID-19-associated bacterial pneumonia in the therapeutic department of the city clinical hospital based on an analysis of the treatment process in patients with COVID-19-associated pneumonia.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 1382 cases of hospitalization in the therapeutic department of patients with COVID-19-associated pneumonia for the period from 2020 to 2021 was carried out. The structure of etiotropic therapy, the frequency and timing of microbiological studies of the biomaterial, the manifestations of the main markers of bacterial infection during dynamic monitoring of clinical and laboratory parameters in patients prescribed antibiotic therapy, as well as statistics of the stay of patients in the therapeutic department of the hospital were assessed. Based on the results obtained in

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

the course of microbiological studies, an assessment was made of the microbial landscape of the lower respiratory tract of patients with an analysis of the sensitivity of strains of the leading microflora to a wide range of antibiotics.

**Results.** The study found that the dominant flora in COVID-19-associated pneumonia in hospitalized patients was gram-negative bacteria – *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* – their proportion was more than 50%. Among *K. pneumoniae* strains, 89.4% were ESBL producers, 63.5% of the strains were resistant to carbapenems, which with a high probability allows them to be considered carbapenemase-producing strains. Among the strains of *P. aeruginosa*, the proportion of strains resistant to carbapenems and with a high degree of probability being strains – producers of carbapenemase was 41.1%. Among strains of *Acinetobacter spp.* these were 76.4%, and associated resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides was also demonstrated. Gram-positive microorganisms were found in 34.3% of cases and were mainly represented by strains of *S. aureus* (74.9%), only 26.4% of strains of this pathogen were methicillin-resistant.

**Conclusions.** Microbiological monitoring conducted in 2020–2021 revealed the presence, among the pathogens of viral-bacterial pneumonia, at an early stage of hospitalization, a significant proportion of gram-negative bacteria with resistance of the MDR and XDR types. Based on the obtained microbiological data, starting empirical schemes for antibacterial therapy of secondary viral and bacterial pneumonia, which complicated the course of a new coronavirus infection COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus, were developed and proposed.

## Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома [2–6].

Во всех странах, в том числе в России, произошли значительные изменения в системе здравоохранения, направленные на борьбу с пандемией. В то же время нельзя забывать о глобальных угрозах для здоровья людей, которые в нынешней ситуации временно отошли на второй план, в частности, о повсеместном росте антибиотикорезистентности [7].

Вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии COVID-19 в России отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов (АБП) в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 получали антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты в амбулаторных условиях [8].

Вне всякого сомнения, сложившая ситуация будет способствовать значительному росту антибиотикорези-

стентности и иметь серьезные неблагоприятные последствия в будущем. Необоснованная антибактериальная терапия (АБТ) приводит к ряду нежелательных явлений, которые могут значительно ухудшить состояние пациента, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям [1, 7, 9].

Чтобы понять, надо ли принимать антибиотики при COVID-19, следует оценить доказательства риска бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, связанных с ними бактериальных патогенов, способов диагностики бактериальных инфекций и методов их лечения.

Последняя на сегодняшний день, 15-я версия Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 22.02.2022 г. гласит: «Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина (ПКТ) более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%)» [1].

Косвенными признаками присоединения вторичной бактериальной флоры и возникновения бактериальной пневмонии могут служить влажные хрипы, выслушиваемые локально при аускультации; повторное повышение температуры после ее изначальной нормализации [10].

Существуют определенные изменения лабораторных показателей, которые могут говорить об утяжелении состояния пациента и ухудшении прогноза. К ним относятся [10–15]:

1. D-димер:  $> 1000$  нг/мл (норма до 500 нг/мл).
2. С-реактивный белок (СРБ):  $> 100$  мг/л (норма до 8 мг/л).
3. ЛДГ:  $> 245$  МЕ/л (норма 110–210 МЕ/л).
4. Тропонин: более чем в 2 раза выше верхней границы нормы.

5. Ферритин: > 500 мкг/л.
6. КФК: более чем в 2 раза выше верхней границы нормы.
7. Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов).
8. Лимфопения (снижение абсолютного количества лимфоцитов).

Но нужно четко понимать, что ориентироваться на показатели СРБ, ферритина и другие лабораторные маркеры воспаления как на признаки присоединения вторичной бактериальной инфекции у больных с COVID-19 не всегда имеет смысл, так как их повышение нередко обусловлено развитием гипериммунного ответа, и не может служить поводом для назначения АБТ. В отличие от обычных бактериальных пневмоний, поражение легких при COVID-19 и изменения, вызванные этим поражением, могут быть связаны с иммунными механизмами, когда идет развитие так называемого цитокинового шторма за счет синдрома активации макрофагов [16].

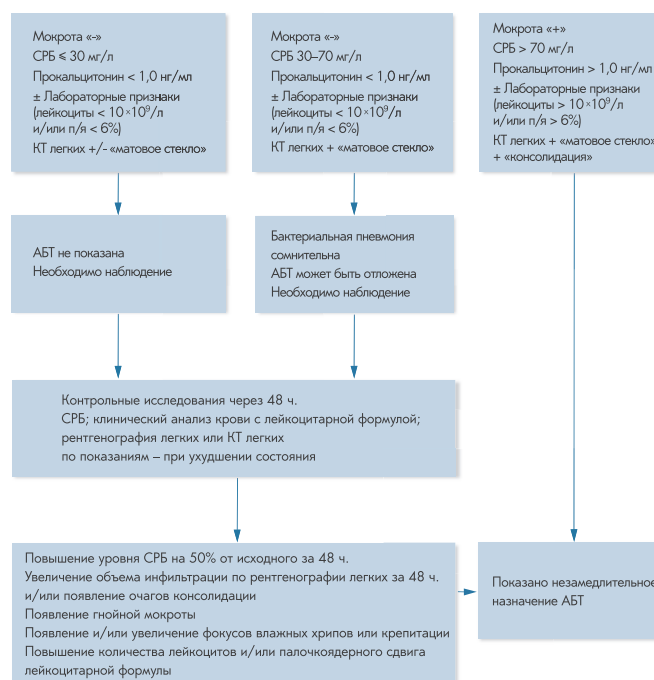
Большинство авторов публикаций, посвященных проблеме диагностики и лечения COVID-19, указывают, что единственным лабораторным маркером, позволяющим дифференцировать бактериальный и гипериммунный процесс у пациента с COVID-19, является уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови, а именно его повышение [1, 2, 11, 17].

В то же время экспертами Американского общества инфекционных болезней (IDSA) был сделан вывод о том, что оценка только уровня ПКТ не может быть использована при принятии решения о начале приема АБП или отмене их у пациентов с COVID-19. Эксперты IDSA считают, что в повседневной практике только сочетание клинического течения заболевания и результатов лабораторных исследований и визуализации является лидером в оценке вероятности бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 [18].

Список «красных флажков», при появлении которых нужно поставить вопрос о применении антибиотиков [2, 17, 19, 20]:

- новая волна лихорадки > 38°C и интоксикации на поздних сроках инфекции (после 12 дня болезни);
- появление гнойной мокроты;
- новая волна повышения уровня СРБ в крови на поздних сроках инфекции (после 12 дня болезни);
- повышение ПКТ в крови > 0,5 нг/мл;
- повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в клиническом анализе крови;
- компьютерная томография (КТ) легких: вирус-ассоциированное поражение легких в большей степени характеризуется рентгенологической картиной в виде «матовых стекол»; в то же время бактериальная пневмония в большей степени характеризуется рентгенологической картиной в виде участков «консолидации».

На приведенной ниже блок-схеме представлен алгоритм принятия решения о назначении антибиотиков при SARS-CoV-2-ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19 [17]:



Итак, врач на основании результатов данного алгоритма диагностировал у госпитализированного пациента с COVID-19 переход вирусной пневмонии в вирусно-бактериальную, что требует назначения АБП. И здесь встает вопрос: какие антибиотики окажутся максимально эффективными при терапии вирусно-бактериальной пневмонии у больного с COVID-19 на госпитальном этапе его лечения?

В той же 15-ой версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 22.02.2022 г. представлены схемы АБТ у пациентов вне ОРИТ и в ОРИТ (Таблица 1 и 2).

Как видно из предложенного широкого спектра АБП, выбор оптимального антибиотика для врача превращается в увлекательный квест с непредсказуемым результатом.

И не будем забывать, что при доказанном наличии пневмонии, согласно международным рекомендациям, АБТ должна быть назначена врачом эмпирически в течение ближайших 4 ч. Показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивается качество оказания лечебной помощи [12, 14].

Согласно данным литературы, было показано, что в течение последнего десятилетия доминирующими бактериальными возбудителями грипп-ассоциированной бактериальной пневмонии остаются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [12–15, 19, 21–23]. Данная тенденция особенно выражена у пациентов, нуждающихся в госпитализации.

В исследовании, проведенном в США в 2009 г., у пациентов с гриппом А H1N1 (pdm09), поступивших в ОРИТ, *S. aureus* был выделен почти в одной трети случаев [24]. В аналогичных исследованиях в Австралии *S. aureus* был обнаружен у 26% пациентов [25].

Таблица 1. АБТ нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре [1]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АМП > 2 дней и не имеющих других факторов риска**	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП в/в, в/м ИЛИ Ампициллин в/в, в/м	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями* И/ИЛИ принимавших за последние 3 мес. АМП > 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП в/в, в/м ИЛИ ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам, цефотаксим/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ Цефтаролин*** в/в ИЛИ Эртапенем**** в/в, в/м	

ВП – внебольничная пневмония; ИЗП – ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам); РХ – респираторный хинолон; ЦС – цефалоспорин.

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

\*\* К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение > 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

\*\*\* Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП.

\*\*\*\* Использовать по ограниченным показаниям: пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

Наличие *S. aureus* является одним из предикторов высокой смертности. Rice T. и соавт. показали, что у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с грипп-ассоциированной бактериальной пневмонией, наличие *S. aureus* ассоциировалось с увеличением относительного риска смерти в 2,82 раза [24]. Наиболее высоким уровнем устойчивости к АБП обладает метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA) [25]. Было показано, что *S. aureus* был наиболее часто встречающимся возбудителем, за которым следовали *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [26].

Вторичная вирусно-бактериальная пневмония, которая развивается к концу первой недели от момента заболевания гриппом, чаще всего вызвана *S. pneumoniae*, *S. aureus* или *H. influenzae*. В этой ситуации предпочтительно использовать следующие сочетания антибиотиков: цефалоспорин III поколения ± макролид или ингибиторозащищенный аминопенициллин ± макролид. В случае развития бактериальной пневмонии на второй неделе обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях): цефалоспорин IV поколения ± макролид или карбапенем ± ванкомицин или линезолид [13–15, 24, 25].

Что же касается COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии, то аналогичных данных по бактериальным патогенам в доступной литературе мы не нашли. Таким образом, несмотря на полученный опыт лечения пациентов с COVID-19, вопросы по выбору адекватной АБТ не решены до сих пор. При этом от практического здравоохранения требуется наиболее рациональное использование средств, что диктует необходимость выбора не только эффективного, но и экономически выгодного лечения. Однако на сегодняшний день отсутствует единая клинически и фармакоэконо-

мически оптимальная, принятая большинством авторов тактика лечения COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии.

Для решения данной проблемы необходим анализ частоты выделения тех или иных бактериальных патогенов, ассоциированных с COVID-19; эффективности лекарственных АБП в отношении этих патогенов; повышение качества мониторинга возбудителей в существующих условиях не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе; разработка актуальных рекомендаций по выбору стартовых АБП для эмпирической терапии COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии, аналогичных грипп-ассоциированной бактериальной пневмонии.

**Цель работы** – анализ лечебного процесса больных с COVID-19 в терапевтическом отделении № 7 городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова в 2020–2021 гг., у которых были зарегистрированы случаи возникновения COVID-19-ассоциированной пневмонии как вирусного, так и вирусно-бактериального генеза, и разработка на основании полученных данных локальных клинических протоколов АБТ COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии.

## Материалы и методы

Данная работа проводилась в течение 2020–2021 гг. и состояла из трех этапов:

1. Ретроспективное изучение медицинской документации больных с COVID-19.
2. Ретроспективное изучение результатов микробиологического мониторинга больных с COVID-19.
3. Разработка и внедрение в практику лечебного



**Таблица 2.** АБТ тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) внебольничной пневмонии [1]

<b>Пациенты без дополнительных факторов риска</b>
Рекомендованный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин + азитромицин или кларитромицин.
Альтернативный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин.
<b>Пациенты с факторами риска инфицирования ПРП</b>
Рекомендованный режим: Цефтаролин или цефотаксим** или цефтриаксон** + азитромицин или кларитромицин.
Альтернативный режим: Цефтаролин или цефотаксим** или цефтриаксон** или цефтриаксон/сульбактам или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин.
<b>Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i></b>
Рекомендованный режим: Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + цiproфлоксацин или левофлоксацин или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам.
Альтернативный режим: Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + азитромицин или кларитромицин +/- амикацин или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам.
<b>Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA</b>
Рекомендованный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефепим + азитромицин или кларитромицин + линезолид или ванкомицин. Цефтаролин + азитромицин или кларитромицин.
Альтернативный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин + линезолид или ванкомицин. Цефтаролин + моксифлоксацин или левофлоксацин.
<b>Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, БЛРС (+)</b>
Рекомендованный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам + азитромицин или кларитромицин.
Альтернативный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин.
<b>Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией</b>
Рекомендованный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + азитромицин или кларитромицин.
Альтернативный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин.

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

\*\* К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение > 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

\*\*\* Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП.

\*\*\*\* Использовать по ограниченным показаниям: пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

процесса больных с COVID-19 протоколов эмпирической АБТ.

Для достижения указанной цели на первом этапе нашего исследования были ретроспективно проанализированы истории болезни 1382 пациентов, госпитализированных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» и получавших комплексную терапию, согласно Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [8].

На втором этапе мы изучили результаты микробиологического исследования отделяемого нижних дыхательных путей полученные у 151 больного с подтвержденным диагнозом COVID-19.

В исследование включались штаммы клинически значимых бактериальных патогенов. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

В микробиологической лаборатории нашего стационара посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [27]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием автоматического анализатора VITEK 2 (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности микроорганизмов к АБП проводили с использованием автоматического анализатора VITEK 2 (bioMérieux, Франция). Определение продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий проводилось с помощью тест-системы AST – N020, прилагающийся к анализатору VITEK 2.

В качестве контроля использовались следующие тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Всего было исследовано 396 штаммов грамотрицательных (204), грамположительных (136) бактерий и дрожжеподобных грибов (56).

Интерпретация полученных данных по чувствительности к АБП выделенных штаммов микроорганизмов методом серийных разведений проводилась экспертной программой анализатора VITEK 2.

Микробиологические исследования позволили нам определить ведущую госпитальную флору у больных с COVID-19 и изучить ее чувствительность к широкому спектру АБП, в том числе к карбапенемам.

По результатам, полученным в ходе первых двух этапов данного исследования, были разработаны протоколы стартовой эмпирической АБТ, которые мы предложили использовать в нашей клинике при лечении

вторичной вирусно-бактериальной пневмонии, развившейся у больных с COVID-19.

## Результаты

В Таблице 3 представлены статистические данные по пролеченным больным с COVID-19 в терапевтическом отделении №7 за 2020 г. и 2021 г.

Как видно из представленных данных, за 2 года через отделение прошло 1382 пациента. В 2020 г. только антивирусную терапию получали 69,9% больных, в 2021 г. – 68,7%. Таким образом, за весь период наблюдения только 1/3 больных нуждалась в назначении антибиотиков к проводимой антивирусной терапии. В 2021 г. количество больных, у которых был взят образец мокроты для микробиологического исследования, увеличилось в 4,6 раз, что составило 49,0% от всех пациентов, получавших смешанную этиотропную терапию.

Таким образом, можно сделать вывод, что по мере приобретения опыта лечения больных с COVID-19, врачи отделения в 2021 г. стали чаще назначать госпитализированным пациентам не только противовирусную, но и АБТ, а также положительно оценили диагностическую значимость микробиологического исследования. В 2021 г. улучшился и такой важный показатель, как средний койко-день. Если в 2020 г. он составлял 11,2, то в 2021 г. – 10,0. В 2,4 раза вырос оборот койки: 9,8 в 2020 г. против 23,2 в 2021 г.

И все же более чем половине больных с COVID-19 (51,0%) врачами отделения назначалась АБТ на основании не результатов микробиологического исследования, а изменения других клинических, лабораторных и визуализационных данных. Ранее мы уже приводили список «красных флажков», при появлении которых нужно поставить вопрос о применении антибиотиков.

В Таблице 4 представлена частота проявления клинических, лабораторных и визуализационных показателей у пациентов, которым врачи дополнительно к противовирусной терапии назначали АБТ.

Как видно из данных, представленных в Таблице 4, наиболее часто у больных с COVID-19 при присоединении к вирусу SARS-CoV-2 бактериальных патогенов происходило:

- изменение характера кашля с сухого на влажный;
- повышение количества лейкоцитов и нейтрофилов;
- повышение ПКТ в крови > 0,5 нг/мл.

Таким образом, в случае невозможности провести взятие и культуральное исследование образца мокроты

**Таблица 3.** Статистические данные по больным терапевтического отделения

Год	Поступило больных	Этиотропная терапия		Проведено микробиологическое исследование мокроты (n)
		Антивирусная (n)	Антивирусная + Антибактериальная (n)	
2020	579	405	174	28
2021	803	552	251	123

**Таблица 4.** Частота проявления маркеров бактериальной инфекции при COVID-19 у больных терапевтического отделения

Маркер	Частота проявления, %
Повторная волна лихорадки (> 38°C)	33,6
Изменение характера кашля с сухого на влажный	88,6
Появление мокроты	31,1
Повторная волна повышения уровня СРБ	44,8
Повышение ПКТ в крови > 0,5 нг/мл	55,2
Повышение количества лейкоцитов и нейтрофилов	83,4
КТ легких: появление участков «консолидации»	39,7

**Таблица 5.** Сроки взятия биоматериала из нижних дыхательных путей для микробиологического исследования

Группа	Количество пациентов	% от общего пула
1	69	56,5
2	40	32,5
3	7	5,5
4	7	5,5

у больного с COVID-19, врачу следует мониторировать 3 указанных выше маркера перехода вирусной пневмонии в вирусно-бактериальную и своевременно подключать АБП к проводимой фармакотерапии COVID-19.

#### Микробиологический мониторинг и его значение при лечении больных с COVID-19

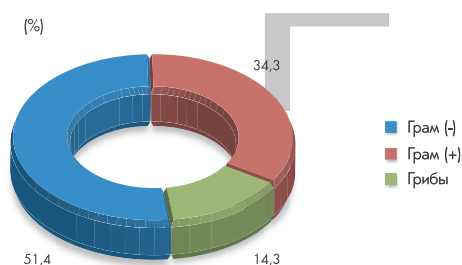
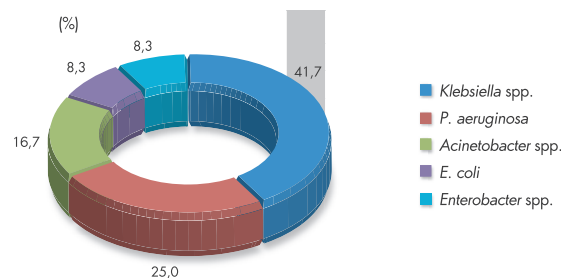
В 2020–2021 гг. 151 пациенту отделения было проведено культуральное исследование отделяемого нижних дыхательных путей, полученного как неинвазивным, так и инвазивным способом.

Мы провели анализ сроков взятия биоматериала у больного после госпитализации его в отделение (Таблица 5) в 2021 г. Для удобства подсчета мы разделили всех больных на 4 группы. В группе №1 биоматериал был собран в первые трое суток госпитализации, в группе №2 – на 4–6-е сутки, в группе №3 – на 7–9-е и в четвертой группе – после 10 суток лечения пациента.

Как видно из представленных данных, более чем у 50% пациентов биоматериал был собран в течение 24–72 ч. после их поступления в отделение.

На Рисунке 1 представлен микробный пейзаж нижних дыхательных путей пациентов, у которых была предварительно диагностирована вирусно-бактериальная пневмония. На диаграмме видно, что в микробном пейзаже нижних дыхательных путей этих больных более 50% составляли грамотрицательные и более 30% – грамположительные микроорганизмы.

На Рисунке 2 показан спектр грамотрицательных возбудителей бактериальной пневмонии у больных с COVID-19. Среди грамотрицательных бактерий пре-

**Рисунок 1.** Микробный пейзаж нижних дыхательных путей пациентов, у которых предварительно диагностирована вирусно-бактериальная пневмония**Рисунок 2.** Спектр грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от больных с вирусно-бактериальной пневмонией

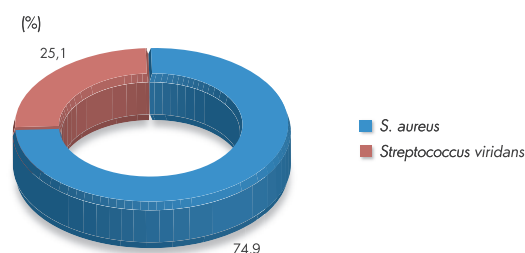
обладали штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

На Рисунке 3 приведен спектр грамположительных возбудителей бактериальной пневмонии у больных COVID-19. К ним относятся штаммы *S. aureus*, которые лидировали (74,9%) среди выделенных грамположительных кокков.

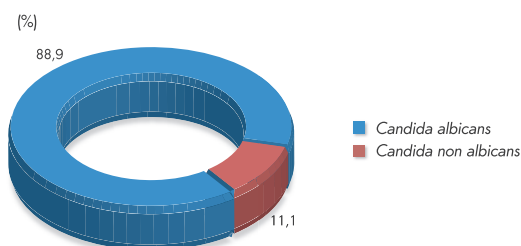
Как видно на Рисунке 4, среди микроскопических грибов в подавляющем числе случаев выделялись штаммы *C. albicans*.

Таким образом, по своей бактериальной составляющей вирусно-бактериальная пневмония при гриппе и вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19 существенно отличаются друг от друга.

Так, доминирующими бактериальными возбудителями грипп-ассоциированной бактериальной пневмонии являются *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

**Рисунок 3.** Спектр грамположительных микроорганизмов, выделенных от больных с вирусно-бактериальной пневмонией





**Рисунок 4.** Спектр дрожжеподобных грибов, выделенных от больных с вирусно-бактериальной пневмонией

В данном исследовании было установлено, что доминирующими бактериальными возбудителями COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонии у госпитализированных больных являлись *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. aureus*.

Следует отметить, что культуральное исследование отделяемого нижних дыхательных путей у более чем половины этих пациентов было проведено в течение 24–72 ч. с момента их госпитализации. Этот факт указывает на то, что колонизация вышеуказанными патогенами дыхательных путей больных с высокой вероятностью произошла до момента их поступления в отделение.

Далее была изучена чувствительность к широкому спектру АБП у выявленной нами ведущей группы бактериальных патогенов.

Как видно из представленных на Рисунке 5 данных, штаммы *K. pneumoniae*, выделенные от больных COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонией, госпитализированных в нашу клинику, демонстрировали

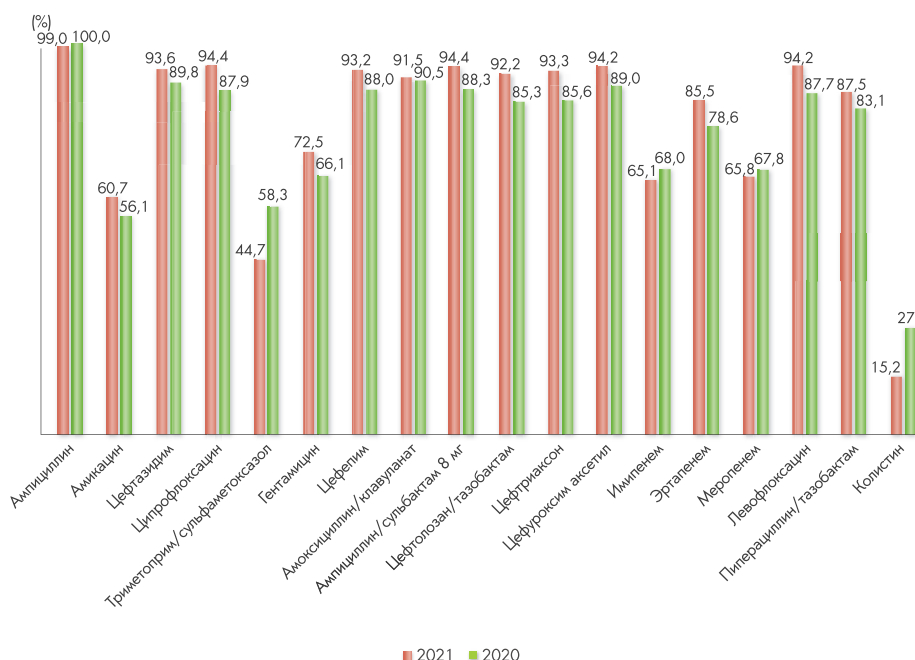
множественную/экстремальную лекарственную устойчивость к широкому спектру АБП. Частота продукции БЛРС составила 89,4%, частота продукции карбапенемаз – 63,5%.

Изоляты *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенные от больных COVID-19-ассоциированной бактериальной пневмонией, госпитализированных в нашу клинику, как и штаммы *K. pneumoniae*, демонстрировали множественную/экстремальную лекарственную устойчивость к широкому спектру АБП (Рисунки 6–7).

И в том, и в другом случае только АБП из группы полимиксинов показали высокую активность в отношении экстремально-резистентных штаммов грамотрицательных бактерий.

На Рисунке 8 показано, что у *S. aureus* наблюдалась тенденция к снижению его антибиотикорезистентности к 2021 г. К концу периода наблюдения только 27 штаммов (26,4%) являлись метициллинорезистентными и, следовательно, только каждому четвертому пациенту требовалась смена стартовой терапии на терапию анти-MRSA препаратами при выделении этого патогена от больного с вирусно-бактериальной пневмонией, осложнившей течение COVID-19.

Таким образом, микробиологический мониторинг, проведенный в 2020–2021 гг., выявил наличие актуальной проблемы: бактериальными патогенами, вызывающими переход вирусной пневмонии при COVID-19 в вирусно-бактериальную, оказались грамотрицательные бактерии как с множественной резистентностью (MDR), так и с экстремальной резистентностью (XDR) к АБП. Установленный в ходе данного исследования факт требовал пересмотра схем стартовой эмпирической АБТ.



**Рисунок 5.** Устойчивость к АБП штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов терапевтического отделения

Ранее нами уже был опубликован материал, посвященный реализации различных медицинских программ и технологий, направленных на снижение риска появления, накопления и распространения в госпитальной среде стационара MDR или XDR штаммов бактерий, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [9].

В частности, мы апробировали «карбапенемосохраняющую технологию», позволяющую существенно снизить селекционный пресс карбапенемов.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины, такие как цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам и ряд других препаратов, успешно заменили антибиотики группы карбапенемов при лечении основных ИСМП: внутрибольничных пневмоний (включая ИВЛ-ассоциированные), инфекций мочевыводящих путей, перитонита и сепсиса в качестве препаратов первой линии. Данный подход был применен нами и в этом исследовании.

В Таблице 6 представлены протоколы стартовой эмпирической АБТ, которые используются в нашей клинике при лечении вторичной вирусно-бактериальной пневмонии, развившейся у больных с COVID-19.

Первоначальную оценку эффективности лечения необходимо проводить в сроки от 48 до 72 ч. после начала АБТ, оценивая динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не нужно, кроме случаев быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получения результатов микробиологического исследования, которые требуют коррекции АБТ.

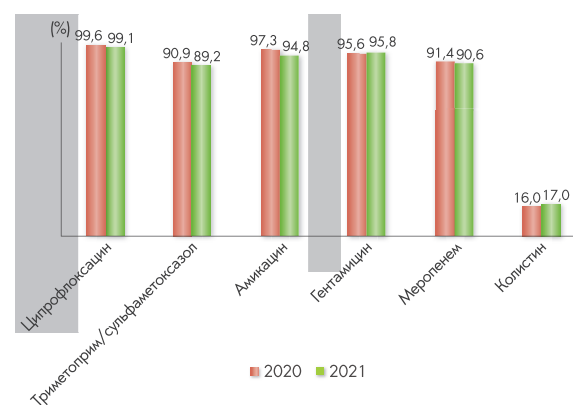
У тяжелых пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, иногда сложно оценить эффективность АБТ только по динамике клинических симптомов. В таких ситуациях оценку эффективности АБТ необходимо проводить по суррогатным показателям, таким как респираторный коэффициент ( $PaO_2/FiO_2$ ), выраженность полиорганной недостаточности, по интегральным шкалам оценки состояния пациента (SOFA) [17].

Основные критерии эффективности АБТ при первоначальной оценке [1, 6, 12]:

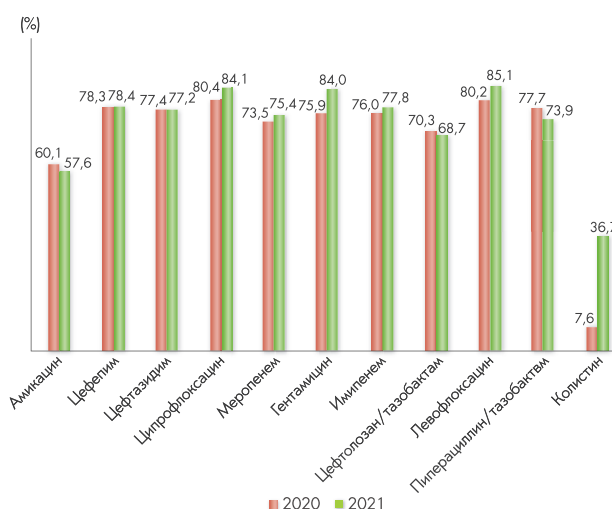
- уменьшение симптомов интоксикации и выраженности основных симптомов;
- уменьшение лихорадки;
- снижение уровня ПКТ;
- снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы.

При ухудшении состояния (прогрессирование дыхательной недостаточности, рост лейкоцитоза, нейтрофилия, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы и уровня ПКТ) необходима коррекция АБТ с учетом результатов посева образцов отделяемого из нижних дыхательных путей больного.

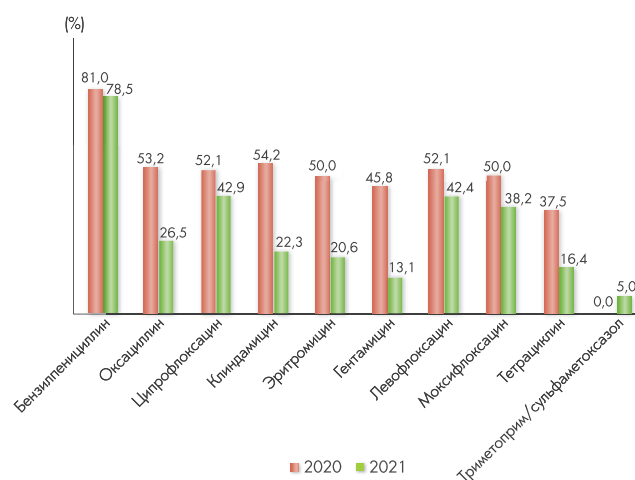
При отсутствии какой-либо клинико-лабораторной динамики, в первую очередь целесообразно рассмотреть вопрос о коррекции дозы АБП и кратности его введения.



**Рисунок 6.** Устойчивость к АБП штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных у пациентов терапевтического отделения



**Рисунок 7.** Устойчивость к АБП штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов терапевтического отделения



**Рисунок 8.** Устойчивость к АБП штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов терапевтического отделения

Таблица 6. АБТ при SARS-CoV-2-ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19

Подразделение	Факторы риска	Стартовая терапия	Альтернативная терапия
Палата общего профиля	Пациент ранее не получал АБТ – фактора риска нет	цефотаксим/сульбактам по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч. + Моксифлоксацин (левофлоксацин) по 400 мг (500 мг); внутрь, в/в; каждые 24 ч. (12–24 ч.)	цефотаксим/сульбактам по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч. + фосфомицин по 3–4 г; в/в; каждые 8 ч.
Палата общего профиля	Пациент ранее получал АБТ: фактор риска – пенициллины, в т.ч. ингибиторозащищенные аминопенициллины, макролиды, фторхинолоны	цефотаксим/сульбактам по 3 г; в/м, в/в; каждые 6–8 ч. + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6–8 ч.	пиперацillin/тазобактам по 4,5 г; в/в; каждые 6 ч. + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч.
Блок интенсивной терапии	Пациент ранее получал АБТ: фактор риска – пенициллины, в т.ч. ингибиторозащищенные аминопенициллины, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения	цефепим/сульбактам по 2 г; в/в; каждые 6–8 ч. + азтреонам по 2 г; в/в; каждые 6 ч. + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч.	
Блок интенсивной терапии	Пациент на самостоятельном дыхании, фактор риска – ранее получал АБТ, в т.ч. ингибиторозащищенными цефалоспоридами	меропенем (или дорипенем) по 1 г (0,5 г); в/в; каждые 8 ч. + линезолид по 600 мг; в/в; каждые 12 ч.	полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч. + тигециклин – по инструкции/офф-лейбл; в/в
Блок интенсивной терапии	Пациент на ИВЛ, фактор риска – вентилятор-ассоциированная пневмония, в анамнезе разные схемы АБТ	полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч. + тигециклин – по инструкции/офф-лейбл; в/в + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч. ± амикацин 15 мг/кг; в/в; каждые 24 ч.	цефтазидим/авибактам по 2,5 г; в/в; каждые 8 ч. ± азтреонам по 2 г; в/в; каждые 6 ч. ± линезолид по 600 мг; в/в; каждые 12 ч.

## Выводы

Таким образом, следует отметить, что не все пациенты с вирус-ассоциированным поражением легких будут требовать назначения АБТ. В нашем исследовании таковыми оказалась 1/3 больных, а 2/3 больных с COVID-19 нуждались только в противовирусной терапии.

Как было установлено в проведенном исследовании, повышение уровня СРБ и других маркеров воспаления может ассоциироваться как с объемом поражения легких SARS-CoV-2, так и с присоединением бактериальной флоры, что подтверждается и данными литературы. Мы рекомендуем при анализе лабораторных показателей крови обращать внимание на 2 маркера: 1) повышение количества лейкоцитов и нейтрофилов; 2) повышение ПКТ > 0,5 нг/мл. Из клинических маркеров следует обращать внимание на изменение характера кашля с сухого на влажный.

Принятие решения о назначении АБТ должно быть взвешенным и основанным на комплексной оценке результатов проведенного обследования (клиническая картина + лабораторные показатели + КТ легких).

Как показали полученные результаты, в отличие от грипп-ассоциированной пневмонии, при COVID-19-

ассоциированной пневмонии наиболее часто при микробиологическом исследовании отделяемого нижних дыхательных путей выделялись энтеробактерии (клебсиеллы) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка и ацинетобактер). Более 50% штаммов оказались полирезистентными (MDR и XDR), что диктует необходимость введения обязательного микробиологического мониторинга в стационаре, где проходят лечение пациенты с COVID-19.

В случае доказанного (клиническими, лабораторными, визуализационными методами) перехода вирусной пневмонии в вирусно-бактериальную требуется как можно скорее добавить АБТ к лечению больных с COVID-19. Стартовая эмпирическая терапия в случае нашего отделения должна состоять из ингибиторозащищенных цефалоспоринов широкого спектра (цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам), возможно в сочетании с респираторными фторхинолонами, азтреонамом или фосфомицином. Первоначальную оценку эффективности лечения необходимо проводить через 48–72 ч. после добавления в терапию антибиотиков («правило 3-го дня»).

Необходимо помнить, что раннее назначение АБП не влияет на течение вирусного процесса в легких и

может быть небезопасным для пациента, учитывая способность SARS-CoV-2 вызывать гепатопатию и нефропатию. Кроме того, нет данных о том, что раннее применение АБП способно предупредить присоединение бактериальной инфекции, поэтому оно не может быть рекомендовано для применения в профилактических целях.

Избыточное нерациональное применение АБП (например, карбапенемов в качестве стартовой терапии) следует признать нежелательным и даже опасным с точки зрения селективного давления, способствующего появлению и циркуляции в госпитальной среде таких штаммов, как MDR и XDR, со всеми вытекающими отсюда проблемами для современной антимикробной химиотерапии.

## Литература

1. Campigotto A., Mubareka S. Influenza-associated bacterial pneumonia; managing and controlling infection on two fronts. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):55-68. DOI: 10.1586/14787210.2015.981156
2. Krugljakova L.V., Naryshkina S.V. Modern standards and recommendations for the etiotropic therapy of severe community-acquired pneumonia. System analysis in medicine. (CAM 2017). Conference Proceedings. *Blagoveshensk.* 2017;177-179. Russian. (Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Современные стандарты и рекомендации по этиотропной терапии тяжелой внебольничной пневмонии. Системный анализ в медицине (CAM 2017). Материалы конференции. Благовещенск. 2017;177-179.)
3. Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists. On the use of antibiotic therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Available at: <https://antimicrob.net/o-primenenii-antibakterialnoy-tera/>. Accessed April 01, 2022. Russian. (Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Доступно по адресу: <https://antimicrob.net/o-primenenii-antibakterialnoy-tera/>. Ссылка активна на 01 апреля 2022 г.)
4. COVID-19: Discussion of controversy regarding coronavirus-induced lung changes and treatment approaches. Information letter from MACPM. Available at: [www.clinvest.ru/jour/announcement/view/7332?locale=ru\\_RU](http://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/7332?locale=ru_RU). Accessed April 01, 2022. Russian. (COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАССРМ. Доступно по адресу: [www.clinvest.ru/jour/announcement/view/7332?locale=ru\\_RU](http://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/7332?locale=ru_RU). Ссылка активна на 01 апреля 2022 г.)
5. Landysheva Ju.S., Dorovskih V.A. Pneumonia during an influenza pandemic A/H1N1 swl. *Blagoveshensk: ООО "PKI "Zeja";* 2011. 172 p. Russian. (Ландышева Ю.С., Доровских В.А. Пневмонии в период пандемии гриппа А/Н1Н1 swl. Благовещенск: ООО «ПКИ „Зея“»; 2011. 172 с.)
6. Loskutov O.A., Druzhina A.N., Kolesnikov V.G. Antiviral and antibacterial therapy in the treatment of community-acquired pneumonia. *Medicina neotlozhnyh sostojanij.* 2016;3(74):28-34. Russian. (Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Колесников В.Г. Противовирусная и антибактериальная терапия в лечении внебольничной пневмонии. Медицина неотложных состояний. 2016;3(74):28-34.)
7. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. New coronavirus infection. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2020;4(98):6-14. Russian. (Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция. Туберкулез и болезни легких. 2020;4(98):6-14.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
8. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021). M., 2021. 230 p. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). М., 2021. 230 с.)
9. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
10. Mitrohin S.D., Orlova O.E., Gosteva I.V., Shkoda A.S. Consumption of antimicrobial drugs in the hospital, depending on the results of microbiological monitoring of HAI. *Antibiotiki i himioterapija.* 2020;9-10(65):21-27. Russian. (Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. Антибиотики и химиотерапия. 2020;9-10(65):21-27.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27
11. Shubin I.V., Chuchalin A.G. Diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections, influenza and influenza pneumonia. *Poliklinika.* 2007;2-1:78-81. Russian. (Шубин И.В., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии. Поликлиника. 2007;2-1:78-81.)
12. Belevskij A.S., Zhuravleva M.V., Mitrohin S.D. Algorithm for prescribing antibiotic therapy for SARS-COV-2 – associated lung injury in hospitalized patients with COVID-19. Guidelines No. 41 of the Moscow Department of Health. M., 2020. 12 p. Russian. (Белевский А.С., Журавлева М.В., Митрохин С.Д. Алгоритм для назначения антибактериальной терапии для SARS-COV-2 – ассоциированной легочной травмы у госпитализированных пациентов с COVID-19. Руководство № 41 Департамента здравоохранения Москвы. М., 2020. 12 с.)

- лева М.В., Митрохин С.Д. Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-COV-2-ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19. Методические рекомендации № 41 Департамента здравоохранения г. Москвы. М., 2020. 12 с.)
13. Kut'kin D.V. Features of the X-ray picture in patients with viral-bacterial pneumonia and predicting the risk of acute respiratory distress syndrome. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2016;3:144-147. Russian. (Кут'кин Д.В. Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома. *Русский медицинский журнал*. 2016;3:144-147.)
  14. Abdulmir A.S., Hafidh R.R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electron J Gen Med*. 2020;17(4):em202. DOI: 10.29333/ejgm/7850
  15. Blyth C.C., Webb S.A.R., Kok J., Dwyer D.E., van Hal S.J., Foo H., et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(2):168-176. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2012.00360.x
  16. Daoud A., Laktineh A., Macrander C., Mushtaq A., Soubani A.O. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgrad Med*. 2019;5(131):299-308. DOI: 10.1080/00325481.2019.1592400
  17. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health*. 2020;5(13):667-673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
  18. WHO. Antibiotic resistance. Available at: [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance/](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance/). Accessed April 01, 2022. Russian. (ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам. Доступно по адресу: [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance/](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance/). Ссылка активна на 01 апреля 2022 г.)
  19. Zajcev A.A., Shhegolev A.V. Diagnosis and treatment of severe lung lesions in influenza A (H1N1/09): practical recommendations. *Voенно-medicinskij zhurnal*. 2016;3(337):39-46. Russian. (Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А (H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*. 2016;3(337):39-46.) DOI: 10.17816/RMMJ73557
  20. Hripun A.I., Anciferov M.B., Belevskij A.S., Bulanov A.Ju. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19, who are hospitalized in medical organizations of the state healthcare system of Moscow. М.: GBU «NII OZMM DZM», 2020. 28 p. Russian. (Хрипун А.И., Анциферов М.Б., Белевский А.С., Буланов А.Ю. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ», 2020. 28 с.)
  21. Hayashi Y., Vaska V.L., Baba H., Nimmo G.R., Davis L., Paterson D.L. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: Impact of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Queensland, Australia. *Intern Med J*. 2012;7(42):755-760. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02602.x
  22. Coronavirus and Pneumonia. WebMD, 2021. Available at: [www.webmd.com/lung/covid-and-pneumonia#1](http://www.webmd.com/lung/covid-and-pneumonia#1). Accessed April 01, 2022.
  23. Rice T.W., Robinson L., Uyeki T.M., Vaughn F.L., John B.B., Miller R.R. 3rd, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;5(40):1487-1498. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23
  24. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus. Available at: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html/](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html/). Accessed April 01, 2022.
  25. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Available at: [www.idsociety.org/COVID-19guidelines/](http://www.idsociety.org/COVID-19guidelines/). Accessed April 01, 2022.
  26. Rodriguez A. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Med Intensiva*. 2011;4(35):208-216. DOI: 10.1016/j.medin.2011.03.001
  27. Carroll K.C., Pfaller M.A., Landry M.L., McAdam A.J., Patel R., Richter S.S., Warnock D.W. In *Manual of Clinical Microbiology*, 20<sup>th</sup> Ed. ASM Press, 2019. 2832 p. DOI: 10.1128/9781683670438.mcm