

Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи

А.Ю. Попова^{1,6}, Е.Б. Ежлова¹, Ю.В. Демина^{1,6}, А.К. Носков², Е.В. Ковалев³, Г.В. Карпущенко⁴,
О.С. Чемисова², Н.Л. Пичурина², Н.В. Павлович², С.О. Водопьянов², Е.Н. Гудуева²,
С.С. Слись³, Н.Ю. Пшеничная⁵, А.Р. Литовко⁴, Н.Ю. Асмолова⁴

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, пер. Вадковский, д. 18, г. Москва, 127994, Российская Федерация

²ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, ул. М. Горького, д. 117/40, г. Ростов-на-Дону, 344002, Российская Федерация

³Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, ул. 18-я линия, д. 17, г. Ростов-на-Дону, 344019, Российская Федерация

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» Роспотребнадзора, ул. 7-я линия, д.67, г. Ростов-на-Дону, 344019, Российская Федерация

⁵ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ул. Новогиреевская, д. 3а, г. Москва, 111123, Российская Федерация

⁶Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Российская Федерация

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 в 2020 году внесла свой вклад в эпидемиологию респираторных инфекций. Важным является своевременное проведение дифференциальной диагностики COVID-19 и сезонных острых респираторных заболеваний. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией возрастает риск развития госпитальной пневмонии. Актуальным является анализ особенностей циркуляции резистентных к антибактериальным химиопрепаратам штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций.

Цель – изучение этиологической структуры внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка рисков возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы. Исследовали биологический материал от 446 пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония», находившихся на амбулаторном лечении или в стационарах г. Ростова-на-Дону. Верификация респираторных вирусов, включая PНК SARS-CoV-2, а также *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* выполнена методом полимеразной цепной реакции в мазках носоглотки. Бактериологический анализ мокроты проводили с использованием дифференциально-диагностических сред, идентификацию выделенных патогенов осуществляли с помощью время-пролетной масс-спектрометрии на приборе Autoflex (Bruker Daltonics) с программным обеспечением BioTyper 3.0.

Результаты и обсуждение. В период распространения новой коронавирусной инфекции в Ростовской области доля положительных результатов на SARS-CoV-2 среди пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» составляет 35,6 %. Частота микст-инфекций вирусной природы достоверно не отличалась среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (25,9 и 26,2 % соответственно). В структуре микробиоты пневмоний, не обусловленных SARS-CoV-2, преобладали грибы рода *Candida* и плазмодогонизирующие стафилококки. Достоверно чаще от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий. У 51,6 % пациентов, проходивших лечение в стационаре, отмечено вторичное коинфицирование, вероятно, связанное с объектами внешней среды или с передачей инфекции от персонала. Передача ИСМП между пациентами не установлена.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, нозокомиальные инфекции, виды бактерий, респираторные вирусы, Ростовская область.

Для цитирования: Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Чемисова О.С., Пичурина Н.Л., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Гудуева Е.Н., Слись С.С., Пшеничная Н.Ю., Литовко А.Р., Асмолова Н.Ю. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 7. С. 67–75. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>

Сведения об авторах:

Попова Анна Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный государственный санитарный врач Российской Федерации; заведующий кафедрой организации санитарно-эпидемиологической службы ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; e-mail: kaf.orgses.rmapo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>.

Ежлова Елена Борисовна – канд. мед. наук, заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: depart@gsen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>.

Демина Юлия Викторовна – д-р мед. наук, заместитель начальника управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессор кафедры организации санитарно-эпидемиологической службы ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; e-mail: kaf.orgses.rmapo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-1992>.

✉ **Носков Алексей Кимович** – канд. мед. наук, директор ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: noskov-epid@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Ковалев Евгений Владимирович – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области; e-mail: master@61.rosptrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Карпущенко Гарри Викторович – канд. мед. наук, главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»; e-mail: master@donsoes.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>.

Чемисова Ольга Сергеевна – канд. биол. наук, заведующая музеем живых культур ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Пичурина Наталья Львовна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией эпидемиологии особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>.

Павлович Наталья Владимировна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8287-4294>.

Водопьянов Сергей Олегович – д-р мед. наук, заведующий лабораторией биохимии микробов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4336-0439>.

Гудуева Елена Николаевна – мл. науч. сотр. музея живых культур ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; e-mail: plague@aanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6114-9891>.

Слиς Сергей Сергеевич – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области; e-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2649-8949>.

Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.

Литовко Анна Радиковна – заведующая вирусологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»; e-mail: master@donses.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-3565>.

Асмолова Наталья Юрьевна – врач-вирусолог вирусологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»; e-mail: master@donses.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9087-8081>.

Информация о вкладе авторов: А.Ю. Попова – разработка дизайна исследований, анализ полученных данных; Е.Б. Ежлова – разработка дизайна исследований; Ю.В. Демина – разработка дизайна исследований; А.К. Носков – разработка дизайна исследований, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Е.В. Ковалев – получение данных для анализа; Г.В. Карпушенко – получение данных для анализа; О.С. Чемисова – разработка дизайна исследований, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Н.Л. Пичурина – получение данных для анализа; Н.В. Павлович – получение данных для анализа; С.О. Водопьянов – получение данных для анализа; Е.Н. Гудуева – получение данных для анализа, анализ полученных данных; С.С. Слиς – получение данных для анализа; Н.Ю. Пшеничная – разработка дизайна исследований, получение данных для анализа; А.Р. Литовко – получение данных для анализа; Н.Ю. Асмолова – получение данных для анализа; А.Р. Литовко – получение данных для анализа.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Соблюдение правил биотики. Работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальной комиссией по биотике ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора (протокол от 05.08.2020 г. № 16). До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

Статья получена: 19.03.21 / Принята к публикации: 07.07.21 / Опубликовано: 30.07.21

Etiology of Community-Acquired Pneumonia during the Epidemic Spread of COVID-19 and Healthcare-Associated Pneumonia Risk Assessment

Anna Yu. Popova,^{1,6} Elena B. Ezhlova,¹ Yulia V. Demina,^{1,6} Aleksey K. Noskov,² Evgeniy V. Kovalev,³ Garry V. Karpushchenko,⁴ Olga S. Chemisova,² Natalia L. Pichurina,² Natalia V. Pavlovich,² Sergey O. Vodopyanov,² Elena N. Gudueva,² Sergey S. Slis,³ Natalia Yu. Pshenichnaya,⁵ Anna R. Litovko,⁴ Natalia Yu. Asmolova⁴

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 18 Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation

²Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, 117/40 Maxim Gorky Street, Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation

³Rosspotrebnadzor Office in the Rostov Region, 17 18th Line Street, Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation

⁴Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, 67 7th Line Street, Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation

⁵Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya Street, Moscow, 111123, Russian Federation

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Street, Moscow, 125993, Russian Federation

Summary

Introduction. In 2020, the COVID-19 pandemic contributed to the epidemiology of respiratory tract infections. The importance of timely differential diagnosis of COVID-19 and seasonal acute respiratory diseases is hard to overestimate. Patients with the novel coronavirus disease are at risk of developing hospital-acquired pneumonia. The analysis of specific features of circulation of various strains of pathogens of nosocomial infections resistant to antibacterial chemotherapeutic agents is relevant. Our objective was to study the etiological structure of community-acquired pneumonia during the epidemic spread of COVID-19 and to assess risks of developing healthcare-associated pneumonia.

Materials and methods. Biological specimens from 446 inpatients and outpatients diagnosed with community-acquired pneumonia in the city of Rostov-on-Don were tested. Verification of respiratory viruses, including RNA of SARS-CoV-2, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, and *L. pneumophila*, was performed by polymerase chain reaction in nasopharyngeal swab specimens. Bacteriological analysis of sputum was carried out using differential diagnostic media, and isolated pathogens were then identified by time-of-flight mass spectrometry on an Autoflex instrument (Bruker Daltonics GmbH, Germany) using the MALDI BioTyper 3.0 software.

Results and discussion. In December 2020, the proportion of SARS-CoV-2 positive test results among patients diagnosed with community-acquired pneumonia was 35.6 %. The frequency of mixed viral infections in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 was not significantly different from that in patients tested negative (25.9 % and 26.2 %, respectively). The microbiota in pneumonia unrelated to SARS-CoV-2 was dominated by *Candida* fungi and plasma-coagulating staphylococci while cultures of non-fermenting gram-negative bacteria were significantly more often isolated from COVID-19 cases. Secondary infection presumably induced by environmental contamination or disease transmission from healthcare personnel was registered in 51.6 % of inpatients. Transmission of nosocomial infections between patients was not observed.

Keywords: COVID-19, community-acquired pneumonia, nosocomial infections, bacterial species, respiratory viruses, Rostov Region.

For citation: Popova AYu, Ezhlova EB, Demina YuV, Noskov AK, Kovalev EV, Karpushchenko GV, Chemisova OS, Pichurina NL, Pavlovich NV, Vodopyanov SO, Gudueva EN, Slis SS, Pshenichnaya NYu, Litovko AR, Asmolova NYu. Etiology of community-acquired pneumonia during the epidemic spread of COVID-19 and healthcare-associated pneumonia risk assessment. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; 29(7):67–75. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>

Author information:

Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare – Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation; Head of the Department for Organisation of Sanitary and Epidemiological

Service Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; e-mail: kaf.orgses.rmapo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>.

Elena B. Ezhlova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare; e-mail: depart@gsen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>.

Yulia V. Demina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Head of the Department for Epidemiological Surveillance; Professor of Department for Organisation of Sanitary and Epidemiological Service Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; e-mail: kaf.orgses.rmapo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-1992>.

✉ Aleksey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Director, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: noskov-epid@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Evgeniy V. Kovalev, Head of the Rospotrebnadzor Office in the Rostov Region; e-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Garry V. Karpushchenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region; e-mail: master@donses.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Collection of Pathogenic Microorganisms of Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Natalia L. Pichurina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Epidemiology of Highly Hazardous Communicable Diseases of Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>.

Natalia V. Pavlovich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Tularemia Laboratory of Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8287-4294>.

Sergey O. Vodopyanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Microbial Biochemistry Laboratory of Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4336-0439>.

Elena N. Gudueva, Junior Researcher, Collection of Pathogenic Microorganisms of Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute; e-mail: plague@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6114-9891>.

Sergey S. Slis, Chief Expert, Department of Epidemiological Surveillance of Rospotrebnadzor Office in the Rostov Region; e-mail: master@61.rospotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2649-8949>.

Natalia Yu. Pshenichnaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work of Central Research Institute of Epidemiology; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.

Anna R. Litovko, Head of the Virology Laboratory of Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region; e-mail: master@donses.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-3565>.

Natalia Yu. Asmolova, virologist, Virology Laboratory of Center for Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region; e-mail: master@donses.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9087-8081>.

Author contribution: Popova A.Yu. developed the study design and analyzed data; Ezhlova E.B. and Demina Yu.V. developed the study design; Noskov A.K. and Chemisova O.S. developed the study design, analyzed data, and wrote the manuscript; Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Vodopyanov S.O., Slis S.S., Asmolova N.Yu. and Litovko A.R. acquired data for the analysis; Gudueva E.N. acquired data and performed data analysis; Pshenichnaya N.Yu. developed the study design, acquired data and performed data analysis; all authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Funding information: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Respect for patient rights and principles of bioethics: The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor (Minutes No. 16 of August 2020, 5). Written informed consent was obtained from all subjects prior to enrollment in the study.

Received: March 19, 2021 / Accepted: July 07, 2021 / Published: July 30, 2021

Введение. В последние годы острые респираторные инфекции верхних отделов дыхательных путей (ОРИВДП) занимают более 90 % от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, регистрируемых в Российской Федерации. Проблема высокой заболеваемости ОРИВДП осложняется присоединением вторичной бактериальной инфекции и развитием внебольничных пневмоний (ВП). Среднемноголетняя заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) в Российской Федерации составила 401,7 на 100 000 населения (2014–2018 гг.). При обследовании преобладают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, против которых проводится иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок, а также *Mycoplasma pneumoniae*¹ [1].

Пандемия COVID-19, вызванная новой разновидностью коронавируса SARS-CoV-2 в 2020 году, внесла свой вклад в эпидемиологию респираторных инфекций [2]. Важным является своевременное проведение дифференциальной диагностики COVID-19, сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа и ОРИВДП бактериальной этиологии. Внимание медицинских работников направлено на изучение проблемы совместного инфицирования пациентов COVID-19 с другими респираторными вирусами. По данным разных авторов, распространенность сопутствующей и вторичной инфекции, ассоциированной с COVID-19, может составлять от 0,6 до 45,0 %, наиболее распространенными

вирусными коинфекциями были риновирусы/энтеровирусы и грипп А, а также сезонные коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, метапневмовирус и вирус гриппа В. Кроме того, у пациентов COVID-19, коинфицированных вирусом гриппа А, были зарегистрированы ложноотрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 [3–7].

Для респираторных вирусов характерна способность нарушать регуляцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что приводит к развитию бактерий в обычно стерильных участках дыхательных путей. Повреждение вирусом эпителия, разрушение легочного сурфактанта и отслаивание клеток в дыхательные пути обеспечивают доступ и богатый источник питательных веществ, способствуя быстрому росту бактерий [8]. При изучении тяжелых или смертельных случаев во время пандемии вируса гриппа A(H1N1)pdm2009 в 2009 году было обнаружено, что бактериальная пневмония осложняла от одной четверти до половины случаев болезни, наиболее распространенными этиологическими агентами вторичной бактериальной пневмонии были *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [9–11]. При COVID-19 ранее исследователями выявлены бактериальные патогены *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Aspergillus flavus*, *Candida spp.* [5, 12]. Вместе с тем необходимо отметить, что, помимо риска развития

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.

внебольничной пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией за счет синергизма вируса и бактерий, серьезную угрозу представляет и развитие у пациентов госпитальной инфекции. Более 90 % госпитализированных больных с диагнозом «пневмония» связаны с искусственной вентиляцией легких в отделениях интенсивной терапии. Неудивительно, что бактериальные коинфекции были зарегистрированы у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (БВРС-КоВ), получавших интенсивную терапию [13–15]. Риск развития госпитальной пневмонии значительно возрастает по мере увеличения срока госпитализации. Как правило, при внутрибольничной пневмонии наблюдается множественная лекарственная устойчивость возбудителей, что ухудшает прогноз исхода заболевания. При выборочном исследовании 1495 пациентов с COVID-19 в больнице г. Ухани 6,8 % пациентов имели вторичные бактериальные инфекции, и почти половина из них (49,0 %) умерли во время госпитализации. В тройку наиболее часто встречающихся бактерий вошли *A. baumannii* (57 культур), *K. pneumoniae* (49 культур) и *Stenotrophomonas maltophilia* (10 культур). Частота выделения карбапенемрезистентных *A. baumannii* и *K. pneumoniae* составила 91,2 и 75,5 % соответственно. Резистентность к метициллину присутствовала у 100 % золотистого стафилококка и коагулазонегативных стафилококков [16–18].

К общераспространенным причинам, способствующим присоединению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), таким как недостаточное соблюдение принципов инфекционного контроля в отношении возбудителей ИСМП в медицинских организациях, назначение антибиотикотерапии без определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, необоснованное или неконтролируемое лечение (самолечение) антибиотиками на амбулаторном этапе, присоединяются специфичные для моноинфекционных госпиталей факторы, например необходимость назначения при тяжелых формах COVID-19 стероидов и ингибиторов противовоспалительных цитокинов. Актуальным является анализ особенностей циркуляции резистентных к антибактериальным химиопрепаратам штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций как важной составляющей в обеспечении эффективного инфекционного контроля за госпитальными инфекциями, в том числе в условиях пандемического распространения новой коронавирусной инфекции.

Целью настоящей работы являлось изучение этиологической структуры внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19, оценка рисков возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы. В период со 2 по 24 декабря 2020 года в г. Ростове-на-Дону обследовано 446 больных с внебольничной пневмонией, находившихся в стационарах или на амбулаторном лечении. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, установленный диагноз внебольничной пневмонии (J 18.9) согласно Российским национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии (2019), информирован-

ное согласие пациента на участие в исследовании. Дополнительно для оценки динамики развития условно-патогенной бактериальной микрофлоры у пациентов, а также рисков присоединения нозокомиальной инфекции в дизайн исследования были включены группы пациентов, проходившие лечение в тех же медицинских организациях в течение не менее 6 и не более 10 дней (рис. 1). Все обследуемые пациенты были разделены на три группы.

- Группа 1 — больные с диагнозом «внебольничная пневмония» (ВП). Первичный отбор проб биологического материала (БМ) проводили в первые сутки после поступления в стационар или обращения в поликлинику (всего 303 пациента). Повторный отбор проб БМ проводили через 6–10 суток после поступления в стационар или амбулаторного лечения (всего 62 пациента).

- Группа 2 — пациенты, находящиеся на лечении не менее 6 и не более 10 суток в том же отделении, в которое госпитализированы больные из группы 1 (в случае его госпитализации). Однократный отбор проб БМ проводили при поступлении пациента из группы 1 (всего 42 пациента).

- Группа 3 — пациенты, находившиеся на лечении в той же палате, что и больные группы 1. Однократный отбор проб БМ проводили через 6–10 дней совместного пребывания в палате (всего 39 пациентов).

Материал для исследования: мазки из носоглотки и мокрота, сыворотка крови. Сбор, транспортирование и исследование биоматериала соответствовали требованиям нормативно-методических документов^{2,3}. Всего было получено 1293 пробы пациентов, в том числе 446 мазков из носоглотки, 438 образцов мокроты, 409 образцов крови. Исследование биологического материала от пациентов проводилось на базе ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора.

Дополнительно проводили исследование проб из объектов окружающей среды (ООС): палат, смывов из аппаратов респираторной поддержки в день поступления в отделение ЛПУ пациента из группы 1 и затем через 1 неделю; исследование проводилось на базе ФБУЗ ЦГиЭ в Ростовской области.

Верификация респираторных вирусов, включая РНК SARS-CoV-2, а также *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, выполнена методом ПЦР в мазках носоглотки. Сравнительный анализ результативности обнаружения РНК SARS-CoV-2 проведен путем параллельного ПЦР-исследования мазков носоглотки и мокроты, сыворотки крови. Исследование клинического материала осуществляли при помощи наборов реагентов: «РИБО-преп», «Реверта-Л», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Mycoplasma pneumoniae / Chlamydia pneumoniae-FL», «АмплиСенс Legionella pneumophila-FL», «Вектор-ПЦР-2019-nCoV-RG».

Исследование сывороток крови на наличие антител к SARS-CoV-2 проводили с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест») и «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG».

² МУК 4.2.3115–13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 39 с.

³ МР 4.2.0114–16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 64 с.

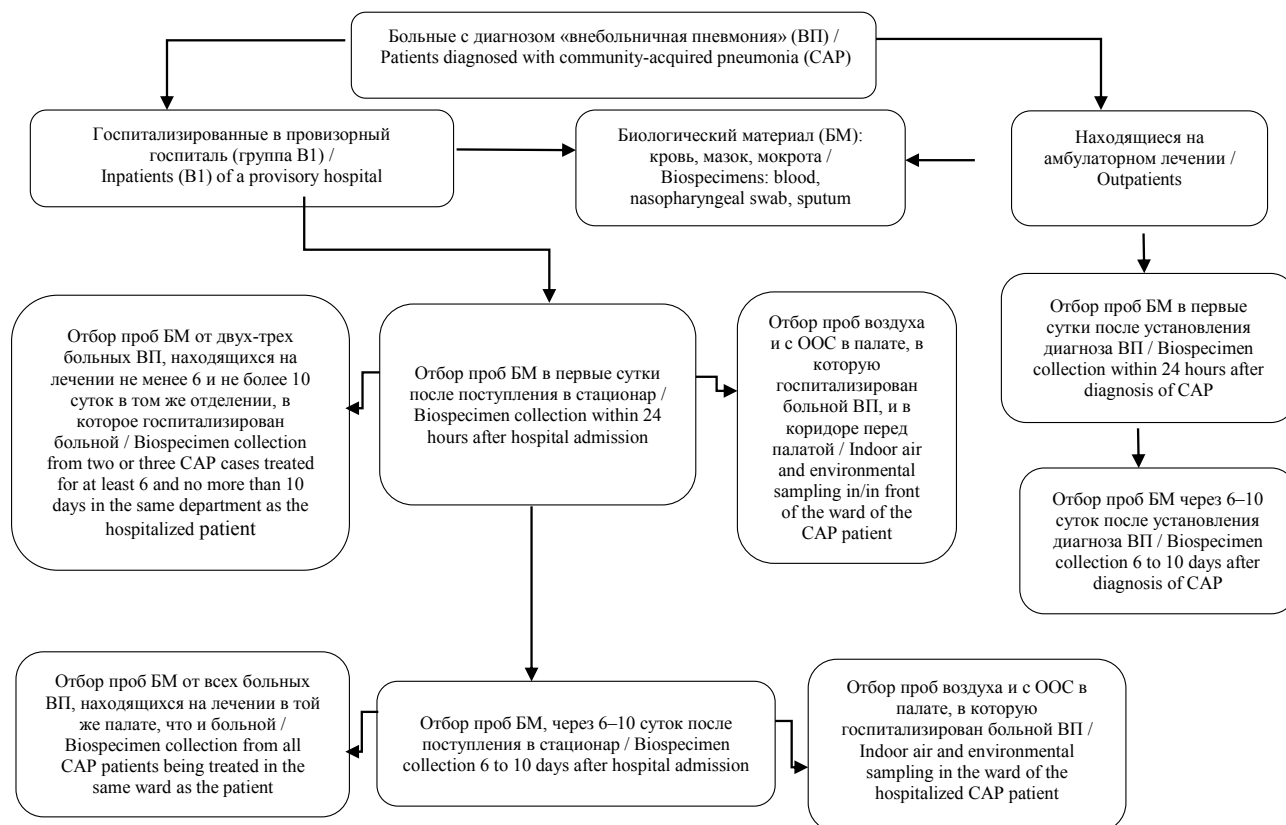


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. Research process flow chart

Проведено микроскопическое исследование мокроты, окрашенной по Граму ($n = 438$), посев мокроты на дифференциально-диагностические среды с определением концентрации возбудителя ($n = 438$). Клинически значимыми считали микроорганизмы, выделенные из мокроты в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли микробиологическими методами (окраска по Граму, морфология колоний, биохимические свойства) и с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на приборе Autoflex (Bruker Daltonics, Германия) с программным обеспечением BioTyper 3.0. Уровень достоверности (Score) выше 2,3 свидетельствовал о точной видовой идентификации.

Резистентность к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона в соответствии с нормативно-методическими документами^{4,5}.

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение количественных показателей выполнено с применением критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе было проведено обследование 303 пациентов с внебольничной пневмонией в первый день поступления в стационар или обращения в поликлинику. Возраст пациентов составлял от 21 года до 94 лет (медиана – 61 год). В результате исследования показано, что частота случаев ВП

увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Так, 76,7 % случаев ВП зарегистрировано у лиц старше 50 лет, при этом наибольшее (32,5 %) число заболевших отмечено среди пациентов от 60 до 69 лет. Среди обследованных 273 (90,1 %) пациента госпитализированы в медицинские организации г. Ростова-на-Дону, 30 (9,9 %) – находились на амбулаторном лечении. Наибольшее число (67,4 %) госпитализаций пациентов пришлось на 3–9-е сутки после начала заболевания независимо от выявления SARS-CoV-2.

Наличие SARS-CoV-2 лабораторно подтверждено у 108 пациентов из 303 (35,6 %). Достоверных различий в результатах исследования в зависимости от вида биологического материала не обнаружено: доля положительных мазков из носоглотки и проб мокроты составила 22,1 и 23,8 % соответственно ($p > 0,05$), при этом только у 31 пациента (10,2 %) РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в обеих пробах. Корреляции между днем ПЦР-тестирования от начала появления клинических симптомов и выявлением маркеров в определенном виде биологического материала (мазке или мокроте) не обнаружено. Различия в частоте выявления РНК SARS-CoV-2 в мокроте и мазках из носоглотки были показаны нами ранее [12] и могут быть обусловлены как непродуктивным кашлем, характерным для вирусной пневмонии, так и погрешностями отбора материала, что необходимо учитывать при организации работы медицинского персонала на этом этапе. Одновременное исследование сывороток крови

⁴ МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

⁵ Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-03).

позволило выявить иммуноглобулины класса М у 121 пациента (39,9 %) и IgG — у 55 (18,2 %).

Для зимнего периода характерен эпидемический подъем ОРВИ и гриппа среди населения. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют более 90 % всех инфекционных заболеваний. При массовых вспышках гриппа инфекция может охватить от 5 до 15 % населения [19, 20]. В связи с этим особую актуальность представляют в период пандемии новой коронавирусной инфекции результаты исследования клинического материала на наличие вирусов гриппа, а также других возбудителей инфекций дыхательных путей вирусной природы. У 10,6 % пациентов выявлены коронавирусы типов HKU-1, OC43, NL-63 или 229E, РС-вирусы (4,3 %), риновирусы (1,3 %) и другие возбудители респираторных заболеваний (табл. 1). Не зарегистрированы положительные результаты при исследовании на вирус гриппа типов А и В, что, вероятно, связано с соблюдением масочного режима и других противоэпидемических мероприятий. Среди пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 вирусные микст-инфекции обнаружены у 28 (25,9 %) пациентов. В группе с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 выявлено 52 пробы (26,2 %) с установленным возбудителем вирусной этиологии. Статистически достоверных различий в обнаружении респираторных микст-инфекций у пациентов SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-» не выявлено ($p > 0,05$).

В ходе проведенного бактериологического исследования мокроты от больных у 23,7 % (72 из 303) и 37,0 % (112 из 303) пациентов с внебольничной пневмонией выявлены возбудители бактериальной и грибковой природы соответственно (табл. 2), достоверных различий

коинфицирования в группах с положительным и отрицательным результатом исследования на SARS-CoV-2 нами также не выявлено ($p > 0,05$). В структуре изолированной микрофлоры преобладали грибы рода *Candida*, среди которых 72,9 % пришлось на долю *C. albicans*. Кроме того, были выделены клинические штаммы *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. inconspicua*, *C. tropicalis*. Наиболее частым этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись плазмокоагулирующие стафилококки (*S. aureus*), которые обнаружены у 30 (9,9 %) пациентов. Из условно-патогенных стрептококков только у двух пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 был изолирован *S. pneumoniae*. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* наиболее часто обнаруживали *E. coli* и *K. pneumoniae*. Необходимо отметить, что достоверно чаще изолировали культуры неферментирующих грам-отрицательных бактерий (НГБО) от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 ($p < 0,05$), преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Пациенты, проходившие лечение в стационаре, через 6–10 дней обследовались повторно ($n = 62$). В результате присоединение вторичной инфекции было отмечено у 51,6 % пациентов. Из них 16,1 % (10 человек) составили пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19, 35,5 % (22 человека) — с отрицательными результатами исследования на SARS-CoV-2. У последней группы преваляло присоединение возбудителей, относящихся к НГБО (*A. baumannii*, и *P. aeruginosa*) и *K. pneumoniae* (табл. 3), в том числе характеризующихся полирезистентностью к антибактериальным препаратам.

Присоединение вторичной инфекции у пациентов, находящихся на лечении, может быть

Таблица 1. Этиологический спектр возбудителей вирусной природы

Table 1. Etiological spectrum of viral pathogens

Возбудитель / Pathogen	SARS-CoV-2				Всего / Total (n = 303)		p
	«+» (n = 108)		«-» (n = 195)				
	n	%	n	%	n	%	
РНК коронавируса (HKU-1,OC43, HL-63 или 229E) / RNA of coronavirus (HKU-1,OC43, HL-63 or 229E)	11	10,2	21	10,8	32	10,6	> 0,05
РНК риновируса / RNA of rhinovirus	0	0,0	4	2,1	4	1,3	> 0,05
РНК вируса парагриппа 2-го типа / RNA of type 2 parainfluenza virus	0	0,0	3	1,5	3	1,0	> 0,05
РНК РС-вируса / RNA of RS-virus	4	3,7	9	4,6	13	4,3	> 0,05
РНК бокавируса / RNA of bocavirus	0	0,0	1	0,5	1	0,3	> 0,05
РНК вируса парагриппа 3-го типа / RNA of type 3 parainfluenza virus	8	7,4	12	6,2	20	6,6	> 0,05
РНК вируса парагриппа 1-го типа / RNA of type 1 parainfluenza virus	2	1,9	0	0,0	2	0,7	> 0,05
РНК метапневмовируса / RNA of metapneumovirus	3	2,8	0	0,0	3	1,0	> 0,05
РНК аденовируса / Adenovirus RNA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
РНК вируса парагриппа 4-го типа / RNA of type 4 parainfluenza virus	0	0,0	1	0,5	1	0,3	> 0,05
РНК вируса гриппа А / RNA of influenza A virus	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
РНК вируса гриппа В / RNA of influenza B virus	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
Всего / Total	28	25.9	51	26.2	79	26.1	> 0.05

Примечание: n — количество наблюдений; p — статистическая значимость различий в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-».

Note: n — number of observations; p — statistical significance of differences between SARS-CoV-2 positive and negative groups.

Таблица 2. Этиологически значимые микроорганизмы, изолированные из мокроты больных внебольничными пневмониями**Table 2. Etiologically significant microorganisms isolated from sputum of patients with community-acquired pneumonia**

Вид микроорганизма / Type of microorganisms	Всего / Total		SARS-CoV-2				p
	(n = 303)		«+» (n = 108)		«-» (n = 195)		
	n	%	n	%	n	%	
Грамположительные бактерии / Gram-positive bacteria:	48	15,8	21	19,4	27	13,8	> 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0,7	0	0,0	2	1,0	> 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	9,9	15	13,8	15	7,6	> 0,05
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	2,6	3	2,7	5	2,5	> 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	1,0	0	0,0	3	1,5	> 0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,3	1	0,9	0	0,0	> 0,05
<i>Enterococcus spp.</i>	4	1,3	2	1,8	2	1,02	> 0,05
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ) / Non-fermenting gram- negative bacteria (NFGNB):	13	4,3	8	7,4	5	2,6	< 0,05*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1,3	3	2,8	1	0,5	> 0,05
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2,0	3	2,8	3	1,5	> 0,05
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,3	0	0	1	0,5	> 0,05
<i>Chryseobacterium spp.</i>	2	0,7	2	1,9	0	0	> 0,05
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> / Bacteria of the <i>Enterobacteriaceae</i> family	16	5,3	8	7,4	8	4,1	> 0,05
<i>Escherichia coli</i>	6	2,0	3	2,8	3	1,5	> 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2,0	2	1,8	4	2,05	> 0,05
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,3	1	0,9	0	0,0	> 0,05
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1,0	2	1,8	1	0,5	> 0,05
Грибы рода <i>Candida</i> / <i>Candida</i> fungi	118	39,0	40	37,0	78	40,0	> 0,05
<i>Candida albicans</i>	86	28,3	30	27,7	56	28,7	> 0,05
<i>Candida spp.</i>	32	10,6	10	9,3	22	11,3	> 0,05
Прочие / Others	3	1,0	1	0,0	2	1,0	> 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,3	0	0,0	1	0,5	> 0,05
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	0,3	0	0,0	1	0,5	> 0,05
<i>Legionella pneumophila</i>	1	0,3	1	0,9	0	0,0	> 0,05

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-»; * – статистически значимые различия.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences between SARS-CoV-2 positive and negative groups; * – statistically significant differences.

Таблица 3. Вторичная инфекция после госпитализации**Table 3. Rates of secondary (hospital-acquired) infection**

Вид микроорганизма / Type of microorganism	SARS-CoV-2			
	«+» (n = 10)		«-» (n = 52)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	10,0	4	7,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	10,0	0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	0	0,0	1	1,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	10,0	3	5,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	10,0	2	3,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	10,0	2	3,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	30,0	2	3,8
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Escherichia coli</i>	1	10,0	1	1,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0,0	2	3,8
<i>Candida albicans</i>	5	50,0	5	9,6
<i>Candida kefir</i>	1	10,0	0	0,0
<i>Candida glabrata</i>	0	0,0	1	1,9
<i>Candida tropicalis</i>	2	20,0	0	0,0
<i>Candida krusei</i>	0	0,0	1	1,9
<i>Geotrichum capitatum</i>	0	0,0	1	1,9

обусловлено разными сценариями: это и патологическое развитие доминирующей микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей, обеспечивающей нормобиоценоз у здоровых людей, чему способствует назначение пациентам стероидов и ингибиторов провоспалительных цитокинов, а также эмпирическое применение антибиотиков у пациентов с внебольничными пневмониями, в том числе ассоциированными с COVID-19. В то же время несоблюдение в должном объеме принципов противоэпидемического режима и инфекционной безопасности, в первую очередь гигиены рук в отношении ИСМП в ЛПУ, также может служить причиной развития внутрибольничной пневмонии у пациентов.

Для определения источника вторичного инфицирования нами были обследованы пациенты, проходившие лечение в тех же стационарах до поступления исследуемой группы или одновременно с ними, а также ООС (смывы с поверхностей и медицинского оборудования) в пяти стационарах, где проходили лечение пациенты с внебольничными пневмониями. Всего было исследовано 108 смывов с поверхностей и 28 образцов из воздуха. Из них не соответствовали требованиям нормативных документов⁶ 5 смывов, контаминированных *S. aureus* и БГКП, и 2 пробы воздуха (*S. aureus*). В одной пробе (смыв) была обнаружена РНК вируса гриппа А(Н1N1) pdm09. Все нестандартные образцы исследовались на резистентность к антимикробным препаратам. Помимо этого, на резистентность исследовались выделенные штаммы, не входящие в нормируемые показатели. В результате в медицинской организации «а» были изолированы полирезистентные штаммы *S. haemolyticus* и *A. baumannii*. В этом учреждении были зафиксированы случаи вторичного инфицирования пациентов указанными возбудителями. При исследовании биологического материала от контактных лиц (группы 2 и 3) возбудители нозокомиальных бактериальных инфекций выявлены не были, что свидетельствует

об отсутствии перекрестного инфицирования пациентов (рис. 2).

Заключение. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что доля внебольничных пневмоний, ассоциированных с верифицированными случаями COVID-19, составляет 35,6 %, что ниже по сравнению с нашими предыдущими исследованиями, проведенными в августе 2020 года [12]. Если в летний период на фоне роста заболеваемости COVID-19 в Ростовской области наиболее часто этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись бактерии рода *Streptococcus* как у пациентов с ВП, ассоциированной с COVID-19, так и у пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2, то в декабре 2020 года от пациентов с новой коронавирусной инфекцией стрептококки выделены не были.

В структуре микробиоты преобладают грибы рода *Candida* и плазмокоагулирующие стафилококки. Достоверно чаще от пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий. У 51,6 % пациентов, проходивших лечение в стационаре, отмечено вторичное коинфицирование, вероятно, связанное с объектами внешней среды или с передачей инфекции от персонала. Передача ИСМП между пациентами не установлена. В отдельных ЛПУ имеют места случаи обнаружения возбудителей ИСМП у пациентов в течение 6–10 дней пребывания в стационаре, что диктует необходимость усиления контроля над противоэпидемическим режимом в стационарах.

Дальнейшее изучение штаммов бактерий, вызвавших коинфекцию с возбудителем новой коронавирусной инфекции у пациентов, в том числе их генетическое и протеомное типирование, возможно, позволит выявить клоны, определяющие синергическое бактериально-вирусное взаимодействие при развитии внебольничной пневмонии, что, в свою очередь, позволит оценить эпидемиологические риски развития осложненных случаев COVID-19.

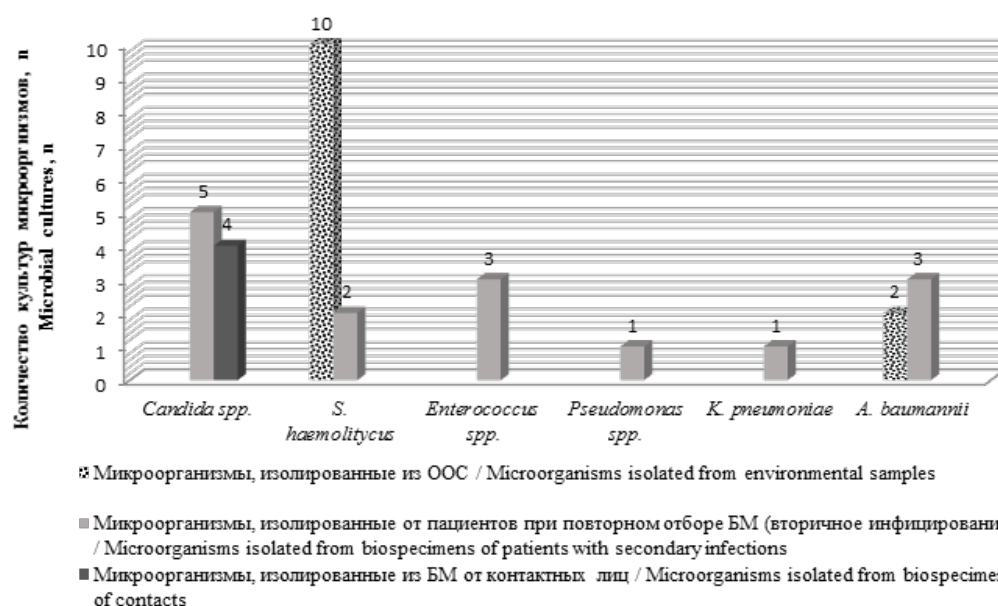


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования БМ от пациентов и проб из ООС в стационаре МО «а»
Fig. 2. Results of microbiological testing of patients' biospecimens and environmental samples in Hospital "a"

⁶ СанПиН 2.1.3.2630–10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 255 с.

Список литературы

References

- Baiou A, Elbuzidi AA., Bakdach D, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020;110:165–171. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.027
- Atzrodt C, Maknojia I, McCarthy RDP, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287(17):3633–3650. doi: 10.1111/febs.15375
- Wang T, Zhao M, Ye P, Wang Q, Zhao Y. Integrated bioinformatics analysis for the screening of associated pathways and therapeutic drugs in coronavirus disease 2019. *Arch Med Res.* 2021;52(3):304–310. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.11.009
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326
- Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Loosli CG, Stinson SF, Ryan DP, Hertweck MS, Hardy JD, Serebrin R. The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR8-A virus; its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice. *Chest.* 1975; 67(2 Suppl):7S–14S. doi: 10.1378/chest.67.2_supplement.7s
- Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. Lethal synergism between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Pulm Dis.* 2016;2(2):10.16966/2470–3176.114. doi: 10.16966/2470–3176.114
- Harford CG, Leidler V, Hara M. Effect of the lesion due to influenza virus on the resistance of mice to inhaled pneumococci. *J Exp Med.* 1949;89(1):53–68. doi: 10.1084/jem.89.1.53
- McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):252–62. doi: 10.1038/nrmicro3231
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 4. С. 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105.
- Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020;395(10229):1063–1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0
- Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Med Hypotheses.* 2020;144:110139. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110139
- Cultreza R, Barozzi A, Libanore M, et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: A comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4358. doi: 10.3390/ijerph18084358
- Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1
- Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, Ibáñez-Cervantes G, et al. Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(1):58–68. doi: 10.3855/jidc.13545
- Маржохова А.Р., Плоскирева А.А., Балагова Л.Э. Клинико-лабораторная характеристика острых респираторных вирусных инфекций по данным инфекционного стационара г. Нальчика // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С. 133–133. doi: 10.17513/spno.30052
- Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Оганесян АС. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 11. С. 49–53.
- Uphoff H, Cohen J-M, Fleming D, Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. *Euro Surveill.* 2003;8(7):156–64. doi: 10.2807/esm.08.07.00420-en
- Baiou A, Elbuzidi AA., Bakdach D, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020;110:165–171. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.027
- Atzrodt C, Maknojia I, McCarthy RDP, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287(17):3633–3650. doi: 10.1111/febs.15375
- Wang T, Zhao M, Ye P, Wang Q, Zhao Y. Integrated bioinformatics analysis for the screening of associated pathways and therapeutic drugs in coronavirus disease 2019. *Arch Med Res.* 2021;52(3):304–310. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.11.009
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326
- Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Loosli CG, Stinson SF, Ryan DP, Hertweck MS, Hardy JD, Serebrin R. The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR8-A virus; its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice. *Chest.* 1975; 67(2 Suppl):7S–14S. doi: 10.1378/chest.67.2_supplement.7s
- Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. Lethal synergism between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Pulm Dis.* 2016;2(2):10.16966/2470–3176.114. doi: 10.16966/2470–3176.114
- Harford CG, Leidler V, Hara M. Effect of the lesion due to influenza virus on the resistance of mice to inhaled pneumococci. *J Exp Med.* 1949;89(1):53–68. doi: 10.1084/jem.89.1.53
- McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):252–62. doi: 10.1038/nrmicro3231
- Popova AYU, Ezhlova EB, Demina YuV, et al. Features of etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy.* 2020;(4):99–105. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105
- Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020;395(10229):1063–1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0
- Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Med Hypotheses.* 2020;144:110139. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110139
- Cultreza R, Barozzi A, Libanore M, et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: A comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4358. doi: 10.3390/ijerph18084358
- Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1
- Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, Ibáñez-Cervantes G, et al. Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(1):58–68. doi: 10.3855/jidc.13545
- Marzhokhova AR, Ploskireva AA, Balagova LE. Clinical and laboratory characteristics of acute respiratory viral infections according to the infectious hospital the city of Nalchik. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2020;(4):133. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30052
- Selkova EP, Grenkova TA, Gudova NV, Oganesyans AS. Results on influenza and acute respiratory viral infection in the 2017–2018 epidemic seasons. Features of etiologic therapy. *RMZh. Meditsinskoe Obozrenie.* 2018;2(11):49–53. (In Russ.)
- Uphoff H, Cohen J-M, Fleming D, Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. *Euro Surveill.* 2003;8(7):156–64. doi: 10.2807/esm.08.07.00420-en