

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ У ГОСПИТАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ С «ДОКОВИДНЫМ» ПЕРИОДОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Г. Авдеева^{1,*}, М.И. Кулбужева¹, С.В. Зотов², Е.В. Журавлева², А.В. Яцукова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. им. Митрофана Седина, д. 204, г. Краснодар, 350015, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Проявления новой коронавирусной инфекции во многом оказались нестандартными для возбудителей острых респираторных заболеваний, бросив целый ряд серьезных вызовов исследователям всего мира. Несмотря на небольшую частоту присоединения бактериальных осложнений, микробная коинфекция играет важную роль в возникновении и развитии тяжелых форм заболевания COVID-19, усложняя диагностику, лечение и прогноз.

Цель исследования — определение бактериального пейзажа при вторичных осложнениях коронавирусной инфекции COVID-19 и динамики антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов у больных ковидного госпиталя в сравнении с внебольничной пневмонией «доковидного» периода.

Методы. Проанализированы результаты бактериологических исследований 1113 образцов мокроты из 21 стационара Краснодарского края, взятой у пациентов, находившихся на лечении по поводу COVID-19. Основную группу исследования составили 524 штамма микроорганизмов, выделенных при бактериологическом исследовании у пациентов с COVID-19. Группу сравнения составили 643 положительных штамма микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ в период 2015–2018 гг. Проведено сравнение этиологической структуры микробного пейзажа и антибиотикорезистентности выделенных культур у пациентов с COVID-19 и у пациентов с внебольничной пневмонией.

Результаты. В структуре выделенной бактериальной флоры у пациентов с COVID-19 преобладали грамотрицательные микроорганизмы (58%), грамположительная флора составила 15%, грибы — 27%. Среди грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (33%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (19%) и прочие микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена в 48% случаев *Streptococcus pneumoniae* и в 15% — *Staphylococcus aureus*. Выделенные в мокроте грибы в подавляющем большинстве (89%) идентифицированы как *Candida albicans*. Частота выделения *Streptococcus pneumoniae* среди всех микроорганизмов в 2020 году снизилась до 7%, что в 10 раз ниже «доковидного» уровня, при этом частота выделения грибов резко воз-

росла. Отмечен рост антибиотикорезистентности у большинства выделенных штаммов микроорганизмов.

Заключение. В лечении больных с осложненной коронавирусной инфекцией необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре поражения нижних дыхательных путей грамотрицательных бактерий, высокий риск присоединения грибковой флоры и активации других условно-патогенных возбудителей. Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков, в том числе на догоспитальном этапе лечения, без учета показаний к их назначению. При выборе схемы лечения больного с COVID-19 необходимо избегать назначения антибактериальных препаратов без строгих показаний к их применению у каждого больного.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, микробный пейзаж, антибиотикорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>

Поступила 19.06.2021

Принята после доработки 19.08.2021

Опубликована 28.10.2021

MICROBIAL LANDSCAPE IN HOSPITAL PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19), ANTIBIOTIC RESISTANCE COMPARISON VS. PRE-COVID STAGE: A PROSPECTIVE STUDY

Marina G. Avdeeva^{1,*}, Makka I. Kulbuzheva¹, Sergey V. Zotov², Yelena V. Zhuravleva², Alina V. Yatsukova¹

¹ *Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Specialty Infectious Clinical Hospital
Mitrofana Sedina str., 204, Krasnodar, 350015, Russia*

ABSTRACT

Background. The new coronavirus infection has manifested untypically compared to other acute respiratory agents, posing a major challenge to researchers worldwide. Despite low incidence of bacterial complications, microbial coinfection plays an important role in the onset and development of severe COVID-19 to hamper diagnosis, treatment and prognosis.

Objectives. A study of microbial landscape in secondary complications of COVID-19 and prevailing microbial-agent antibiotic resistance dynamics in COVID-19 vs. patients with pre-COVID community-acquired pneumonia.

Methods. We analysed 1,113 bacterial sputum cultures in COVID-19 patients from 21 hospital of Krasnodar Krai. The study sample comprised 524 strains isolated from COVID-19 patients in bacteriological assays. The comparison sample included 643 positive sputum strains isolated from community-acquired pneumonia patients developing disease in outcome of acute respiratory infection in 2015–2018. The microbial aetiology landscape and strain antibiotic resistance have been compared in COVID-19 vs. patients with community-acquired pneumonia.

Results. Gram-negative bacteria predominated in COVID-19 cultures (58%), followed by Gram-positive bacteria (15%) and fungi (27%). *Acinetobacter baumannii* (35%) and *Klebsiella pneumoniae* (33%) were about equally represented in Gram-negative flora, *Pseudomonas aeruginosa* (19%) and other microorganisms were half as common. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* accounted for 48 and 15% Gram-positive strains, respectively. Sputum-isolated fungi were mainly identified as *Candida albicans* (89%). The *Streptococcus pneumoniae* detection rate dropped to 7% in 2020 relative of other flora, which is 10 times less vs. pre-COVID rates, whilst the fungal rate increased dramatically. Antibiotic resistance increased in most isolated microbial strains.

Conclusion. A Gram-negative-dominated aetiology of lower respiratory tract lesions, as well as higher risk of fungal and other opportunistic coinfections should be taken into account in patient treatment for a complicated coronavirus infection. A higher antibiotic resistance is induced by active indication-ignorant use of antibiotics, including pre-hospital treatment. A suitable treatment regimen in COVID-19 should avoid undue antibiotic prescriptions in every patient.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, microbial landscape, antibiotic resistance

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva Ye.V., Yatsukova A.V. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>

Submitted 19.06.2021

Revised 19.08.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Проявления новой коронавирусной инфекции во многом оказались нестандартными для возбудителей острых респираторных заболеваний, бросив целый ряд серьезных вызовов исследователям всего мира. В предшествующие эпидемии гриппа присоединение бактериальной инфекции было типичным и часто определяло неблагоприятный исход заболевания. В самом начале пандемии в Китае сопутствующие бактериальные инфекции доминировали у тяжелых пациентов с COVID-19. Наиболее распространенными были *Streptococcus pneumoniae*, за ним следовали *Klebsiella pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [1]. Однако последующими исследованиями было показано, что в среднем только 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 имеют бактериальную коинфекцию (95% ДИ 3–12%, $n = 2183$). У пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, этот процент возрастает до 14% против 4% в палатах смешанного типа [2–5]. Среди распространенных бактериальных этиологических агентов, осложняющих течение новой коронавирусной инфекции, в начале пандемии указывались *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [2, 4, 6]. Как было показано позже, вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, нередко ослож-

няются присоединением *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [7, 8], при этом летальность из-за вторичной бактериальной инфекции возрастает до 15,2%. Отдельные исследования сообщают о грибковых сопутствующих инфекциях, в том числе в виде грибкового сепсиса, легочного аспергиллеза [8, 9].

Несмотря на невысокий процент, микробная коинфекция играет важную роль в возникновении и развитии заболевания COVID-19, усложняя диагностику, лечение и прогноз [10, 11]. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции как минимум в 5% случаев требует оказания неотложной помощи в отделении интенсивной терапии. Как известно, пациенты этих отделений подвержены высокому риску развития вторичных инфекций [9, 12]. Усугубляет ситуацию и характер используемых при коронавирусной инфекции методов лечения: искусственная вентиляция легких, необходимость применения глюкокортикостероидной терапии и более избирательно действующих генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы ИЛ-6 и др.) [13, 14]. Блокирование «цитокинового шторма», с одной стороны, ослабляет избыточную воспалительную реакцию организма при COVID-19, с другой — приводит к обезоруживанию иммунной системы против бактериальных агентов, что многократно повышает риск развития вторичной инфекции. Знание вероятной этиологии вторичных ослож-

нений значительно повышает эффективность стартовой терапии¹.

Несмотря на то что антибактериальные препараты не оказывают влияния на коронавирус, с начала пандемии от 72 до 80% пациентов с COVID-19 получают антибиотики [13, 15]. Вопрос необходимости назначения антибактериальной терапии и времени ее включения в схему лечения COVID-19 остается дискуссионным [15–18]. Постоянно изменяющаяся чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам требует динамического мониторинга, что особенно важно в условиях продолжающейся пандемии.

Цель исследования — определение бактериального пейзажа при вторичных осложнениях новой коронавирусной инфекции COVID-19 и динамики антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых видов микроорганизмов у больных ковидного госпиталя в сравнении с внебольничной пневмонией «доковидного» периода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное неконтролируемое выборочное одномоментное исследование результатов бактериологического анализа образцов мокроты группы пациентов инфекционных стационаров, находившихся на лечении по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19. Группу сравнения составили результаты бактериологического исследования мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ, проходивших лечение в условиях инфекционного стационара в «доковидный» период.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критериями включения в основную группу были: возраст пациентов 18 лет и старше; наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной двукратным положительным результатом исследования методом ПЦР. Критериями включения в группу сравнения были: возраст пациентов 18 лет и старше; наличие диагноза «ОРВИ, внебольничная пневмония», подтвержденного клинико-эпидемиологически, бактериологически и рентгенологически.

Критерии невключения

Критерии невключения: возраст пациентов младше 18 лет, отсутствие подтверждения диагноза COVID-19.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов проведено непосредственно авторами на базе инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКИБ»), а также в работу включены образцы мокроты пациентов с COVID-19, направленной на исследование из 21 отделения стационаров Краснодарского края. Исследование биологического материала от больных проводили в краевой бактериологической лаборатории ГБУЗ «СКИБ».

Продолжительность исследования

Исследование бактериологических культур от больных с COVID-19 проведено в период с 1 марта по 31 августа 2020 года.

Сравнительное исследование результатов бактериологического анализа образцов мокроты от больных с внебольничной пневмонией проведено в период с января 2015 по декабрь 2018 года.

Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство состояло в заборе мокроты, проведенном у больных с COVID-19 в различные сроки от начала лечения при подозрении на присоединение вторичной флоры. В исследование включен биологический материал, полученный от пациентов с COVID-19, проходивших лечение как в отделении интенсивной терапии, так и в общем отделении инфекционного стационара. Больные с внебольничной пневмонией были обследованы (бактериологическое исследование мокроты) при поступлении в стационар и проходили лечение преимущественно в общих инфекционных отделениях.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования определена частота выявления различных видов бактериологических культур в образцах мокроты больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и образцах мокроты больных с внебольничной пневмонией в исходе ОРВИ в «доковидный» период.

Дополнительный исход исследования

Дополнительными конечными точками явились определение антибиотикорезистентности

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). Available: https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf

выделенных штаммов микроорганизмов к скрининговым препаратам. Проведено сравнение этиологической структуры микробного пейзажа и антибиотикорезистентности выделенных культур у больных с COVID-19 и у больных с внебольничной пневмонией.

Анализ в подгруппах

Проанализированы результаты бактериологических исследований 1113 образцов мокроты, взятой у больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19. Основную группу исследования составили 524 штамма микроорганизмов, выделенных при бактериологическом исследовании у больных с COVID-19. Группу сравнения составили 1517 бактериологических исследований образцов мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ, из которых выделено и проанализировано 643 положительных штамма микроорганизмов.

Методы регистрации исходов

Исследование мокроты осуществляли согласно стандарту микробиологической диагностики: бактериоскопия с окраской мазка по Граму, посев мокроты на пластинчатые искусственные питательные среды. Для идентификации возбудителя использовали метод масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF (Microflex LT, Bruker, Германия). Механизмы резистентности оценивали на автоматическом анализаторе Vitek II Compact (BioMérieux, Франция) методом серийных разведений. Чувствительность к антимикробным препаратам определялась дискодиффузионным методом на среде Мюллер–Хинтон, использовались диски производства Bio-Rad, Франция. Анализ антибиотикограмм проводили на аппарате Adagio (Bio-Rad, Франция).

Интерпретация результатов антибиотикочувствительности, механизмов резистентности основывалась на клинических рекомендациях 2020 года «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», предлагаемых Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки определялся фактическим наличием пациентов с соответствующей патологией в период исследования в центрах наблюдения.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ применяли в отношении количественных показателей — долей

культур идентифицированных возбудителей, чувствительных (S) и резистентных (R) к антимикробным препаратам. Использовались прикладные программы Statistica 12.5 и Excel 2010 (Windows 10), в этих же программах выполнено графическое представление материала. Количественные величины представлены в виде структурных долей, выраженных в процентах, с вычислением ошибки процента. Достоверность разности долей оценивалась с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Бактериологическое исследование 1113 образцов мокроты, полученной от больных с COVID-19, показало положительные результаты в 47% случаев — 524 штамма микроорганизмов. Группу сравнения составили 643 штамма микроорганизмов, выделенных из мокроты больных с внебольничной пневмонией, развившейся в исходе ОРВИ (рис. 1).

Основные результаты исследования

В структуре выделенной бактериальной флоры у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (524 штамма) преобладали грамотрицательные микроорганизмы (305 штаммов — 58,2%), грамположительная флора составила 14,9% (78 штаммов), грибы — 26,9% (141) (рис. 2).

Среди 305 штаммов грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* — 105 (34,4%) и *Klebsiella pneumoniae* — 101 (33,1%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* — 58 (19,0%) и прочие микроорганизмы (рис. 3). Среди прочей грамотрицательной бактериальной флоры обращали на себя внимание штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* — 24 (7,9% от всех грамотрицательных), известного в настоящее время условно-патогенного представителя внутрибольничной микрофлоры.

Грамположительная флора (всего 78 штаммов) была представлена в 47,4% случаев *Streptococcus pneumoniae* (37 штаммов). Золотистый стафилококк составил 15,4% от всех грамположительных штаммов. Среди прочих грамположительных возбудителей преобладали различные виды стрептококков (рис. 4).

Выделенные в мокроте грибы (141 культура) в подавляющем большинстве были представлены *Candida albicans* — 126 культур (89%). В единичных случаях регистрировались *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и пр.

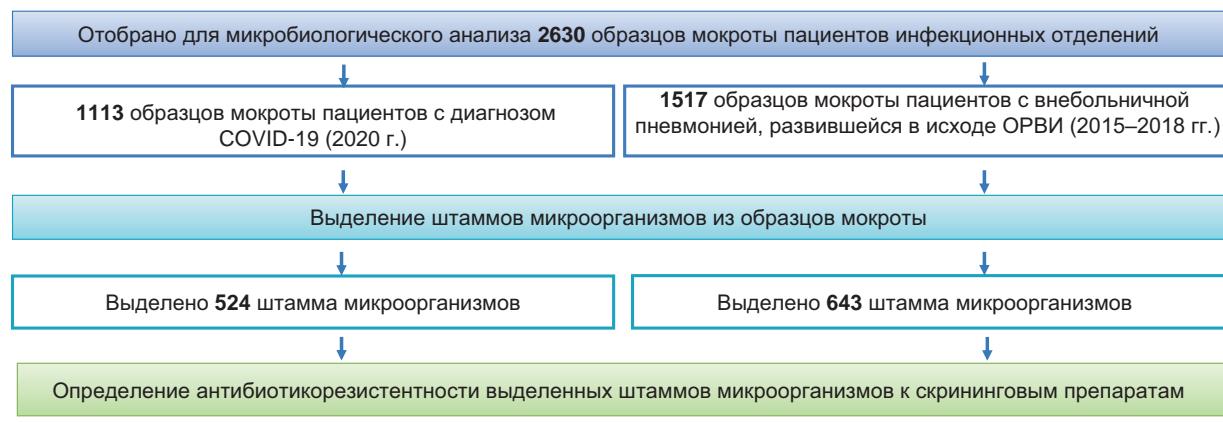


Рис. 1. Схема-дизайн проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.

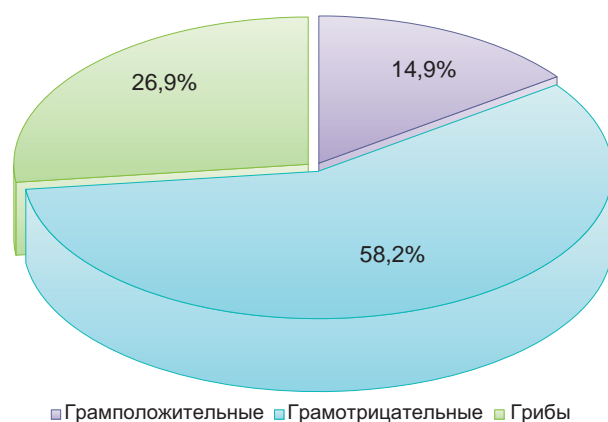


Рис. 2. Результаты типирования штаммов, выделенных при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19.
Fig. 2. Bacterial sputum strain typing in COVID-19 patients.

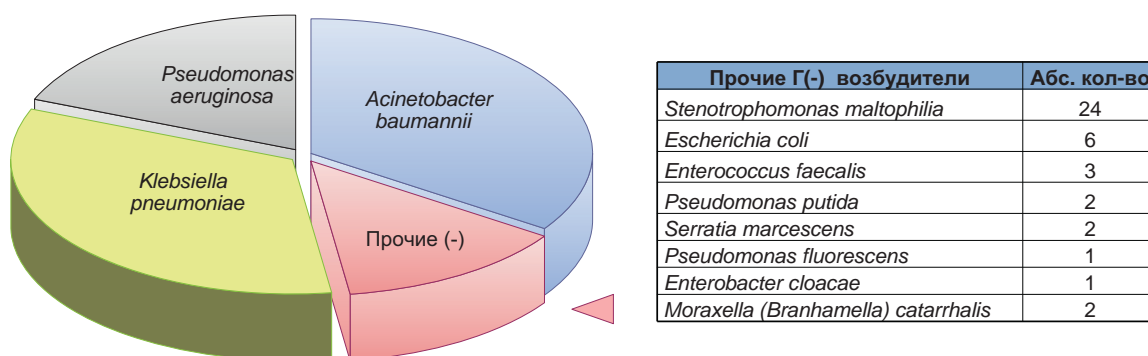


Рис. 3. Структура грамотрицательной флоры, выделенной при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19.
Fig. 3. Bacterial sputum Gram-negative profiling in COVID-19 patients.

В этиологическом пейзаже пневмоний, развивающихся при COVID-19 (основная группа), в сравнении с внебольничными пневмониями, регистрируемыми ранее (группа сравнения), как видно из диаграммы (рис. 5), произошли существенные изменения. В структуре выделенных микроорганизмов основная доля стала приходиться на грамотрицательную флору.

Если в «доковидный» период основным возбудителем внебольничных пневмоний являлся *Streptococcus pneumoniae* (72,9% из 643 культур), то в 2020 году этот возбудитель встречался в 10 раз реже и на его долю приходилось только 7,1% из 524 выделенных культур. В одной четверти случаев положительных культур (24% из 524) у больных с COVID-19 в мокроте выделялись грибы

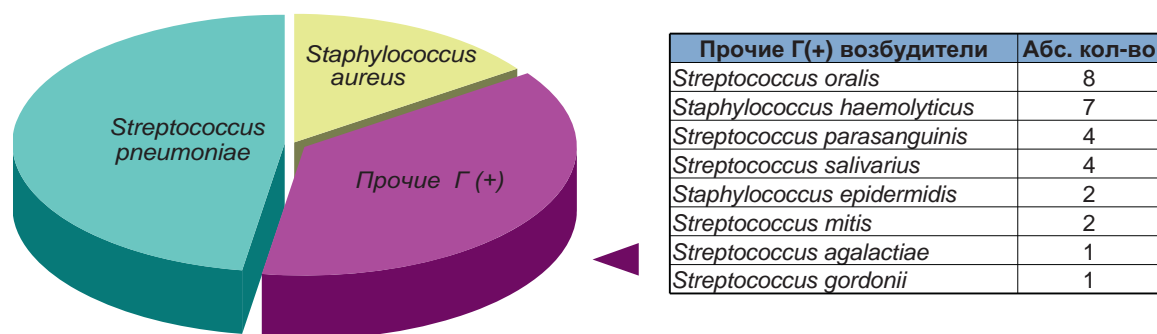


Рис. 4. Структура грамположительной флоры, выделенной при бактериологическом исследовании мокроты у больных с COVID-19

Fig. 4. Bacterial sputum Gram-positive profiling in COVID-19 patients

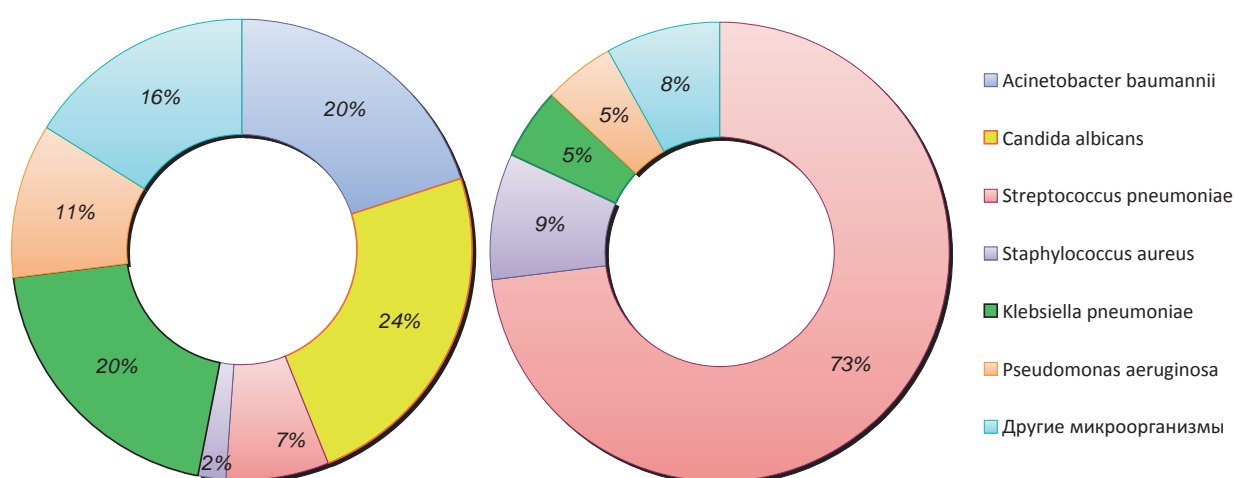


Рис. 5. Сравнительный этиологический пейзаж микробной флоры мокроты при COVID-19 за период апрель — август 2020 г. (А) и внебольничных пневмониях периода 2015–2018 гг. (Б).

Fig. 5. Comparative sputum aetiological landscape in COVID-19 over April—August 2020 (A) and in community-acquired pneumoniae over 2015—2018 (B).

Candida albicans, в то время как в предшествующий период культуры грибов выделялись в единичных случаях. В группе больных с COVID-19 (524 культуры) увеличился процент выделения *Pseudomonas aeruginosa* до 11,1% по сравнению с группой пневмоний (643 культуры), где процент выделения составил 5% (достоверность различия долей $p < 0,001$). На долю *Klebsiella pneumoniae* пришлось 19,5% культур в основной группе, в то время как в группе сравнения она встречалась в 5% случаев (достоверность различия долей $p < 0,001$). Относительно уменьшилась доля *Staphylococcus aureus* с $9,2 \pm 1,26\%$ в «доковидный» период до $2,3 \pm 0,65\%$ в 2020 году (достоверность различия долей $p < 0,001$). Значительно разнообразней стал спектр прочей микрофлоры, повысилась частота выделения *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*.

К 2018 году наметился ряд негативных тенденций роста резистентности внебольничных штам-

мов микроорганизмов у госпитальных больных: рост резистентности пневмококка к бета-лактамным антимикробным препаратам, макролидам, тетрациклином, сульфаниламидам; увеличение резистентности *S. aureus* к макролидам, высокий процент штаммов *S. Aureus*, продуцирующих пенициллиназу; постепенное повышение резистентности синегнойной палочки к цефалоспорином 3–4-го поколения [19].

По данным нашего исследования, в 2020 году произошел рост антибиотикорезистентности у ряда выделенных штаммов микроорганизмов. У больных новой коронавирусной инфекцией, наряду с другими возбудителями, выделяются полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter* продемонстрировал сохранение чувствительности к тигециклину, синегнойная палочка — к азтреонаму, амикацину, цефтазидим/авибактаму (рис. 6). В отношении *Klebsiellae pneumoniae* активными оста-

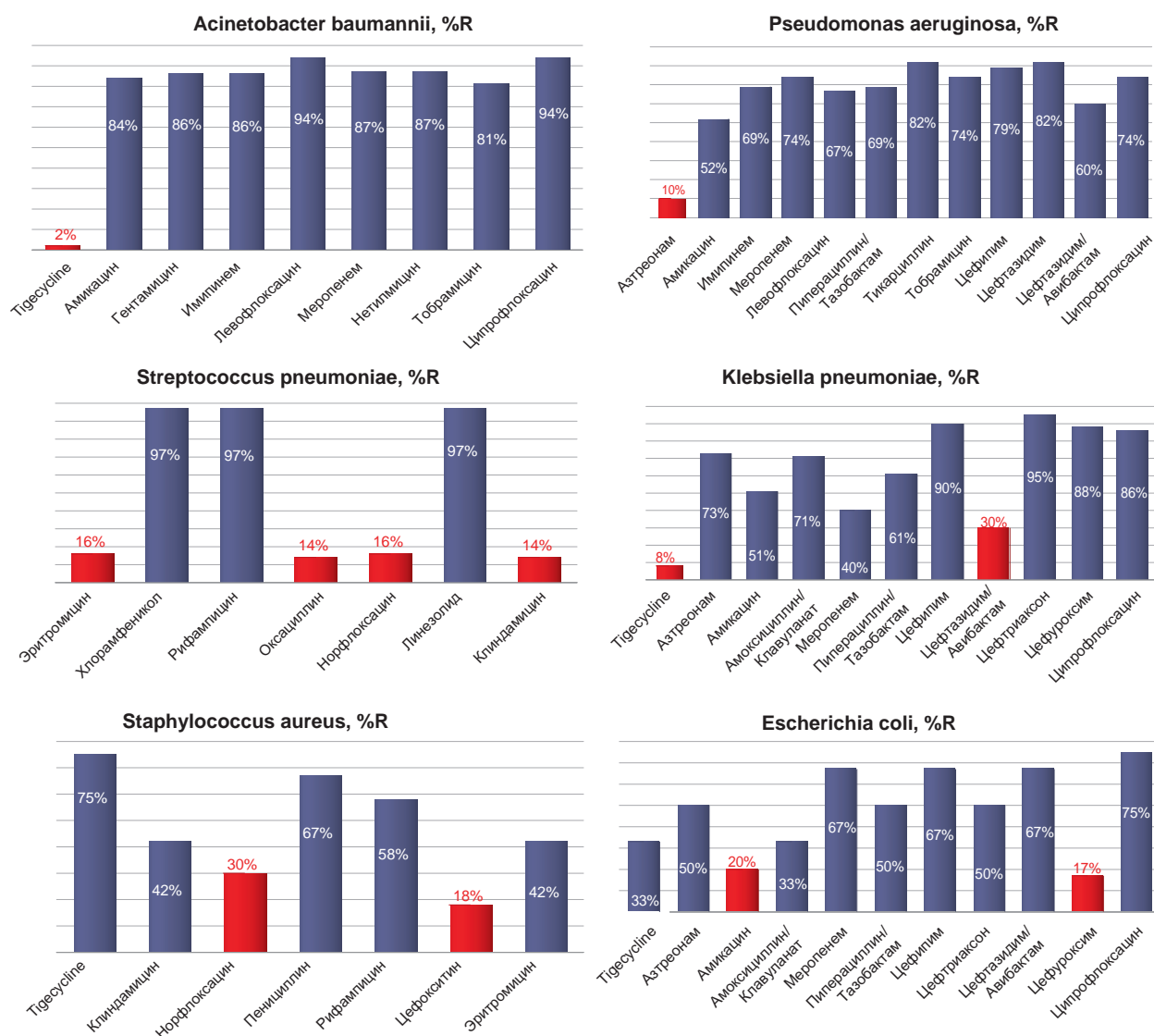


Рис. 6. Антибиотикорезистентность штаммов, выделенных от больных COVID-19; %R — доля штаммов, резистентных к скрининговому препарату.
Fig. 6. Strain antibiotic resistance in COVID-19; %R — proportion of screening drug-resistant strains.

вались тигециклин, цефтазидим/авибактам, меропенем, амикацин, пиперациллин/тазобактам. *Klebsiellae pneumoniae* оказалась резистентной к амоксициллин/клавуланату в 71% случаев.

Пневмококк демонстрировал сохранение чувствительности к скрининговым препаратам: эритромицину, оксациллину, норфлоксацину, клиндамицину. Достаточно высокую резистентность показывали выделенные штаммы *Escherichia coli*, сохраняя 80% чувствительность к амикацину и 83% — к цефуроксиму.

Дополнительные результаты исследования

При сравнении динамики антибиотикорезистентности в двух группах исследования установлено возрастание устойчивости микроорганизмов к ряду скрининговых препаратов

(табл.). Резистентность золотистого стафилококка возросла к клиндамицину и норфлоксацину с достоверностью разности долей $p < 0,05$, зарегистрированы штаммы резистентные к цефоситину, отсутствующие в предыдущий период наблюдения. Пневмококки стали достоверно более устойчивы к эритромицину ($p < 0,05$), появились штаммы, устойчивые к норфлоксацину. Культуры *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировали рост устойчивости ко всем скрининговым препаратам (кроме амикацина у *Klebsiellae pneumoniae*), что можно объяснить активизацией госпитальных штаммов.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было как в первой, так и во второй группах.

Таблица. Сравнительная резистентность штаммов, выделенных от больных COVID-19 (основная группа) и больных с внебольничной пневмонией (группа сравнения) к скрининговым препаратам различных групп антибиотиков

Table. Comparative strain resistance in COVID-19 (study cohort) and community-acquired pneumonia (comparison cohort) to different screening antibiotic classes

Вид возбудителя	Группа сравнения (R, %)	Основная группа (R, %)	p
<i>Staphylococcus aureus</i> , n	42	12	
клиндамицин (скрининг)	8,3 ± 3,99	42 ± 14,23	<0,05
норфлоксацин (скрининг)	2,1 ± 2,06	33,3 ± 13,61	<0,05
пенициллин (скрининг)	81,2 ± 5,63	66,7 ± 13,61	–
цефокситин (скрининг)	0	16,7 ± 10,76	
эритромицин (скрининг)	20,8 ± 5,86	41,7 ± 14,23	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n	386	37	
клиндамицин (скрининг)	4,92 ± 1,10	13,5 ± 5,62	–
норфлоксацин (скрининг)	0	16,2 ± 6,06	
эритромицин (скрининг)	3,11 ± 0,88	18,9 ± 6,44	<0,05
<i>Klebsiellae pneumoniae</i> , n	19	101	
амикацин	47,4 ± 11,45	50,5 ± 4,97	–
амоксциллин/клавуанат	5,26 ± 5,12	71,3 ± 4,50	<0,001
меропенем	0	39,6 ± 4,87	
пиперациллин-тазобактам	0	61,4 ± 4,84	
цефепим	0	90,1 ± 2,97	
ципрофлоксацин	42,11 ± 11,33	86,14 ± 3,44	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	22	58	
амикацин	9,1 ± 6,13	51,7 ± 6,56	<0,001
имипенем	4,5 ± 4,44	68,9 ± 6,07	<0,001
меропенем	4,6 ± 4,15	67,24 ± 6,16	<0,001
пиперациллин-тазобактам	9,09 ± 6,10	69,0 ± 6,05	<0,001
цефепим	31,8 ± 9,93	79,3 ± 5,32	<0,001
цефтазидим	27,3 ± 9,50	82,7 ± 4,96	<0,001
ципрофлоксацин	8,0 ± 5,97	74,1 ± 5,75	<0,001

Примечание: R — доля штаммов, резистентных к скрининговому препарату; n — число исследованных культур; p — достоверность различия долей.

Note: R — proportion of screening drug-resistant strains, n — number of cultures tested, p — proportion comparison significance.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Среди выделенной бактериологическим методом микрофлоры у больных COVID-19 преобладали грамотрицательные бактерии (58%), грамположительная флора составила 15%, грибы — 27%. Среди грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (33%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (19%) и прочие микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена в 48% случаев *Streptococcus pneumoniae* и в 15% — *Staphylococcus aureus*. Выделенные в мокроте грибы в подавляющем большинстве (89%) идентифицированы как *Candida albicans*. Частота выделения *Streptococcus pneumoniae* среди всех микроорганизмов в 2020 году снизилась до 7%, что в 10 раз

ниже «доковидного» уровня, при этом частота выделения грибов резко возросла.

Отмечен рост антибиотикорезистентности золотистого стафилококка к клиндамицину и норфлоксацину, появление резистентных штаммов к цефокситину. Произошло достоверное нарастание устойчивости пневмококков к эритромицину, появились штаммы устойчивые к норфлоксацину. Стали регистрироваться полирезистентные культуры *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, что можно объяснить активизацией госпитальных штаммов.

Оценивая микробный пейзаж и антибиотикорезистентность, следует учитывать произошедшее нарастание тяжести пациентов и изменение характера оказания медицинской помощи: увеличение доли тяжелых больных, получающих лечение в отделениях интенсивной терапии, на значение иммуносупрессивной терапии, возрастание риска госпитальной инфекции.

Обсуждение основного результата исследования

В предыдущие годы наблюдения, по материалам пациентов инфекционного стационара, внебольничные пневмонии, развившиеся в исходе острой респираторной вирусной инфекции, чаще гриппа, вызывались преимущественно *Streptococcus pneumoniae* [19]. Изменение микробного пейзажа у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 косвенно отражает особенности повреждения иммунитета при данном заболевании. Снижение иммунорезистентности, вызванное как тяжестью течения болезни, так и применением иммуносупрессивной терапии, приводит к росту осложнений, вызванных возбудителями из числа условно-патогенной флоры. Изменение картины микробного пейзажа в сторону преобладания грамотрицательной флоры весьма существенно по сравнению с предыдущими годами и должно учитываться при выборе антимикробной терапии.

Рост антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных от больных с новой коронавирусной инфекцией, отмечается по всему миру [16, 20] и имеет ряд прямых и косвенных причин. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, требующее интенсивной терапии, ведет к увеличению риска присоединения или активации условно-патогенной флоры, в том числе и повышает риски заражения госпитальными штаммами. В то же время тотальное применение антибиотиков для лечения коронавирусной инфекции с предполагаемой «пневмонией», безусловно, оказывает негативное влияние, вызывая рост резистентности «диких» штаммов микроорганизмов [5, 21].

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть отнесены к исторически обусловленному методологическому недостатку в виде различия групп сравнения (пациентов с COVID-19 и пациентов с бактериальной этиологией пневмонии в исходе вирусных инфекций) с учетом разной тяжести пациентов и разного характера оказания медицинской помощи (лечение в отделениях интенсивной терапии и отделениях общего профиля), что учтено при анализе результатов и их трактовке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении больных с новой коронавирусной инфекцией, осложненной присоединением бак-

териальных осложнений, необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре поражения нижних дыхательных путей грамотрицательных бактерий, высокий риск присоединения грибковой флоры и активации других условно-патогенных возбудителей.

Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков на догоспитальном этапе лечения без учета показаний к их назначению. Для устранения такого положения вещей при выборе схемы лечения больного с новой коронавирусной инфекцией необходимо строго следовать актуальным Клиническим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», избегать назначения антибактериальных препаратов без определения строгих показаний к их применению у каждого больного.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 81 от 11.10.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 81 of 11.10.2019. All patients enrolled provided a free written informed consent of participation in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B., Zhu F., Zhu B., Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
- 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
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittot M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
- Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020 Dec 17;15: Doc35. DOI: 10.3205/dgkh000370. PMID: 33391970. PMCID: PMC7747008
- Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A.; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann. Ist. Super Sanita.* 2020; 56(3): 359–364. DOI: 10.4415/ANN_20_03_14
- Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 420. DOI: 10.3389/fmed.2020.00420
- Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
- Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
- Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
- Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., Arnold A., Ball J., Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81(3): e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
- Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M., Treiber M., Lahmer T., Heim M., Dommasch M., Waschulzik B., Zink A., Querbach C., Busch D.H., Schmid R.M., Schneider G., Spinner C.D. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8
- Munch M.W., Meyhoff T.S., Helleberg M., Kjaer M.N., Granholm A., Hjortsø C.J.S., Jensen T.S., Møller M.H., Hjortrup P.B., Wetterslev M., Vesterlund G.K., Russell L., Jørgensen V.L., Tjelle Kristiansen K., Benfield T., Ulrik C.S., Andreasen A.S., Bestle M.H., Poulsen L.M., Hildebrandt T., Knudsen L.S., Møller A., Sølling C.G., Brøchner A.C., Rasmussen B.S., Nielsen H., Christensen S., Strøm T., Cronhjort M., Wahlin R.R., Jakob S.M., Cioccarri L., Venkatesh B., Hammond N., Jha V., Myatra S.N., Jensen M.Q., Leistner J.W., Mikkelsen V.S., Svenningsen J.S., Laursen S.B., Hatley E.V., Kristensen C.M., Al-Alak A., Clapp E., Jonassen T.B., Bjerregaard C.L., Østerby N.C.H., Jespersen M.M., Abou-Kassem D., Lassen M.L., Zaabalawi R., Daoud M.M., Abdi S., Meier N., la Cour K., Derby C.B., Damlund B.R., Laigaard J., Andersen L.L., Mikkelsen J., Jensen J.L.S., Rasmussen A.H., Arnerlöf E., Lykke M., Holst-Hansen M.Z.B., Tøstesen B.W., Schwab J., Madsen E.K., Gluud C., Lange T., Perner A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021. DOI: 10.1111/aas.13941
- Falavigna M., Colpani V., Stein C., Azevedo L.C.P., Bagattini A.M., Brito G.V., Chatkin J.M., Cimerman S., Corradi M.F.D.B., Cunha C.A.D., Medeiros F.C., Oliveira Junior H.A., Fritscher L.G., Gazzana M.B., Gräf D.D., Marra L.P., Matuoka J.Y., Nunes M.S., Pachito D.V., Pagano C.G.M., Parreira P.C.S., Riera R., Silva A. Júnior, Tavares B.M., Zavascki A.P., Rosa R.G., Dal-Pizzol F. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020; 32(2): 166–196. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039
- Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530

16. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghiasvand S., Kazemi S., Yousefimashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020; 72(10): 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
17. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf.* 2020; 43(8): 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
18. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 9–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
19. Авдеева М.Г., Шубина Г.В., Ганжа А.А., Журавлева Е.В. Внебольничная пневмония у пациентов инфекционного стационара: проблемы развития резистентности к антимикробным препаратам. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(3): 108–113. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
20. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
21. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С. Антибактериальная терапия заболеваний лор-органов во время пандемии COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020; 22(11): 10–15. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200359

REFERENCES

1. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B., Zhu F., Zhu B., Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
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. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
4. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittot M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
5. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020 Dec 17;15: Doc35. DOI: 10.3205/dgkh000370. PMID: 33391970. PMCID: PMC7747008
6. Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A.; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2020; 56(3): 359–364. DOI: 10.4415/ANN_20_03_14
7. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 420. DOI: 10.3389/fmed.2020.00420
8. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
9. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
10. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777–7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6
11. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., Arnold A., Ball J., Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81(3): e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
12. Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M., Treiber M., Lahmer T., Heim M., Dommasch M., Waschulzik B., Zink A., Querbach C., Busch D.H., Schmid R.M., Schneider G., Spinner C.D. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8
13. Munch M.W., Meyhoff T.S., Helleberg M., Kjaer M.N., Granholm A., Hjortsø C.J.S., Jensen T.S., Møller M.H., Hjortrup P.B., Wetterslev M., Vesterlund G.K., Russell L., Jørgensen V.L., Tjelle Kristiansen K., Benfield T., Ulrik C.S., Andreasen A.S., Bestle M.H., Poulsen L.M., Hildebrandt T., Knudsen L.S., Møller A., Sølling C.G., Brøchner A.C., Rasmussen B.S., Nielsen H., Christensen S., Strøm T., Cronhjort M., Wahlin R.R., Jakob S.M., Cioccarri L., Venkatesh B., Hammond N., Jha V., Myatra S.N., Jensen M.Q., Leistner J.W., Mikkelsen V.S., Svenningsen J.S., Laursen S.B., Hatley E.V., Kristensen C.M., Al-Alak A., Clapp E., Jonassen T.B., Bjerregaard C.L., Østerby N.C.H.,

- Jespersen M.M., Abou-Kassem D., Lassen M.L., Zaabalawi R., Daoud M.M., Abdi S., Meier N., la Cour K., Derby C.B., Damlund B.R., Laigaard J., Andersen L.L., Mikkelsen J., Jensen J.L.S., Rasmussen A.H., Arnerlöv E., Lykke M., Holst-Hansen M.Z.B., Tøstesen B.W., Schwab J., Madsen E.K., Gluud C., Lange T., Perner A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021. DOI: 10.1111/aas.13941
14. Falavigna M., Colpani V., Stein C., Azevedo L.C.P., Bagattini A.M., Brito G.V., Chatkin J.M., Cimerman S., Corradi M.F.D.B., Cunha C.A.D., Medeiros F.C., Oliveira Junior H.A., Fritscher L.G., Gazzana M.B., Gräf D.D., Marra L.P., Matuoka J.Y., Nunes M.S., Pachito D.V., Pagano C.G.M., Parreira P.C.S., Riera R., Silva A. Júnior, Tavares B.M., Zavascki A.P., Rosa R.G., Dal-Pizzol F. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020; 32(2): 166–196. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039
 15. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
 16. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghasvand S., Kazemi S., Yousefimeashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020; 72(10): 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
 17. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf.* 2020; 43(8): 691–698. DOI: 10.1007/s40264-020-00976-7
 18. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1): 9–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
 19. Avdeeva M.G., Shubina G.V., Ganzha A.A., Zhuravleva E.V. Community-acquired pneumonia in infectious hospital patients: the development of resistance to antimicrobials. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2018; 23(3): 108–113 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
 20. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
 21. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum.* 2020; 22(11): 10–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.2644/2/20751753.2020.11.200359

ВКЛАД АВТОРОВ

Авдеева М.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Кулбужева М.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зотов С.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление образцов, предоставление реактивов и оборудования для проведения анализа.

Журавлева Е.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реактивов и оборудования для проведения анализа.

Яцукова А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Avdeeva M.G.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Kulbuzheva M.I.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zotov S.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of samples, reagents and equipment for analyses.

Zhuravleva Y.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and equipment for analyses.

Yatsukova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авдеева Марина Геннадьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Контактная информация: e-mail: avdeevam@mail.ru;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Кулбушева Макка Ибрагимовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>

Зотов Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-0823-5598>

Журавлева Елена Владимировна — заведующая бактериологической лабораторией государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-4757-0866>

Яцуква Алина Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7162-680X>

Marina G. Avdeeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Contact information: e-mail: avdeevam@mail.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Makka I. Kulbuzheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>

Sergey V. Zotov — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Specialty Infectious Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-0823-5598>

Yelena V. Zhuravleva — Head of the Bacteriological Laboratory, Specialty Infectious Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-4757-0866>

Alina V. Yatsukova — Research Assistant, Chair of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7162-680X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author