

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В декабре 2019 г. в Ухане были зарегистрированы первые случаи заболевания новым коронавирусом (COVID-19), вызванным коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). По состоянию на июнь 2022 г. более 500 миллионов человек были инфицированы новым коронавирусом и более 5 миллионов человек умерли во всем мире. Во время более ранних эпидемий SARS-CoV-1 и MERS-CoV у пациентов нередко развивались бактериальные коинфекции и у них был более высокий уровень смертности. Целью данной работы является обобщение результатов исследования частоты и характера бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19. Различные исследования, проведённые в США и ряде стран Азии и Европы, выявили весьма вариабельную распространённость бактериальной инфекции у пациентов с диагнозом COVID-19 (от 1% до 50%), что объясняется различиями в используемых критериях и диагностических тестах. Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Факторами риска развития бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 являются возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжёлое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций в анамнезе, терапия иммуносуппрессантами. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре менее 48 часов, основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре более 48 часов, основными возбудителями являются *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. Полученные данные свидетельствуют о небольшой частоте бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Ранние инфекции встречаются достаточно редко, чаще бактериальные инфекции носят вторичный характер и развиваются спустя 48 часов пребывания больного в стационаре. Возбудители ранних и поздних инфекций различаются. Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта, реже — мочевыделительной системы и бактериальные инфекции другой локализации.

Ключевые слова: COVID-19, бактериальная инфекция

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):28-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39

Контактное лицо: Нина Анатольевна Кароли, nina.karoli.73@gmail.com

THE FREQUENCY AND THE CHARACTER OF BACTERIAL INFECTION IN PATIENTS WITH COVID-19

N. Karoli, A. Rebrov

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The first human cases of new coronavirus (COVID-19), for the disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), were in Wuhan, in December 2019. By June 2022 there had been more than 500 million with confirmed cases of new coronavirus and over 5 million lives lost to the disease. During the earlier SARS-CoV-1 and MERS-CoV epidemics, patients often developed bacterial coinfections and had a higher mortality rate. The aim of this work is to summarize the results of a study of the frequency and nature of bacterial infection in patients with COVID-19. Various studies were conducted in USA and countries of Asia and Europe show conflicting results regarding the prevalence of secondary bacterial infections in patients with COVID-19, from 1% to 50%. Bacterial co-infection is relatively infrequent in hospitalized patients with COVID-19. Risk factors of bacterial infections in patients with COVID-19 are more 60 years old, prolonged hospital length of stay, reanimation unit admission (severe disease COVID-19), chronic bacterial infection in anamnesis, immunosuppression therapy. The most common bacterial microorganisms identified in patients with infection of the lower respiratory tract, who

hospital length of stay less than 48 hours are *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. In patients, who hospital length of stay more than 48 hours the main pathogens are *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. The data obtained indicate a low frequency of bacterial infections in patients hospitalized for COVID-19. Early infections are quite rare, more often bacterial infections are secondary and develop after 48 hours of the patient's stay in the hospital. The causative agents of early and late infections are different. Most often, an infection of the respiratory tract is noted, less often — the urinary system and bacterial infections of other localization.

Keywords: COVID-19, bacterial infection

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. The Frequency and the character of bacterial infection in patients with COVID-19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):28-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39

Corresponding author: Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19, НКИ) была впервые обнаружена в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. Она быстро распространилась по материковому Китаю и стала глобальной угрозой. На сегодняшний день пандемия коронавирусной инфекции-19 (COVID-19) унесла более пяти миллионов жизней и её долгосрочные последствия ещё предстоит определить. С учётом миллионных случаев заболеваемости COVID-19 может иметь немедленное и разрушительное воздействие на систему здравоохранения и общество в целом. Хорошо известно, что респираторные вирусные инфекции predispose пациентов к коинфекциям, и они приводят к увеличению тяжести заболевания и смертности, как это наблюдалось во время вспышки гриппа 1918 г. и во время пандемии гриппа H1N1 2009 г., когда большинство смертей было вызвано одновременной бактериальной инфекцией [1, 2]. Во время более ранних эпидемий SARS-CoV-1 и MERS-CoV у пациентов нередко развивались бактериальные коинфекции и у них был более высокий уровень смертности [3].

Следовательно, крайне важно оценить распространённость и характер бактериальной инфекции у больных с COVID-19.

Целью данной работы является обобщение результатов исследования частоты и характера бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Для подготовки обзора использовались базы данных «PubMed», «ResearchGate», «eLibrary». В качестве ключевых слов использовались «COVID-19», «SARS-COV2» и «bacterial infection», «бактериальная инфекция». Этот литературный обзор включает оригинальные исследовательские статьи, тематические исследования, серии случаев, обсервационные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, опубликованные с декабря 2019 г. по май 2022 г.

Частота выявления и особенности развития бактериальной инфекции

Данные о доле пациентов с COVID-19 с сопутствующими бактериальными инфекциями широко варьируются: от отсутствия сопутствующих инфекций до 100% у умерших [4–8]. Большая вариабельность данных может быть обусловлена различиями изучаемых популяций, временем и способом исследования. Не во всех работах указывается время забора материала для изучения наличия/отсутствия бактериальной инфекции. Выделяются сочетанная бактериальная инфекция/коинфекция (менее 2 суток от момента поступления стационар) и вторичная бактериальная инфекция/суперинфекция (более 2 суток с момента поступления в стационар) [9].

В среднем, частота выявляемой бактериальной инфекции, по данным большинства авторов, не превышает 10% [6, 10–19]. Хотя в одной из ранних работ, указывается, что бактериальная коинфекция отмечалась у 91,8% пациентов с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (НКИ) [20].

Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта, реже — мочевыделительной системы и бактериальные инфекции другой локализации [11, 15, 18, 21–25]. Однако встречалось и иное соотношение: в случае коинфекции (учитывали первые 72 часа госпитализации) большинство патогенов было выделено из мочи (51%), меньше — из крови (31%) и дыхательных путей (12%) [26]. Аналогичные данные по превалированию инфекции мочевыводящих путей получены и в работе Neto A.G. с соавт. [8]. В другой работе инфекция кровотока выявлена у 75% больных с диагностированной бактериальной инфекцией и у 6,5% от общего числа обследованных пациентов, инфекции дыхательных путей выявлены у 66,3% и 5,8% соответственно. У 35% пациентов была только инфекция кровотока, у 25% — только респираторная инфекция, сочетанная инфекция выявлялась одновременно у 41% больных [27]. По данным Shah R. et al. (2022),

инфекция кровотока была установлена в 26,4% случаев, респираторная инфекция выявлялась с такой же частотой, реже — инфекция мочевыводящих путей (20,7%), при этом общая частота суперинфекции составила 6% [28].

По данным нескольких исследований отмечается увеличение частоты инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 по сравнению с допандемическим периодом в рамках одного стационара [29]. Авторы связывают это не с особенностью самой НКИ, а с такими факторами, как отсутствие опыта медицинских работников, высокая загруженность, нехватка материалов и использование защитной одежды. Также источником бактериемии признается центральный венозный катетер либо из-за роста одного и того же микроорганизма с кончика лески или из-за отсутствия другого установленного источника инфекции [30].

Тяжесть новой коронавирусной инфекции/ место лечения

Систематический обзор и метаанализ 3834 пациентов с COVID-19 обнаружили, что 4% госпитализированных пациентов за пределами отделения интенсивной терапии (ОИТ) имели сопутствующую бактериальную инфекцию [10]. Эта доля увеличилась до 14%, а по некоторым данным — и до 54% в отделениях интенсивной терапии [4, 10, 14, 16, 31–34].

Аналогичные данные о низкой частоте бактериальных инфекций у пациентов вне отделения интенсивной терапии были получены и в других исследованиях [9, 12, 14, 15, 16, 35–36]. В то же время большинство исследований подтверждают факт более частого развития бактериальной инфекции у пациентов, госпитализированных в ОИТ [16, 37, 38]. Так, в работе Grasselli G. (2021) частота развития внутрибольничных инфекций спустя 48 часов госпитализации пациента в ОИТ составила 46% [38]. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) была диагностирована в 50% случаев, бактериемия — в 34%, бактериемия, связанная с центральным катетером — в 10% наблюдений. По данным этого исследования, ни у одного из 82 неинтубированных пациентов не было внутрибольничной инфекции во время пребывания в ОИТ. Однако, в исследовании Khurana S. с соавт. (2021) не подтверждаются данные о значимо более частом выявлении бактериальной инфекции у пациентов ОИТ по сравнению с другими госпитализированными пациентами (15% и 12% соответственно) [39]. В другом исследовании из 158 образцов крови, полученных у пациентов с НКИ, лишь 15 (9,4%) были положительными.

При этом 10 пациентов с положительным посевом крови находились в отделении интенсивной терапии, а 5 — в общем отделении [37].

Сроки развития бактериальной инфекции

Небольшое число авторов при описании частоты бактериальной инфекции при НКИ указывает сроки развития бактериальной инфекции. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции встречаются редко, примерно в 1,2–3% [12, 13, 15, 16, 17, 19, 26, 35, 40–42]. О чуть большей частоте бактериального инфицирования в ранние сроки при поступлении сообщают другие авторы [43–44]. Однако в большинстве случаев инфицирование при НКИ является вторичным и происходит более чем через 2 дня после поступления в больницу. Даже среди тяжёлых больных НКИ, находящихся на ИВЛ, лишь у 8% была бактериальная респираторная коинфекция в течение 48 часов после поступления в реанимацию, а 36% имели респираторную суперинфекцию через 48 часов после поступления в ОИТ [31]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, включавшем 254 пациента, госпитализированных в ОИТ: бактериальная инфекция имела у 1,6% больных в день поступления, у 5,5% пациентов — в течение 48 часов после поступления и у 30,3% — через 48 часов после поступления [45].

Частота вторичных бактериальных инфекций у пациентов с НКИ, особенно тяжёлого течения и у госпитализированных в ОИТ, намного выше [16, 44]. Так, по данным одного из исследований, частота бактериальной коинфекции составила 23%, вторичной инфекции — 77% [24]. Один из крупнейших систематических обзоров (49 исследований, 5047 госпитализированных пациентов с НКИ) подтвердил низкую частоту вторичных бактериальных лёгочных инфекций — 16% (4,8–42,8%) у госпитализированных пациентов с COVID-19. Вторичные лёгочные инфекции преимущественно наблюдаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [46]. С другой стороны, обследование 24 пациентов в ОИТ стационаров Сизтла не выявило бактериального роста ни в одном из образцов крови, мокроты, жидкости БАЛ [47].

Два исследования из Уханя в Китае сообщили о 10–15% случаев вторичных бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 [48]. Эта частота была ниже у выживших (<1%) пациентов по сравнению с умершими (50%). Вентилятор-ассоциированная пневмония была диагностирована в 31% случаев.

Интересно, что положительные микробиологические результаты могут быть получены спустя достаточно долгое время пребывания пациента в ОИТ. Так, по данным одного исследования, среди колонизированных/инфицированных пациентов среднее время от госпитализации до первого обнаружения резистентного микроорганизма составило 18 дней [49].

Патогенез бактериальной инфекции при COVID-19

Учитывая, что современные знания о патофизиологии SARS-CoV-2 развиваются, наше понимание патогенеза бактериального коинфицирования также неполно. В отношении гриппа постулируется вирусное повреждение эпителиальных клеток нижних дыхательных путей, связанное с мукоцилиарной дисфункцией, что облегчает связывание с клеточными поверхностями патогенных бактерий, аспираторных из носоглотки [50]. Применим ли этот механизм к SARS-CoV-2, остается неопределённым.

Механизмы суперинфекции, обсуждаемые при НКИ, включают индуцированное вирусом поражение дыхательной системы, снижение мукоцилиарного клиренса и повреждение иммунной системы [51–52]. В этом последнем механизме вирус способен повреждать лимфоциты, особенно В-клетки, Т-клетки и NK-клетки, что приводит к угнетению иммунной системы во время болезни. Снижение лимфоцитов и иммунной функции хозяина является основной причиной, способствующей суперинфекции. Некоторые возможные механизмы вирусно-бактериальных взаимоотношений при НКИ [51–52]:

- увеличение бактериальной адгезии из-за вирусной инфекции;
- разрушение клетки вирусными ферментами;
- подавление иммунитета;
- выход планктонных бактерий из биопленок;
- синергизм при вирусно-бактериальных коинфекциях;
- снижение антибактериальной иммунной функции респираторного эпителия;
- снижение мукоцилиарного клиренса;
- прямое влияние на фагоцитарную и индукцию постфагоцитарных функций альвеолярных макрофагов;
- увеличение незрелых фагоцитов;
- индукция дисбактериоза в микробиоме нижних дыхательных путей;
- дисрегуляция пищевого иммунитета;
- модуляция апоптоза и воспаления.

В исследовании Gu et al. было замечено, что желудочно-кишечные расстройства, вызванные SARS-CoV-2, могут также влиять на микро-

биоту кишечника путём увеличения числа условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Actinomyces*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella*, и впоследствии способствовать развитию бактериальных оппортунистических инфекций [53].

Прогноз

Бактериальная инфекция у стационарных пациентов с COVID-19 связана с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом: она приводит к увеличению длительности госпитализации, в том числе в отделении интенсивной терапии, повышению риска смерти [6, 16, 24, 34, 36, 42, 45, 51]. Интересные данные получены в работе Musuuza J.S. с соавт. (2021), которые провели систематический обзор и метаанализ 118 статей и исследовали возникновение коинфекций/суперинфекций и их исходы среди пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [54]. Они обнаружили, что общая распространённость бактериальной коинфекции составила 8% (95% ДИ: 5%–11%), а бактериальной суперинфекции — 20% (95% ДИ: 13%–28%). Пациенты с коинфекцией имели более длительный срок пребывания в стационаре (в среднем 29±6,7 дней) и более высокий риск смерти по сравнению с пациентами без коинфекции (отношение шансов [ОШ]: 2,84; 95% ДИ: 1,42–5,66). Также повышался риск смерти у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,46–8,5). Бактериальная суперинфекция может способствовать системному распространению вируса, увеличивая риск системных инфекций и сепсиса [16, 51, 55, 56].

В исследовании Clancy C.J. с соавт. (2021) проведён анализ опубликованных патологоанатомических отчётов 621 пациента, умерших от НКИ в разных странах мира [57]. Бактериальные суперинфекции лёгких возможно были причиной смерти в 32% случаев COVID-19: доказано — в 8%, возможно — в 24%. Чаще всего выявлялись бактериальные пневмонии (95%), абсцессы или эмпиема (3,5%) и септическая эмболия (1,5%).

Характер бактериальных возбудителей

В настоящее время целый ряд микроорганизмов описан как ко-патогены при НКИ, включая *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*,

Mycobacterium tuberculosis, *Candida* spp., *Aspergillus* spp.

По данным систематического обзора и мета-анализа, самыми распространёнными бактериями, выделенными у пациентов с НКИ, были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [10]. При этом чаще всего регистрировались инфекции респираторного тракта и бактериемия (преимущественно неустановленного генеза). При инфекциях респираторного тракта наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, при бактериемии — *Escherichia coli* и *S. aureus*. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [58–60].

В то же время, по данным других авторов, спектр бактерий при НКИ чаще представлен *S. aureus*, *S. pneumoniae* и грамотрицательными бактериями [10, 31, 40, 41, 42]. В другом исследовании показано, что основными микроорганизмами были *Acinetobacter baumannii* (26,7%), затем *Klebsiella pneumoniae* (24%) и *Pseudomonas aeruginosa* (13%) [36].

Существует мнение, что вторичная бактериальная инфекция при COVID-19 тесно связана с ИВЛ, которая нарушает барьеры дыхательных путей и способствует инвазии условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, предшествующая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия (что не редкость у таких больных) изменяет микробиоту слизистых оболочек и способствует селекции микроорганизмов с природной резистентностью к большинству известных АБ, включая карбапенемы (напр., *B. cepacia* и *S. maltophilia*) [61].

Возможной причиной расхождений данных по результатам характера микробной флоры может быть разный характер исследуемого материала (респираторные образцы/кровь/моча), а также то, что результат микробиологического исследования зависит от того, в какой период времени взяты пробы, какой метод используется для выявления возбудителя (например, микробиологическое исследование, тест на антигены, ПЦР). В случае забора проб в первые 48 часов наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* [9, 10, 32, 45, 51, 59, 62]. По данным другого исследования, среди пациентов с положительным посевом мочи наиболее распространёнными были представители родов *Escherichia* (59%), *Klebsiella* (10%), *Enterococcus* (8%) и *Proteus* (8%) [63]. При инфекции кровотока наиболее распространёнными были *Streptococcus* (21%), *Staphylococcus* (15%), *Escherichia* (17%) и *Klebsiella* (11%). Среди пациентов со стафилококковой бактериемией у 86% были инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и у 14% —

Staphylococcus epidermidis. Среди больных с бактериальной пневмонией наиболее часто встречались *Staphylococcus* (50%) и *Pseudomonas* (25%). Аналогичные данные о значимой частоте грамотрицательной флоры у пациентов с НКИ и внебольничной бактериальной инфекцией (прежде всего мочевыводящих путей) отмечено и в других работах [24, 26]. Показано, что респираторные изоляты чаще связаны с внутрибольничной инфекцией (83%). При этом *Enterobacterales*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas* были наиболее распространёнными микроорганизмами и составляли 89% респираторных патогенов. Стафилококки чаще (35%) выделяли рано, в течение первых 14 дней болезни.

В случае забора через 48 часов (а также у пациентов на ИВЛ) преобладают *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), *S. aureus* и *P. aeruginosa* [6, 7, 8, 9, 10, 16, 32, 34, 45, 46, 51, 59, 62, 64]. Так, по данным одного из исследований, 57% выделенных возбудителей были грамотрицательными бактериями, 25% — грамположительными бактериями и 19% — грибами [26]. После 14-го дня госпитализации преобладали виды *Enterobacterales* и *Pseudomonas*, составляющие 75% респираторных изолятов.

В одной из работ показано, что среднее время до выделения грамположительных бактерий из респираторных образцов при вторичной инфекции составляет 6 дней по сравнению с 19 днями для грамотрицательных бактерий ($p < 0,0001$) [44].

Несколько иные данные были получены в метаанализе Musuuza J.S. с соавт. (2021): среди пациентов с сочетанными инфекциями тремя наиболее часто идентифицируемыми бактериями были *Klebsiella pneumoniae* (9,9%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%) и *Staphylococcus aureus* (7,7%), а у пациентов с суперинфекцией — *Acinetobacter* spp. (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%) и *Escherichia coli* (6,9%) [54].

Часть авторов сообщает о преобладании мономикробной флоры у пациентов с НКИ (60–70%) [12, 16, 65]. В то же время, по данным обследования 1055 пациентов, госпитализированных с НКИ, у 69 пациентов диагностирована инфекция кровотока: у 56 была мономикробная, у 13 — полимикробная [27]. Среди 61 пациента с подтверждённой инфекцией дыхательных путей у 44 она была мономикробная, у 17 — полимикробная. Среди микроорганизмов, выращенных в культуре крови, коагулазонегативные стафилококки отмечены в 31%, *Acinetobacter baumannii* — в 27,5%. В культурах дыхательных путей *A. baumannii* составили 33,3%, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — по 9,5% каждый. При этом *A. baumannii* оказалась устойчивой ко всем антибиотикам, кроме колистина.

Ряд авторов привлекает внимание к значимости *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* у пациентов с НКИ [6, 12, 16, 24, 36, 39, 64, 65, 66]. По данным Li с соавт. (2020), среди 159 штаммов бактерий, выделенных у 102 госпитализированных пациентов с COVID-19 и вторичной бактериальной инфекцией, наиболее распространённым патогеном был *Acinetobacter baumannii* (35,8%), за которым следует *Klebsiella pneumoniae* (30,8%) [6]. По данным другого исследования, 7,4% пациентов с COVID-19 были коинфицированы карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, при этом независимо от необходимости искусственной вентиляции легких или интубации в отделении интенсивной терапии [67]. Несмотря на терапию, летальный исход наступил у половины этих пациентов с коинфекцией.

Некоторые авторы отмечают, что, хотя общая представленность микроорганизмов у пациентов с НКИ на ИВЛ совпадает с данными, полученными у больных с ВАП-пневмонией в «доковидную» эру, распределение организмов отличается от «типичного» для ВАП, при которой чаще выявляют *Klebsiella spp.*, а *E. coli* и *P. aeruginosa* — реже [32]. А по данным Karataş M. со соавт. (2021) отмечено значительное снижение количества *Enterobacterales*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (8,94%), по сравнению с образцами допандемической (20,76%) и пандемической эпохи (20,74%) ($p = 0,001$ для обоих сравнений) у пациентов, госпитализированных в один стационар [12]. При этом *Acinetobacter baumannii* был основным возбудителем респираторных инфекций у пациентов с COVID-19 (9,76%), и это было значимо выше, чем в контрольных группах до пандемии (3,49%, $p < 0,002$) и в период пандемии (3,11%, $p < 0,001$).

В аспекте обсуждаемой темы важное значение имеют данные отечественных авторов о частоте и характере бактериальных инфекций у пациентов с НКИ. К сожалению, таких работ в настоящее время не так много, и они вызывают определенные методологические вопросы. В работе Павлович Н.В. с соавт. (2021) исследовался видовой состав бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) у пациентов Covid-19+ и Covid-19- [68]. К сожалению, в работе не отражены критерии диагноза ВП, особенно в случае коронанегативных пациентов, не указана тяжесть заболевания, отделения, в которых находились больные, в какой временной промежуток взяты образцы мокроты, что представляется важным. В исследовании показано, что частота выявления бактериальной инфекции у пациентов обеих групп составила 23,5% и 24% соответственно в августе 2020 г.,

33,5% и 17% соответственно — в декабре 2020 г. В августе в спектре возбудителей ВП преобладали пневмококки и стафилококки, а в декабре выросла частота выделения *Acinetobacter spp.* и *S. haemolyticus*. По данным авторов, «некоторые возбудители (*A. baumannii*, *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) характеризуются полиантибиотикорезистентностью, а отдельные штаммы этих видов — панрезистентностью ко всем группам антибиотиков».

В другой работе авторы обращают внимание, что в 2020 г. по сравнению с 2019 г. штаммы, выделенные с мая по декабрь 2020 г. в инфекционном центре многопрофильного стационара г. Москвы от пациентов с диагнозом COVID-19 в сравнении с выделенными в отделениях реанимации и интенсивной терапии этого же учреждения в 2019 г., перераспределились в пользу ответственных за лёгочные осложнения: содержание штаммов *E. coli* снизилось на 20%, но увеличилось количество штаммов *K. pneumoniae* на 15%, *A. baumannii* — на 20%, количество штаммов *P. aeruginosa* снизилось незначительно [69].

Бактериальные патогены, которые обычно идентифицируют у больных НКИ, отличаются от бактерий, наиболее часто связанных с инфекцией гриппа. Это бактерии, которые обычно колонизируют носоглотку, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, причём вторичная инфекция обычно возникает в первые 6 дней гриппа [2, 10, 70]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что эти патогены редко встречаются у пациентов с COVID-19. Так, в Великобритании в период с февраля по июнь 2020 г. было зарегистрировано 160886 случаев SARS-CoV-2 и всего 1137 случаев пневмококковой инфекции (ПИ), в том числе всего 40 коинфекций с COVID-19 (0,025%) [71]. При этом, летальность была в 7,8 раза (95% ДИ, 3,8–15,8) выше у лиц с коинфекцией пневмококка и ПИ/COVID-19 по сравнению с пациентами только с ПИ. Необходимо отметить, что информативность этого исследования ограничивает то, что основным подтверждением наличия/отсутствия ПИ (использовались данные Национальных источников эпидемиологического надзора) являлось наличие бактериемии (не учитывались, например, случаи пневмококковой пневмонии).

Проведённые исследования поднимают ещё один важный вопрос о низкой результативности микробиологических исследований. Например, в исследованиях, в которых описывался метод диагностики, все сопутствующие инфекции *M. pneumoniae* диагностировались серологически посредством выявления IgM. Сам по себе это не очень специфический тест, способный привести к гипердиагностике инфекции [10]. Посев

крови и тесты на антигены в моче редко помогали в диагностике респираторной коинфекции [42]. Так, например, по данным одного из исследований, в 67% случаев выявляемая бактериемия была неизвестного происхождения [9]. Кроме того, бактерии, выделенные из культур крови, были в основном связаны с загрязнением извне (например, в связи с использованием громоздких средств индивидуальной защиты) [41, 62, 66], что может привести к повторному посеву крови и ненужному использованию антибиотиков. Некоторые авторы выступают за посев крови только при подозрении, что COVID-19 не является основной клинической проблемой [41], либо на основании аномально повышенных воспалительных биомаркеров, например, уровня прокальцитонина [72]. Такой стратегии стал придерживаться ряд зарубежных клиник на более поздних фазах эпидемии [40]. При поступлении в стационар, а особенно во время длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, когда пациенты COVID-19 подвержены риску внутрибольничных инфекций, микробиологическое тестирование и эмпирическое лечение должны проводиться, руководствуясь симптомами, признаками и параметрами воспаления.

Для врачей крайне важно знать ожидаемый спектр возбудителей сопутствующих бактериальных инфекций при COVID-19 для подбора соответствующей эффективной противомикробной терапии.

Факторы риска бактериальной инфекции

Низкая частота бактериального коинфицирования определяет необходимость ограничения использования антибиотиков (АБ) у пациентов с НКИ, особенно на амбулаторном этапе [42].

Нередко сложно определить, каким пациентам следует назначать АБ, а каким пациентам их применение может быть нецелесообразным. Возможность идентификации вероятного бактериального возбудителя в условиях большого количества поступающих больных с НКИ, конечно, существенно ограничена, поэтому необходимо понимать и определять факторы риска развития бактериальных инфекций у госпитализированных больных с НКИ, выявлять маркеры присоединения бактериальной инфекции с целью формирования более чётких показаний для проведения антибиотикотерапии, реализации стратегии рационального использования АБ для улучшения качества и безопасности их использования.

К факторам риска развития бактериальной инфекции относят возраст старше 60 лет, дли-

тельное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжёлое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций (прежде всего респираторного тракта) в анамнезе, получение стероидов и/или иммуносупрессивной терапии до заболевания НКИ и/или в период терапии НКИ, хроническую почечную недостаточность с потребностью в гемодиализе [10, 26, 44, 51, 55, 64, 73, 74]. К факторам риска некоторые авторы относят также иммунодефицит, который определяют как использование химиотерапии при раке, трансплантацию костного мозга или органов, первичный иммунодефицит, плохо контролируемый ВИЧ или СПИД [75]. Необходимо учитывать повышение риска катетер-ассоциированной бактериальной инфекции у тяжёлых пациентов с НКИ в результате даже кратковременной постановки центрального катетера [76].

Обсуждая роль терапии, получаемой пациентами в стационаре по поводу НКИ, некоторые авторы подчеркивают роль стероидов и иммуносупрессивной терапии. Среди последних упоминается тоцилизумаб, блокатор рецепторов ИЛ-6, который связан с повышенным риском серьёзных инфекций по сравнению с другими иммуномодулирующими агентами у пациентов с ревматоидным артритом [28, 77]. В исследовании, проведённом в Италии, в котором оценивали пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб, у 13% пациентов развились инфекции по сравнению с 4% пациентов, получавших стандартное лечение без тоцилизумаба [78]. В США количество суперинфекций было значительно выше у пациентов, получавших тоцилизумаб (54%), чем у пациентов контрольной группы (26%) [79]. Однако не все авторы подтверждают значимость тоцилизумаба, как и других иммуносупрессивных препаратов в качестве фактора риска бактериальных инфекций у больных НКИ [26, 80, 81]. При этом отмечена и значительная разница в общем уровне инфицирования между исследованиями. Так, например, в исследованиях EMPASTA и CONVASTA частота вторичных инфекций составила 38,3% и 5,2% соответственно в группах тоцилизумаба и 40,6% и 7,1% в группах без тоцилизумаба [82-83].

Необходимо учесть, что развивающаяся у таких больных бактериальная инфекция аналогична другим нозокомиальным инфекциям, характерным для медицинских учреждений, и не является специфичной для COVID-19. На основании имеющихся данных можно проводить стратификацию пациентов по риску развития у них бактериальных инфекций на протяжении всего пребывания в стационаре, что позволит снизить летальные исходы, осложнения и другие небла-

гоприятные исходы, а также определить группы больных с НКИ для возможной терапии АБ.

При наличии сомнений у врача в плане возможного бактериального ко-инфицирования возможна эмпирическая антибиотикотерапия при поступлении больного в стационар (первые 24–48 часов), но после получения данных лабораторных исследований терапия АБ должна быть пересмотрена и незамедлительно прекращена при отсутствии критериев для её назначения. Соответственно, например, молодые пациенты и пациенты без сопутствующей патологии, которым прописаны АБ при сухом кашле, лихорадке, гриппоподобных симптомах, интерстициальных инфильтратах или повышенном уровне СРБ, скорее всего, получают АБ терапию не по показаниям, а при отсутствии других данных, указывающих на необходимость их использования, терапия АБ должна приостановлена.

Учитывая чрезмерное использование АБ при НКИ целый ряд сообществ выпускает рекомендации, ограничивающие их применение при подтверждении НКИ. Рекомендации ориентируют врачей на назначение АБ только в случае доказанной бактериальной инфекции (прежде всего, речь идет об инфекции респираторного тракта). В случае эмпирического начала приема АБ они должны быть отменены, как только наличие НКИ будет подтверждено.

Заключение

Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Сегодня нет достаточно четкого ответа, являются ли бактериальные инфекции при COVID-19 напрямую связанными с SARS-CoV-2 или следствием таких факторов, как например, большое количество тяжелобольных в условиях перегруженности системы здравоохранения, проблемы соблюдения гигиены «в

красной зоне» и т. д. О возможной роли второго фактора свидетельствуют низкие показатели ко-инфекции при COVID-19, преобладание (особенно на ранних сроках) «обычных» внебольничных возбудителей. В то же время появившиеся преимущественно после первой волны инфекции данные о преобладании при вторичных бактериальных инфекциях грамотрицательных, антибиотикоустойчивых микроорганизмов может быть следствием чрезмерного нерационального использования АБ в предшествующий период.

Факторами риска развития бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 являются возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжелое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций в анамнезе, терапия иммуносупрессантами. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре менее 48 часов, основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Лечение должно проводиться согласно рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре более 48 часов, основными возбудителями являются *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. При отсутствии убедительных данных о бактериальной инфекции не рекомендуется начинать антибактериальную терапию, а в случае, если она была начата ранее, желательно её отменить. При подтверждении НКИ на амбулаторном этапе показаний к назначению АБ нет; если АБ были назначены ранее, то их необходимо отменить.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taubenberger JK, Morens DM. The 1918 Influenza Pandemic and Its Legacy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(10):a038695. doi: 10.1101/cshperspect.a038695.
2. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487–98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
3. Hoque MN, Akter S, Mishu ID, Islam MR, Rahman MS, Akhter M, et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* 2021;156:104941. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104941.
4. Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa524. DOI: 10.1093/cid/ciaa5246.
5. Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, Shahbahrami R, Jafarpour A, Akhavan Rezayat S, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect.* 2021;43:100910. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100910.

6. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, 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
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R 3rd, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(3):1489-1495. doi: 10.1002/jmv.26441
9. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021;2(8):e354-e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2
10. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. 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
11. Miao Q, Ma Y, Ling Y, Jin W, Su Y, Wang Q, et al. Evaluation of superinfection, antimicrobial usage, and airway microbiome with metagenomic sequencing in COVID-19 patients: A cohort study in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(5):808-815. doi: 10.1016/j.jmii.2021.03.015
12. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):51. doi: 10.1186/s12941-021-00454-7
13. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community-acquired Coinfection in Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Observational Experience. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1450-1452. doi: 10.1093/cid/ciaa902
14. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(10):1122-1129. doi: 10.1093/trstmh/tra048
15. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;8(1):ofaa578. doi: 10.1093/ofid/ofaa578
16. Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1893-1903. doi: 10.2147/IDR.S299774
17. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):796-803. doi: 10.1093/jac/dkaa475
18. Lardaro T, Wang AZ, Bucca A, Croft A, Glober N, Holt DB, et al. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. *J Med Virol*. 2021;93(5):2883-2889. doi: 10.1002/jmv.26795
19. Coenen S, de la Court JR, Buis DTP, Meijboom LJ, Schade RP, Visser CE, et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):155. doi: 10.1186/s13756-021-01024-4
20. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
21. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect*. 2020;81(6):952-960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024
22. *Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics?* Issue Brief. Washington DC: Pew Charitable Trust; 2021.
23. d'Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-Dinh A, Chemali L, Maataoui N, et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728
24. Asmarawati TP, Rosyid AN, Suryantoro SD, Mahdi BA, Windradi C, Wulaningrum PA, et al. The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya. *F1000Res*. 2021;10:113. doi: 10.12688/f1000research.31645.2
25. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88. doi: 10.1017/ice.2020.368
26. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201
27. Bahceci I, Yildiz IE, Duran OF, Soztanaci US, Kirdi Harbawi Z, Senol FF, et al. Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. *Cureus*. 2022;14(2):e22363. doi: 10.7759/cureus.22363
28. Shah R, Shah J, Gohil J, Revathi G, Surani S. Secondary Infections in Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Tocilizumab Compared to Those Not Treated with Tocilizumab: A Retrospective Study at a Tertiary Hospital in Kenya. *Int J Gen Med*. 2022;15:2415-2425. doi: 10.2147/IJGM.S356547
29. Valik JK, Hedberg P, Holmberg F, van der Werff SD, Naucélér P. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and mortality of hospital-onset bloodstream infection: a cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2022;31(5):379-382. doi: 10.1136/bmjqs-2021-014243

30. Sturdy A, Basarab M, Cotter M, Hager K, Shakespeare D, Shah N, et al. Severe COVID-19 and healthcare-associated infections on the ICU: time to remember the basics? *J Hosp Infect.* 2020;105(4):593-595. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.027
31. 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
32. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, Livermore DM, High J, Russell C, et al. Organisms causing secondary pneumonia in COVID-19 patients in 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *medRxiv.* 2020.06.22.20131573. doi: 10.1101/2020.06.22.20131573
33. Van Laethem J, Wuyts S, Van Laere S, Koulalis J, Colman M, Moretti M, et al. Antibiotic prescriptions in the context of suspected bacterial respiratory tract superinfections in the COVID-19 era: a retrospective quantitative analysis of antibiotic consumption and identification of antibiotic prescription drivers. *Intern Emerg Med.* 2022;17(1):141-151. doi: 10.1007/s11739-021-02790-0
34. Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Acevedo CT, Gómez-Mejia A, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med.* 2021;2(4):100229. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100229
35. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239
36. Suranadi IW, Sucandra IMAK, Fatmawati NND, Wisnawa ADF. A Retrospective Analysis of the Bacterial Infections, Antibiotic Use, and Mortality Predictors of COVID-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2022;15:3591-3603. doi: 10.2147/IJGM.S351180
37. Rajni E, Garg VK, Bacchani D, Sharma R, Vohra R, Mamoria V, et al. Prevalence of Bloodstream Infections and their Etiology in COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital in Jaipur. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(4):369-373. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23781
38. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002
39. Khurana S, Singh P, Sharad N, Kiro VV, Rastogi N, Lathwal A, et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(2):147-153. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.10.014
40. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):102-110. doi: 10.1080/23744235.2020.1839672
41. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. 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.
42. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. 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
43. Stevenson DR, Sahemey M, Cevallos Morales J, Martín-Lázaro J, Buchanan R, Serafino Wani R. Improving Antimicrobial Stewardship in Critically-Ill Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e926. doi: 10.1093/cid/ciaa1559
44. Lingscheid T, Lippert LJ, Hillus D, Kruis T, Thibeault C, Helbig ET, et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection.* 2022;50(6):1441-1452. doi: 10.1007/s15010-022-01796-w
45. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 2021;70(4):001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350
46. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021;49(4):591-605. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z
47. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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.
49. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and Candida auris during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms.* 2021;9(1):95. doi: 10.3390/microorganisms9010095
50. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309(3):275-82. doi: 10.1001/jama.2012.194139
51. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254671. doi: 10.1371/journal.pone.0254671
52. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infect Dis (Auckl).* 2021;14:11786337211033870. doi: 10.1177/11786337211033870
53. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669-2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709
54. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170

55. He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668
56. Bhatt PJ, Shiao S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):e995-e1003. doi: 10.1093/cid/ciaa1748
57. Clancy CJ, Schwartz IS, Kula B, Nguyen MH. Bacterial Superinfections Among Persons With Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data From Postmortem Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(3):ofab065. doi: 10.1093/ofid/ofab065
58. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol*. 2021;29(10):930-941. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018
59. Ruiz-Bastián M, Falces-Romero I, Ramos-Ramos JC, de Pablos M, García-Rodríguez J; SARS-CoV-2 Working Group. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(3):115477. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477
60. Ansari S, Hays JP, Kemp A, Okechukwu R, Murugaiyan J, Ekwanzala MD, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab038. doi: 10.1093/jacamr/dlab038
61. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa220. doi: 10.1093/ofid/ofaa220
62. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. 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
63. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02167-20. doi: 10.1128/AAC.02167-20
64. Chen S, Zhu Q, Xiao Y, Wu C, Jiang Z, Liu L, et al. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J*. 2021;15(7):815-825. doi: 10.1111/crj.13369
65. Nasir N, Rehman F, Omair SF. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J Med Virol*. 2021;93(7):4564-4569. doi: 10.1002/jmv.27000
66. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4358. doi: 10.3390/ijerph18084358
67. Abdollahi A, Aliramezani A, Salehi M, Norouzi Shadahi M, Ghourchian S, Douraghi M. Co-infection of ST2IP carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with SARS-CoV-2 in the patients admitted to a Tehran tertiary referral hospital. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):927. doi: 10.1186/s12879-021-06642-2
68. Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., и др. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(1-2):26-32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32
69. Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В. Изменение чувствительности бактериальной флоры у больных COVID-19. Результаты собственных исследований. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(54):80. eLIBRARY ID: 45607901
70. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
71. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):e65-e75. doi: 10.1093/cid/ciaa1728
72. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
73. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
74. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15. (22.02.2022).
75. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
76. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087
77. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):456-464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367
78. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
79. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e445-e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954
80. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1076-1082. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.019

81. Group TWREAFc-TRW. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19 A meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518. doi:10.1001/jama.2021.11330
82. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
83. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7464-826X.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Information about authors

Nina A. Karoli, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com. orcid.org/0000-0002-7464-826X.

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 12.12.2022

Принято к печати / Accepted: 30.12.2022