



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.iaacmac.ru

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

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

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
Гены вирулентности у *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями
- 14 Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.
Биопленки при микобактериальной инфекции
- 21 Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С.
Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19

Антимикробные препараты

- 31 Карпова Е.В., Колчанова Н.Э., Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
Микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и образуемых ими биопленок
- 40 Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.
Цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения с анти-MRSA активностью в лечении тяжелых инфекций в педиатрической практике

Антибиотикорезистентность

- 59 Чеботарь И.В., Кулешов К.В.
Между антибиотикорезистентностью и вирулентностью: диалектика бактериального фитнеса
- 67 Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Азизов И.С., Шек Е.А., Романов А.В., Трушин И.С., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования
- 79 Вербенко Д.А., Соломка В.С., Дерябин Д.Г., Левичева Ю.Ю., Карамова А.Э., Кубанов А.А.
Определение генетических детерминант устойчивости штаммов *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам методом минисеквенирования

Опыт работы

- 87 Бонцевич Р.А., Тихойванова А.А., Анненков Н.В., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Богданова В.О., Лучинина Е.В.
Определение выбора режима антибактериальной терапии старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 98 Лихачев И.В., Кафтырева Л.А., Самойлова А.А., Краева Л.А., Михайлов Н.В.
Разработка E-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Описание клинических случаев

- 104 Рачина С.А., Федина Л.В., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Зайналабидова Х.Г., Коваль А.А., Бурмистрова Е.Н., Савочкина Ю.А., Сычев И.Н., Кулешов В.Г., Ларин Е.С.
Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения
- 113 Довгань Е.В., Андреев В.А., Боровой В.Н., Кузьмина Е.В., Андреева И.В., Коваленко Т.Н., Овчинников Т.Г., Козырев О.А.
Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с COVID-19: описание случаев и лечение в условиях областного стационара

Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19

Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Контактный адрес:

Гузель Шавхатовна Исаева
Эл. почта: guisaeva@rambler.ru

Ключевые слова: микробиота, респираторный тракт, COVID-19, бактериальная и грибковая коинфекция.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Пандемия COVID-19 придала дополнительный импульс к изучению респираторного микробиома. Дисбиотические изменения, возникающие в результате взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с клетками респираторного тракта, могут повысить восприимчивость организма к вторичным инфекциям или усилить тяжесть основного заболевания. Ряд исследований указывают на защитный эффект отдельных представителей нормобиоты при взаимодействии с вирусами – возбудителями острых респираторных инфекций. Несмотря на наличие противоречивых результатов, связанных с отличиями в методиках проведения исследований, различной техникой отбора биоматериала, различиями обследованных групп пациентов по степени тяжести, наличию сопутствующих заболеваний и другими факторами, полученные данные позволяют рассматривать респираторный микробиом как одно из основных звеньев патогенеза инфекции COVID-19. В статье подробно освещены последние научные данные о составе микробиоты верхних дыхательных путей у инфицированных SARS-CoV-2, о возможных механизмах защитного действия микроорганизмов против нового коронавируса. Представлен обзор исследований, посвященных вторичным бактериальным и грибковым коинфекциям, вызванным условно-патогенными представителями микробиоты респираторного тракта, и суперинфекциям внутрибольничными патогенами: бактериями (преимущественно из группы ESCAPE патогенов с множественной лекарственной устойчивостью) и грибами – микромицетами. Обсуждается вопрос дальнейших перспектив разработки новых диагностических и терапевтических подходов по коррекции дисбиотических нарушений респираторной микробиоты, ассоциированных с повреждающим действием коронавируса SARS-CoV-2.

Review

Microbiota of upper respiratory tract in COVID-19

Isaeva G.Sh., Chumarev N.S.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Contacts:

Guzel Sh. Isaeva
E-mail: guisaeva@rambler.ru

Key words: microbiota, respiratory tract, COVID-19, bacterial and fungal coinfection.

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

The COVID-19 pandemic has provided an additional impetus for studying the respiratory microbiome. Dysbiotic changes resulting from the interaction of the SARS-CoV-2 virus with respiratory tract cells can increase the body's susceptibility to secondary infections or exacerbate the severity of the underlying disease. Several studies indicate a protective effect of individual representatives of the normal microbiota in interaction with viruses that cause acute respiratory infections. Despite the contradictory results caused by differences in research methods, different techniques for selecting biomaterial, differences in the severity of patients examined groups, the presence of concomitant diseases and other factors, the obtained data allows to consider the respiratory microbiome as one of the main links in the pathogenesis of COVID-19 infection. The aim of this work was to review studies on the composition of the upper respiratory tract microbiota and the significance of secondary infections in the pathogenesis of COVID-19. The article provides detailed information on recent scientific data on the composition of the upper respiratory tract microbiota in SARS-CoV-2 infected individuals and possible mechanisms of protective action of microorganisms against the new coronavirus. The work presents a review of studies devoted to secondary bacterial and fungal co-infections caused by conditionally pathogenic representatives of the respiratory tract microbiota and superinfections by hospital pathogens: bacteria (mainly from the group of ESCAPE pathogens with multiple drug resistance) and fungi – micromycetes. The question of further perspectives for developing new diagnostic and therapeutic approaches to correct dysbiotic disorders of the respiratory microbiome associated with the damaging effect of the SARS-CoV-2 coronavirus is discussed.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), началась в декабре 2019 г. в провинции Ухань (Китай) и распространилась по всему миру, что привело к объявлению в марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения пандемии, которая бушевала в мире более трех лет и затронула миллионы людей. В мае 2023 г. этой организацией было объявлено об окончании пандемии COVID-19, но отмена статуса чрезвычайной ситуации не означает, что вирус перестал угрожать человечеству. Вирус продолжает циркулировать, постоянно мутирует, возникают новые варианты, ускользающие от действия иммунного ответа и вакцин, что вызывает тревогу и особую настороженность у научного и медицинского сообщества. Кроме того, как известно, респираторные вирусные инфекции (грипп, парамиксовирусные, коронавирусные инфекции и другие) являются предрасполагающим фактором присоединения вторичной бактериально-грибковой инфекции, что значительно утяжеляет протекание заболевания, нередко приводя к летальному исходу. По мнению многих авторов, вторичная инфекция считается критическим фактором риска осложнения течения и смертности от COVID-19 [1, 2].

Множество микробных доменов, включая бактерии, грибы, вирусы, простейшие, взаимодействуют между собой и эволюционируют совместно, но механизмы этих воздействий на организм человека остаются до конца не расшифрованными.

Микробиота человека представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, живущих в симбиотических отношениях. Из-за специфичности микробной ниши состав и функции микроорганизмов различаются в зависимости от занимаемых ими участков человеческого организма. Верхние дыхательные пути (ВДП) выполняют множество важных физиологических функций, таких как фильтрация, увлажнение и нагревание вдыхаемого воздуха, и представляет собой систему, включающую передние ноздри, полость носа, носоглотку, пазухи носа, евстахиеву трубу, полость среднего уха, полость рта, ротоглотку и гортань, образуя интерфейс между внешней средой и нижними дыхательными путями и желудочно-кишечным трактом [3, 4]. Микробиом ВДП действует как страж здоровья органов дыхания, играя жизненно важную роль в иммунном ответе хозяина, подавляя патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Но, несмотря на тесное взаимодействие микробиоты с иммунной системой, мало что известно о роли респираторной микробиоты в модуляции тяжести заболевания COVID-19 и ее потенциале в качестве прогностического маркера [5]. Предыдущие исследования, посвященные изучению других респираторных заболеваний, показали, что представители микробиоты ВДП могут усугублять симптомы и способствовать усилению тяжести заболевания [6], возможно, из-за прямых и/или перекрестных взаимодействий с иммунной системой [7].

Исследования респираторного микробиома при COVID-19 отличаются противоречивостью, что может быть вызвано различиями в методиках исследований, отборе биоматериала, влиянием тяжести состояния пациентов, стадия заболевания, лечения и другими факторами, связанными с географическими, социально-экономическими и этническими особенностями. И даже эти ранние результаты уже свидетельствуют о том, что микробиота дыхательной системы может усугублять или смягчать прогрессирование COVID-19, точные механизмы которого еще предстоит выяснить [8].

Микробиота верхних дыхательных путей и вирус SARS-CoV-2

ВДП населены широким спектром комменсальных микроорганизмов, которые играют важную роль в защите слизистой оболочки от патогенов [9]. Изменения в этом сообществе в результате респираторных вирусных инфекций могут повысить восприимчивость к вторичным инфекциям или даже усилить тяжесть основного заболевания [10], вместе с тем есть ряд исследований, которые предполагают, что взаимодействие между нормальной микробиотой ВДП и распространенными респираторными вирусами может оказывать защитный эффект и уменьшать негативные последствия [11].

Для описания различных уровней видового разнообразия существуют такие понятия как альфа-, бета- и гамма разнообразие, предложенное экологом Робертом Уиттекером. Альфа-разнообразие рассчитывается на уровне биотопа и включает в себя как количество видов, так и численность каждого из них. Бета-разнообразие подразумевает разницу в биотопах по составу. Гамма-разнообразие является результатом предыдущих двух факторов, таким образом, получается общее видовое разнообразие в биотопах [12]. По данным исследования Roses-Salazar С. и соавт. [13] альфа-разнообразие микробиоты ВДП было в целом выше у инфицированных SARS-CoV-2, чем у неинфицированных взрослых. Не было выявлено существенных различий ни в одном из измеренных показателей бета-разнообразия между группами. При тестировании на разницу в численности с использованием программного обеспечения, 21 вариант последовательностей ампликонов значительно различался между группами людей, инфицированных SARS-CoV-2 и здоровыми, причем из них 13 были более распространенными (включая *Brevundimonas*, *Corynebacterium*, *Granulicatella*, *Anaerococcus* и *Peptoniphilus*) и 8 менее распространенными (включая *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Anaerostipes* и *Neisseria*). Наиболее распространенными представителями микробиоты у неинфицированных SARS-CoV-2 являлись: *Staphylococcus* (41,56%), *Corynebacterium* (28,09%), *Moraxella* (8,48%), *Dolosigranulum* (3,56%) и *Neisseria* (1,98%), тогда как у инфицированных SARS-CoV-2 были распространены *Corynebacterium* (33,66%),

Staphylococcus (29,34%), *Dolosigranulum* (5,29%), *Peptoniphilus* (3,91%) и *Lawsonella* (3,22%).

Результаты изучения состава респираторного микробиома у пациентов с COVID-19, опубликованные различными исследователями, варьируют в широких пределах от отсутствия значимых различий микроразнообразия при легкой форме инфекции до существенных изменений при тяжелых случаях [13–17]. Так, группа исследователей под руководством Ventero M. сообщила о различиях в микробиоме ВДП пациентов COVID-19 по сравнению с группой контроля и определила основные таксоны, принадлежащие к *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [18]. В исследовании Braun T. и соавт. таких различий выявлено не было [19]. Исследование Yasir M. и соавт. [20] показало небольшое снижение бактериального разнообразия у пациентов с COVID-19, но разница не была статистически значимой для анализа альфа-, бета-разнообразия в сравнении с контрольной группой, отрицательной по вирусу SARS-CoV-2. Исследование Hernandez-Teran A. и соавт. обнаружило различия в обилии конкретных типов и родов между здоровыми пациентами из контрольной группы и пациентами с легкими симптомами COVID-19, но различий в альфа- и бета-разнообразии не было найдено [15]. Исследование De Maio F. и соавт. [14] не показало существенных различий между группой больных COVID-19 и здоровыми. Большинство последовательностей во всех образцах (98% как у инфицированных SARS-CoV-2, так и у неинфицированных пациентов) принадлежали пяти типам, а именно *Firmicutes* (42 и 51% соответственно), *Bacteroidetes* (25 и 20% соответственно), *Proteobacteria* (18 и 16% соответственно), *Actinobacteria* (8 и 6% соответственно) и *Fusobacteria* (5 и 5% соответственно). Эти результаты согласуются с высоким сходством бактериальных сообществ как у инфицированных SARS-CoV-2, так и у неинфицированных пациентов. Исследование, проведенное в Индии, сообщило о существенном сдвиге в составе назального микробиома у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, но они не обнаружили каких-либо существенных различий в альфа-разнообразии [21].

Важным аспектом является оценка микробиоты ВДП больных COVID-19 в сравнении с микробиотой у реконвалесцентов COVID-19 и у здоровых людей. В исследовании Ren L. и соавт. [22] были проанализированы данные метатранскриптома из 588 образцов пациентов COVID-19 и 95 здоровых лиц, исследователями было обнаружено, что микробиота ВДП значительно различалась у выздоровевших и умерших пациентов при поступлении и после выписки. Общий микробный состав был различным у пациентов с COVID-19 и в группе контроля, так *Veillonella*, *Actinomyces* и *Rothia* преобладали у пациентов с COVID-19, тогда как *Streptococcus*, *Carnocytophaga* и другие восемь родов были более распространены у здоровых контролей. Примечательно, что микробиота у умерших пациентов значительно отличалась от микробиоты у выздоровевших пациентов, а тесты с повторной выборкой подтвердили, что различия в разнообразии микробиоты между различными

подгруппами не были артефактами из-за неодинаковых размеров выборки. В данном исследовании был сделан вывод о том, что значение несходства Брея-Кертиса в группе реконвалесцентов до выписки, было значительно больше, чем в контрольной группе здоровых лиц, что указывает на то, что микробиота ВДП не была восстановлена при выписке пациентов.

Исследования, проведенные в доковидный период, показали, что респираторные вирусы оказывают негативное влияние на микробиоту дыхательных путей [3, 11]. Согласно исследованиям, взаимодействие между микробами и иммунной системой является видоспецифичным, что указывает на то, что даже небольшие различия в составе микробиоты ВДП могут оказывать существенное влияние на исходы вирусной респираторной инфекции [23, 24]. Исследование Han Y. и соавт. показало, что численность конкретных таксонов варьировала между контрольной группой и пациентами с COVID-19 и касалась бактериальных типов *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, при этом относительная численность актинобактерий и фузобактерий была значительно снижена у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровой контрольной группой [17]. Также Nardelli C. и соавт. сообщили о снижении количества *Fusobacteria* и *Actinobacteria* у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми из контрольной группы [25, 26].

Было показано, что фузобактерии прикрепляются к широкому спектру типов клеток человека и могут играть роль в модуляции воспалительной реакции хозяина, а отрицательная корреляция между *Fusobacterium periodonticum* и тяжестью симптомов у пациентов с COVID-19, может указывать на потенциальную защитную роль *Fusobacterium* против SARS-CoV-2 [25]. Как известно, у бактерий рода *Fusobacterium*, являющихся комменсалами ротовой полости, обнаружены опероны метаболизма сиаловых кислот, а некоторые остатки сиаловых кислот способны к связыванию S-белка (spike) SARS-CoV-2. Данное явление послужило основой предположения о том, что эти молекулы могут служить рецепторами для альтернативного связывания со спайковым белком вируса COVID-19 и являться дополнительным защитным барьером для респираторного эпителия [27]. Гипотеза о защитной роли микробиоты ВДП основывается также на результатах биоинформатического анализа, показавшего снижение в носоглотке у больных COVID-19 бактерий *Proteobacteria*, у отдельных представителей которых выявлены гомологи белков TMPRSS2 и ACE-2, способных к связыванию вирусного спайкового S-белка [28].

Некоторые исследования показали увеличение разнообразия микробиоты ВДП у инфицированных SARS-CoV-2. При метаанализе микробиома ВДП у больных COVID-19 Merenstein C. и соавт. обнаружили доминирование *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella* и *Veillonella* [29]. В другом исследовании назофарингеальный микробиом инфицированных людей был представлен широким разнообразием пред-

ставителей респираторного микробного сообщества: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Stenotrophomonas*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Acinetobacter*, *Alloprevotella* и *Megasphaera*, которые, как известно, модулируют реакцию организма хозяина на вирусные инфекции [30]. Gao M. и соавт. выявили более высокие уровни представителей родов *Halomonas*, *Granulicatella*, *Leptotrichia* и *Streptococcus* у пациентов с COVID-19, а *Neisseria*, *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Fusobacterium* и *Haemophilus* были менее распространены [31]. Учитывая тот факт, что остатки сиаловых кислот также присутствуют на липополисахаридной оболочке грамотрицательных бактерий из родов *Neisseria* и *Haemophilus*, можно предположить их возможную роль в связывании S-белка вируса SARS-CoV-2.

Nardelli C. и соавт. сообщили о снижении содержания бактерий из семейства *Corynebacterium* у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми из контрольной группы [26]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [20]. Коринебактерии являются носоглоточными комменсалами и могут играть, как сообщалось ранее, антагонистическую роль в колонизации *Streptococcus pneumoniae* [32]. Недавние исследования выявили связь между снижением численности коринебактерий и тяжестью симптомов COVID-19, таких как аносмия (полная или частичная потеря обоняния) [33]. Существует предположение, что бактерии рода *Corynebacterium* обладают способностью повышать резистентность организма к вирусным инфекциям. Этот вывод требует проведения дополнительных исследований, но предположение основывается на экспериментах, проведенных на новорожденных мышах, зараженных интраназально РНК-содержащим респираторно-синцициальным (RS) вирусом после предварительной стимуляции носовой полости *Corynebacterium pseudodiphthericum*, что снижало восприимчивость животных к данному вирусу. Было показано, что эта бактерия осуществляет стимуляцию Toll-подобных рецепторов, связывающих РНК РС-вируса, и модулирует врожденный иммунный ответ, что может быть действительно и против другого РНК-содержащего вируса – SARS-CoV-2 [34].

В исследовании китайских ученых было выявлено достоверное снижение содержания в носоглотке больных COVID-19 бактерий рода *Leptotrichia* (*Leptotrichia hofstadii*) и повышение частоты колонизации отдельными представителями из родов *Veillonella*, *Prevotella*, *Streptococcus* по сравнению с контрольной группой. При изучении метаболома было определено, что присутствие *Gemella haemolysans* и *L. hofstadii* ассоциировалось с содержанием в плазме крови бактериального метаболита метилового эфира хлорогеновой кислоты, который обладает противовирусной активностью [35].

В опубликованных работах на сегодняшний день достаточно широко представлены данные о выявлении бактериальных ассоциаций при COVID-19, хотя их роль в патогенезе заболевания остается не до конца расшифрованной. Но вопрос о значении архей в микробиоте

ВДП человека остается открытым. Считается, что археи могут быть комменсалами, не наносят вред макроорганизму, сосуществуют с ним с выгодой для себя. В частности, метаноген *Methanobrevibacter smithii* — наиболее распространенный типичный представитель архей в составе микробиоты пищеварительного тракта человека, который при взаимодействии с другими комменсалами способствует пищеварению [36]. При изучении респираторного микробиома у инфицированных и неинфицированных SARS-CoV-2, исследователями, наряду с прокариотической и эукариотической микробиотой, были обнаружены археи: *Methanosarcina*, *Methanocaldococcus*, *Thermococcus*, *Methanothermobacter*, *Haloarcula*, *Staphylothermus*, *Natronomonas*, *Ferroglobus*, *Caldivirga*, *Halobacterium*, *Natrialba*, *Methanosphaerula* и *Picrophilus*. В отличие от бактерий, частота встречаемости, разнообразие и состав этих микроорганизмов были намного ниже в группах пациентов, инфицированных возбудителем COVID-19 в сравнении с неинфицированными [37]. Но вопрос о значении архей в микробиоте как здорового, так и инфицированного SARS-CoV-2 человека остается пока «terra incognita».

Несмотря на большой объем данных, респираторный микробиом при COVID-19 остается на сегодняшний день малоизученным, также открытым остается вопрос о симбиотических (мутуалистических, антагонистических) взаимодействиях между бактериями, вирусами, грибами, археями. Исследования с применением метагеномики, метаболомики, биоинформатического анализа в сочетании с гнотобиологией, экспериментальными исследованиями на животных моделях будут способствовать определению значения микробиоты в патологических процессах, а изучение нового патогена – вируса SARS-CoV-2 – станет дополнительным стимулом для их расшифровки. Исследования модификации микробиоты ВДП при COVID-19 также представляет практический интерес в плане выявления дисбиотических изменений и возможности их коррекции с применением пробиотиков-симбионтов, обладающих протективными и антагонистическими эффектами против возбудителя SARS-CoV-2.

Вторичные инфекции при COVID-19

Известно, что комменсальные микроорганизмы, заселяющие тот или иной биотоп, играют важную роль в иммунитете хозяина, однако при дисбиозе и разрушении местного эпителиального барьера в ответ на COVID-19 некоторые из условно-патогенных микроорганизмов способны привести к вторичной инфекции, осложняющей течение вирусной. Но в развитии вторичной инфекции необходимо различать коинфекцию (смешанную) и суперинфекцию. При коинфекции происходит одновременное заражение несколькими возбудителями, а при суперинфекции на фоне текущего заболевания, вызванного одним возбудителем, происходит заражение вторым патогеном. При COVID-19, как и при другой острой респираторной вирусной инфекции, возможны оба сце-

нария, при этом суперинфекция у госпитализированных пациентов чаще всего относится к внутрибольничным инфекциям, преимущественно с искусственным путем заражения.

При метаанализе 22 исследований сообщалось, что у 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 и у 14% пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, была диагностирована вторичная бактериальная инфекция [2]. В результате секвенирования 16S-ампликонов, исследователи из Саудовской Аравии [20] идентифицировали в назофарингеальном микробиоме больных COVID-19 20 родов комменсальных бактерий, таких как *Acinetobacter*, *Microbacterium*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus* и *Pseudomonas*, которые обнаруживались и у здоровых лиц, но в невысокой степени колонизации. При этом респираторные бактериальные возбудители, такие как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*/*Legionella longbeachae*, *Moraxella catarrhalis*, а также грибы *Pneumocystis jirovecii* выявлялись преимущественно у пациентов с COVID-19. В китайском исследовании Zhu X. и соавт. [38] в носоглотке пациентов с COVID-19 с помощью ПЦР в режиме реального времени были определены различные микроорганизмы: бактерии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*), грибы *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Mucor* spp., *Histoplasma capsulatum*), а также вирусы гриппа А и В, РС-вирус, вирус парагриппа типов 1, 2, 3 и 4, метапневмовирусы, коронавирусы 229Е, ОС43, NL63 и HKU1, аденовирусы, риновирусы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус. Индийские исследователи изолировали из ВДП от госпитализированных пациентов с COVID-19, среди которых в дальнейшем были констатированы летальные исходы, различные патобионты: наиболее распространенными были бактерии *K. pneumoniae* и *A. baumannii* [39]. У пациентов с COVID-19 часто обнаруживались *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые относятся к респираторным патогенам и обычно вызывают внебольничную пневмонию [40]. В дыхательных путях пациентов с COVID-19 также обнаруживаются вирусы, отличные от SARS-CoV-2, такие как грипп А/В, метапневмовирусы человека, вирусы парагриппа, энтеровирусы, риновирусы и аденовирусы [41].

Китайским исследователям Zhang H. и соавт. у 18 из 38 (47,4%) больных COVID-19 удалось выявить 24 штамма микроорганизмов с потенциальной патогенностью, относившиеся к 16 различным видам, при этом *Candida albicans* и *Human alphaherpesvirus 1* типа были наиболее часто обнаруживаемыми условно-патогенными микроорганизмами, а также коинфицирование в 8 случаях вирусными патогенами (вирус гриппа и РС-вирус человека). Также авторы обратили внимание

на то, что чаще диагностировалась коинфекция с вирусами (58%, 14/24), чем с бактериями (25%, 6/24) или грибами (17%, 4/24) [42].

В метаанализе Lansbury L. и соавт. [2] было показано, что наиболее часто обнаруживаемыми бактериальными патогенами при COVID-19 были: *M. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*. По данным авторов 3% пациентов, госпитализированных с COVID-19, были также инфицированы другими респираторными возбудителями: РС-вирусом и вирусом гриппа А. В трех из включенных в обзор исследованиях сообщалось об ассоциации инфекции COVID-19 с грибковыми патогенами. Значительным фактором утяжеления инфекции COVID-19 является присоединение микогенной микробиоты, что может приводить к летальным исходам. В отделениях интенсивной терапии у 26–33% пациентов была обнаружена грибковая контаминация [43, 44].

При бактериальных коинфекциях, ассоциированных с COVID-19, установлена корреляционная связь между обнаружением бактериальных патогенов в образцах из дыхательных путей и тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19. Наиболее часто при COVID-19 выявляются возбудители бактериальной природы: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *C. pneumoniae*, а также некоторые виды условно-патогенных бактерий родов *Proteus*, *Enterobacter* и *Citrobacter* и условно-патогенные грибы *Aspergillus flavus*, *Candida glabrata* и *C. albicans* [5, 37, 45–47].

Присоединение вторичной инфекции является многофакторным процессом, пусковым механизмом которого становится прямое повреждение вирусом клеток респираторного тракта, приводящее к нарушению целостности эпителия, снижению частоты сокращений ресничек, изменению секреции слизи и мукоцилиарного клиренса, снижению секреции сурфактанта, снижению кислородного обмена и т.д. Нарушение целостности эпителиального барьера и межклеточных соединений способствует миграции микроорганизмов (бактерий, грибов) в межклеточные бреши и повышенной адгезии комменсальных микроорганизмов, которые в свою очередь способствуют прикреплению других патогенов [48]. Развитие «цитокинового шторма» за счет гиперактивации иммунной системы и высвобождение провоспалительных цитокинов под действием коронавируса SARS-CoV-2 вызывает повреждение легочной ткани, что в свою очередь приводит к повышенной бактериально-грибковой адгезии. Кроме того, повышенная доступность питательных веществ, таких как муцин и железо, также способствует росту прокариотической и эукариотической популяции в дыхательных путях [49]. Иммуносупрессивное влияние SARS-CoV-2 за счет повреждения Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов, изменения ряда иммунных функций, таких как слияние фагосом с лизосомами у альвеолярных макрофагов, также является причиной присоединения суперинфекции [50]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки человека путем связывания с белком ACE-2, который локализуется на реснич-

ках эпителия верхних и нижних дыхательных путей [51]. Однако на экспрессию цилиарного рецептора ACE-2 оказывают влияние факторы макроорганизма: возраст, пол, курение, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов и другие. К факторам риска присоединения суперинфекций следует отнести длительное пребывание пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации, перевод на искусственную вентиляцию легких, использование антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов, пожилой возраст и коморбидную патологию (ожирение, сахарный диабет) и др. Факторы макроорганизма-хозяина могут быть решающими в формировании различных исходов COVID-19 инфекции, что делает необходимым внедрение многофакторного прогнозирования с учетом комплекса прогностических маркеров (биохимических, иммунологических, генетических) макроорганизма и микробиоты, включая патобионты.

В последнее время участились сообщения об увеличении количества летальных исходов в случаях COVID-19, ассоциированных с генерализованными микозами [52]. Этиологическими агентами чаще всего выступают оппортунистические грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, реже – *Mucor*, *Penicillium* и другие. По мнению исследователей, колонизация слизистых грибами рода *Candida* является независимым фактором риска развития инвазивного кандидоза у больных, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [53]. Исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 с орофарингеальным кандидозом показало, что *C. albicans* оказались наиболее распространенными патогенами, на долю которого пришлось 70,7%, за ним следовали другие грибы, включая *C. glabrata* (10,7%), *Candida dubliniensis* (9,2%), *Candida tropicalis* (3%) и *Candida krusei* (1,5%) [54]. Другая группа исследователей под руководством Chen X. и соавт. сообщила о низкой распространенности грибковых инфекций у 99 пациентов с COVID-19 в Китае на уровне 5%, включая один случай выделения *A. flavus*, один случай *C. glabrata* и три случая *C. albicans* [55]. В другом исследовании легочный аспергиллез, связанный с COVID-19, был зарегистрирован более чем в 30% случаев [47]. Такие противоречивые сообщения наблюдались в начале пандемии. В настоящее время сопутствующие инфекции грибкового происхождения, включая аспергиллез легких и кандидоз, часто осложняют инфекцию SARS-CoV-2 у госпитализированных больных, пациентов ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Результаты зарубежных исследований согласуются с результатами исследований, проведенных в нашей стране. В исследовании, проведенном в начале пандемии COVID-19 в мае-июне 2020 г., в обеих сравниваемых группах больных внебольничными пневмониями (COVID-19+ и COVID-19-) выявлялись бактериальные возбудители (81,4% и 74,7 % соответственно). При этом в группе больных с COVID-19 выявлялся более широкий спектр возбудителей с преобладанием полирезистентных грамотрицательных бактерий (энтеробакте-

рий, неферментирующих грамотрицательных бактерий), а также более выраженным проявлением полимикробных бактериально-грибковых ассоциаций. В группе больных без COVID-19 устойчивые к антибиотикам бактерии были представлены в основном стафилококками групп MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), MRSE (Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*) [56]. В другом отечественном исследовании были выявлены особенности ассоциированных с COVID-19 внебольничных пневмоний, связанные с более высокой частотой микст-инфекций как вирусной, так и бактериальной природы. На фоне выявления SARS-CoV-2 были зарегистрированы случаи обнаружения коронавируса других типов (HKU-1, OC43, NL-63 или 229E). Наиболее частым ассоциантом с COVID-19 являлись бактерии рода *Streptococcus*, в том числе *S. pneumoniae* [57]. Уже в первых публикациях подчеркивался риск микотического поражения легких у коронавирусных больных. По результатам последних исследований, в мазках из ротоглотки у 89,7% реанимационных больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, были обнаружены грибы рода *Candida*. В этиологической структуре доминировали *C. albicans*, при этом обнаруживались не только в монокультуре, но и в ассоциации с другими видами: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*. Также были выделены различные условно-патогенные бактерии, среди которых доминировали представители ESCAPE патогенов (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), *S. pneumoniae* и другие грамположительные кокки [58].

Одним из дополнительных негативных последствий пандемии COVID-19 стало практическое неконтролируемое использование антибиотиков. Опубликованные данные показывают, что более 90% пациентов с COVID-19 получали антибактериальные препараты, в то время как сопутствующая бактериальная инфекция развивалась только у 15% [59, 60]. Такой быстрый темп увеличения применения антибиотиков может вызвать сильное избирательное давление на бактериальные патогены, что может привести к увеличению заболеваемости бактериальными инфекциями с лекарственной устойчивостью в годы, следовавшие за пандемией COVID-19. Эти тенденции учтены в последней версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023 г.) [61], где заглавными буквами выделено, что «подавляющее большинство пациентов с COVID-19 НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии».

В соответствии с методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023 г.), для диагностики вторичных инфекций у больных COVID-19 рекомендовано проведение микробиологического исследования, направленного на выделение чистых культур аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, с целью идентификации возбудителей, количественной оценки микробной обсе-

менности и определения чувствительности к антимикробным препаратам, а у больных с жизнеугрожающими состояниями рекомендовано проведение молекулярно-генетического скрининга с помощью ПЦР основных возбудителей нозокомиальных (ESCAPE-патогены) и грибковых инфекций, а также выявление генов резистентности к антибиотикам [61]. Дополнительно для экспресс-идентификации и определения чувствительности к антимикробным препаратам возбудителей из группы ESCAPE-патогенов можно рекомендовать использование масс-спектрометрических методов. Также масс-спектрометрические методы могут быть использованы и для идентификации дрожжевых грибов, но отсутствие доступных методик ПЦР идентификации плесневых грибов является сдерживающим фактором экспресс-диагностики микозов. Кроме того, для наиболее полной этиологической расшифровки структуры вторичных инфекций у больных COVID-19 и выявления трудно- и некультивируемых респираторных патогенов (возбудителей ОРВИ, легионелл, хламидий, микоплазм и т.п.) необходимо использовать дополнительно иммунохроматографические и молекулярно-генетические методы. Не изученным остается вопрос о роли облигатной анаэробной микробиоты в патогенезе вторичных осложнений при COVID-19, что требует разработки новых диагностических подходов.

Заключение. Перспективы дальнейших исследований

На сегодняшний день, несмотря на достаточно большой объем данных, респираторный микробиом остается малоизученным. Инфекция COVID-19 вызвала в мире дополнительный всплеск интереса к этой экологической нише. Анализ публикаций, посвященных коинфекциям и суперинфекциям из-за присоединения вторичной микробиоты при COVID-19 показал, что имеются об-

щие закономерности, характерные для других респираторных вирусных инфекций. Но конкретные молекулярные механизмы совместного патогенеза SARS-CoV-2 с другими вирусами, бактериями, грибами, археями пока остаются малоизученными. Анализ данных указывает на некоторую противоречивость отдельных исследований, что, скорее всего вызвано неравномерностью обследуемой выборки, обусловленной поло-возрастными различиями, отличиями по степени тяжести, наличию/отсутствию сопутствующих заболеваний, вредных привычек (алкоголь, курение), этническими и географическими различиями и др. Но данные ограничения могут быть преодолены накоплением большого массива данных, полученных с использованием культуromики, метагеномного секвенирования и метаболомных методов, проанализированных с применением эпидемиологических методик. Особую роль могут сыграть экспериментальные исследования на животных моделях-гнотобионтах, инфицированных моно- и смешанными культурами, применение методик изучения вирулентности на альтернативных животных моделях и *in vitro*. Кроме того, еще предстоит изучить отдаленный опосредованный эффект нового коронавируса на микробиом кишечника и другие биотопы. Необходимо также проведение комплексных исследований, направленных на оценку иммунологических показателей макроорганизма при различных дисбиотических расстройствах, вызванных прямым и опосредованным повреждающим действием вируса SARS-CoV-2, влияние генотипа хозяина, оценку вирулентности возбудителя в зависимости от геноварианта, учитывая способность вируса к антигенной изменчивости. Конечным итогом проводимых исследований должны стать новые терапевтические подходы лечения вторичных осложнений при COVID-19 и коррекции дисбиотических нарушений респираторного тракта с использованием альтернативных антибиотикам препаратов, включая пробиотики и синбиотики.

Литература

1. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097-2111. DOI: 10.1002/iub.2356
2. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
3. Kumpitsch C., Koskinen K., Schopf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019;17(1):87. DOI: 10.1186/s12915-019-0703-z
4. de Steenhuijsen Pitsers W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1675). DOI: 10.1098/rstb.2014.0294
5. Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Hum Microb J*. 2020;17:100073. DOI: 10.1016/j.humic.2020.100073
6. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384:691-702. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3
7. Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*. 2017;10:299-306. DOI: 10.1038/mi.2016.108

8. Lloréns-Rico V., Gregory A.C., Van Weyenbergh J., Jansen S., Van Buyten T., Qian J., et al. Clinical practices underlie COVID-19 patient respiratory microbiome composition and its interactions with the host. *Nat Commun.* 2021;12(1):6243. DOI: 10.1038/s41467-021-26500-8
9. Starikova E.V., Galeeva Yu.C., Il'ina E.N. The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: barrier function. *Pul'monologiya.* 2022;32(6):876-884. Russian. (Старикова Е.В., Галеева Ю.Е., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция. Пульмонология. 2022;32(6):876-884.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884
10. Rattanaburi S., Sawaswong V., Chitcharoen S., Sivapornnukul P., Nimsamer P., Suntronwong N., et al. Bacterial microbiota in upper respiratory tract of COVID-19 and influenza patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(5):409-415. DOI: 10.1177/15353702211057473
11. Man W.H., de Steenhuijsen Pitsers W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259-270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
12. Walters K.E., Martiny J.B.H. Alpha-, beta-, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One.* 2020;15(9):e0233872. DOI: 10.1371/journal.pone.0233872
13. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C., et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1226-1233. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.001
14. De Maio F., Posteraro B., Ponziani F.R., Cattani P., Gasbarrini A., Sanguinetti M. Nasopharyngeal microbiota profiling of SARS-CoV-2 infected patients. *Biol Proced Online.* 2020;22:18. DOI: 10.1186/s12575-020-00131-7
15. Hernandez-Teran A., Mejia-Nepomuceno F., Herrera M.T., Barreto O., Garcia E., Castillejos M., et al. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes. *Sci Rep.* 2021;11(1):21297. DOI: 10.1038/s41598-021-00851-0
16. Mostafa H.H., Fissel J.A., Fanelli B., Bergman Y., Gniazdowski V., Dadlani M., et al. Metagenomic next-generation sequencing of nasopharyngeal specimens collected from confirmed and suspect COVID-19 patients. *mBio.* 2020;11(6):e01969-20. DOI: 10.1128/mBio.01969-20
17. Han Y., Jia Z., Shi J., Wang W., He K. The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients through the metatranscriptome data analysis. *Bioimpacts.* 2022;12(2):139-146. DOI: 10.34172/bi.2021.23378
18. Ventero M.P., Cuadrat R.R.C., Vidal I., Andrade B.G.N., Molina-Pardines C., Haro-Moreno J.M., et al. Nasopharyngeal microbial communities of patients infected with SARS-CoV-2 that developed COVID-19. *Front Microbiol.* 2021;12:637430. DOI: 10.3389/fmicb.2021.637430
19. Braun T., Halevi S., Hadar R., Efroni G., Glick Saar E., Keller N., et al. SARS-CoV-2 does not have a strong effect on the nasopharyngeal microbial composition. *Sci Rep.* 2021;11(1):8922. DOI: 10.1038/s41598-021-88536-6
20. Yasir M., Al-Sharif H.A., Al-Subhi T., Sindi A.A., Bokhary D.H., El-Daly M.M., et al. Analysis of the nasopharyngeal microbiome and respiratory pathogens in COVID-19 patients from Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2023;16(5):680-688. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.001.
21. Kumar D., Pandit R., Sharma S., Raval J., Patel Z., Joshi M., Joshi C.G. Nasopharyngeal microbiome of COVID-19 patients revealed a distinct bacterial profile in deceased and recovered individuals. *Micro Pathog.* 2022;173(Pt. A):105829. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105829
22. Ren L., Wang Y., Zhong J., Li X., Xiao Y., Li J. Dynamics of the upper respiratory tract microbiota and its association with mortality in COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(12):1379-1390. DOI: 10.1164/rccm.202103-0814OC
23. Edouard S., Million M., Bachar D., Dubourg G., Michelle C., Ninove L., et al. The nasopharyngeal microbiota in patients with viral respiratory tract infections is enriched in bacterial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1725-1733. DOI: 10.1007/s10096-018-3305-8
24. Brugger S.D., Bomar L., Lemon K.P. Commensal-pathogen interactions along the human nasal passages. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):e1005633. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005633
25. Nardelli C., Gentile I., Setaro M., Di Domenico C., Pinchera B., Buonomo A.R., et al. Nasopharyngeal microbiome signature in COVID-19 positive patients: can we definitively get a role to *Fusobacterium periodonticum*? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625581. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625581
26. Nardelli C., Scaglione G.L., Testa D., Setaro M., Russo F., Di Domenico C., et al. Nasal microbiome in COVID-19: a potential role of *Corynebacterium* in anosmia. *Curr Microbiol.* 2022;80(1):53. DOI: 10.1007/s00284-022-03106-x
27. Morniroli D., Gianni M.L., Consales A., Pietrasanta C., Moscaet F. Human Sialome and Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic: an understated correlation? *Front Immunol.* 2020;11:1480. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01480
28. Honarmand Ebrahimi K. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett.* 2020;594(11):1651-1660. DOI: 10.1002/1873-3468.13845
29. Merenstein C., Bushman F.D., Collman R.G. Alterations in the respiratory tract microbiome in COVID-19: current observations and potential significance. *Microbiome.* 2022;10(1):165. DOI: 10.1186/s40168-022-01342-8
30. Gupta A., Karyakarte R., Joshi S., Das R., Jani K., Shouche Y., Sharma A. Nasopharyngeal microbiome reveals

- the prevalence of opportunistic pathogens in SARS-CoV-2 infected individuals and their association with host types. *Microbes Infect.* 2022;24(1):104880. DOI: 10.1016/j.micinf.2021.104880
31. Gao M., Wang H., Luo H., Sun Y., Wang L., Ding S., et al. Characterization of the human oropharyngeal microbiomes in SARS-CoV-2 infection and recovery patients. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(20):e2102785. DOI: 10.1002/adv.202102785
 32. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *mBio.* 2016;7(1):e01725-15. DOI: 10.1128/mBio.01725-15
 33. Gallo O, Locatello L.G., Mazzoni A., Novelli L, Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):305-316. DOI: 10.1038/s41385-020-00359-2
 34. Kanmani P., Clua P., Vizoso-Pinto M.G., Rodriguez C., Alvarez S., Melnikov V., et al. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection. *Front Microbiol.* 2017;8:1613. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01613
 35. Liu J., Liu S., Zhang Z., Lee X., Wu W., Huang Z., et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotechnol.* 2021;6(3):135-143. DOI: 10.1016/j.synbio.2021.06.002
 36. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591
 37. Hoque M.N., Rahman M.S., Ahmed R., Hossain M.S., Islam M.S., Islam T., et al. Diversity and genomic determinants of the microbiomes associated with COVID-19 and non-COVID respiratory diseases. *Gene Rep.* 2021;23:101200. DOI: 10.1016/j.genrep.2021.101200
 38. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020;285:198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
 39. Vijay S., Bansal N., Rao B.K., Veeraraghavan B., Rodrigues C., Wattal C., et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: Indian experience. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1893-1903. DOI: 10.2147/IDR.S299774
 40. Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Health.* 2020;8(12):e1453-1454. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7
 41. Musuuzi J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170
 42. Zhang H., Ai J.W., Yang W., Zhou X., He F., Xie S., et al. Metatranscriptomic characterization of coronavirus disease 2019 identified a host transcriptional classifier associated with immune signaling. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):376-385. DOI: 10.1093/cid/ciaa66
 43. Miao Q., Ma Y., Ling Y., Jin W., Su Y., Wang Q., et al. Evaluation of superinfection, antimicrobial usage, and airway microbiome with metagenomic sequencing in COVID-19 patients: a cohort study in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(5):808-815. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.03.015
 44. Koehler P., Cornely O.A., Bottiger B.W., Dusse F., Eichenauer D.A., Fuchs F., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63(6):528-534. DOI: 10.1111/myc.13096
 45. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
 46. Peddu V., Shean R.C., Xie H., Shrestha L., Perchetti G.A., Minot S.S., et al. Metagenomic analysis reveals clinical SARS-CoV-2 infection and bacterial or viral superinfection and colonization. *Clin Chem.* 2020;66(7):966-972. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa106
 47. Bassetti M., Kollef M.H., Timsit J.F. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2071-2074. DOI: 10.1007/s00134-020-06219-8
 48. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P., Perera R.A.P.M., Scott M., Hagan T., et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020;369(6508):1210-1220. DOI: 10.1126/science.abc6261
 49. Rossi G.A., Fanous H., Colin A.A. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(4):1061-1073. DOI: 10.1002/ppul.24699
 50. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
 51. Lee I.T., Nakayama T., Wu C.T., Goltsev Y., Jiang S., Gall P.A., et al. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun.* 2020;11(1):5453. DOI: 10.1038/s41467-020-19145-6
 52. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., Gervasoni C., Antinori S. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):921. DOI: 10.3390/jof7110921
 53. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamlimoghadasiahkali S., Izadi A., et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses.* 2020;63(8):771-778. DOI: 10.1111/myc.13137

54. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamreza-nezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. DOI: 10.2214/AJR.20.23034
55. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777-7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
56. Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Bazykina E.A. Characteristics of bacterial microflora isolated from sputum of patients with pneumonia registered in Khabarovsk city and Khabarovsk region in the initial period of COVID-19 pandemic in May-June, 2020. *Problemy`osobo opasny`x infekcij.* 2020;3:43-49. Russian. (Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Базыкина Е.А. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19 (май-июнь 2020 г.). *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;3:43-49.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49
57. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S., et al. Features of etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problemy`osobo opasny`x infekcij.* 2020;4:99-105. Russian. (Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С. и соавт. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;4:99-105.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105
58. Lisovskaya S.A., Isaeva G.S., Nikolaeva I.V., Guseva S.E., Gainatullina L.R., Chumarev N.S. Colonization and azole resistance of oropharyngeal *Candida* fungi in intensive care patients with COVID-19. *Infekciya i immunitet.* 2023;13(2):347-354. Russian. (Лисовская С.А., Исаева Г.Ш., Николаева И.В., Гусева С.Е., Гайнатулина Л.Р., Чумарев Н.С. Частота колонизации ротоглотки и резистентность к азолам грибов *Candida* spp., выделенных у реанимационных пациентов с COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2023;13(2):347-354.) DOI: 10.15789/2220-7619-CAA-2059
59. Devaux C., Colson P., Raoult D., Rolain J.M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105944. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
60. Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P., et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC
61. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations on prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (26.10.2023). Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023 г.)