

МИКРОБНЫЕ АССОЦИАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПНЕВМОНИЙ И УРОВЕНЬ ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, А.А. Вакарина, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова

ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора,
г. Тюмень, Россия

Резюме. *Введение.* Бактериальную коинфекцию и вторичную бактериальную инфекцию принято считать критическими факторами риска тяжести течения и смертности от вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Цель исследования: анализ структуры микробных ассоциаций *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и секционного материала (ткани легкого) пациентов с диагнозом «Пневмония», и сравнительной характеристики уровня их резистентности в монокультуре и в ассоциациях в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Материалы и методы.* Проведено бактериологическое исследование 2689 образцов мокроты и промывных вод бронхов от пациентов инфекционных госпиталей и 1411 образцов патологоанатомического материала легких. Изоляты бактерий идентифицированы методом масс-спектрометрии. Чувствительность бактерий к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Генетические детерминанты резистентности к бета-лактамам обнаружены методом ПЦР. Статистическая обработка результатов выполнена в программе SPSS, версия 22. *Результаты.* Изоляты *K. pneumoniae* и *A. baumannii* преимущественно находились в ассоциации из двух и трех патогенов. Установлено, что уровень резистентности изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *A. baumannii* статистически значительно выше по сравнению с резистентностью их в монокультуре по всем исследованным антимикробным препаратам. При этом *K. pneumoniae* в сочетании с *Candida* spp. имели статистически значимо низкий уровень резистентности к ципрофлоксацину, амикацину, цефотаксиму, цефтазидиму и амоксициллин/клавулановой кислоте, чем в монокультуре. Изоляты *K. pneumoniae* являлись носителями детерминант резистентности к бета-лактамазам расширенного спектра действия: OXA-48 — (22,5%), OXA-51 — (5,6%), OXA-23 — (4,2%), KPC — 70,9%, NDM — 7%. Из них 14,1% штаммов обладали способностью копродукции сериновых карбапенемаз OXA-48 и KPC. Выделенные из мокроты и ткани легкого изоляты *A. baumannii* проявляли экстремально высокие уровни множественной резистентности вне зависимости от наличия ассоциаций с другими микроорганизмами. Выявлено видовое сходство микробиома отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого. Доля резистентных штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, выделенных из ткани легкого, достоверно выше в сравнении с изолированными из мокроты. *Заключение.* Обнаружение в об-

Адрес для переписки:

Колотова Ольга Николаевна
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Республики, 147,
ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (3452) 28-99-94, 8 904 461-24-65.
E-mail: Vakarinaaaa@tniikip.rosпотребнадzor.ru

Contacts:

Olga N. Kolotova
625026, Russian Federation, Tyumen, Republic str., 147,
Tyumen Region Infection Pathology Research Institute.
Phone: +7 (3452) 28-99-94, +7 904 461-24-65.
E-mail: Vakarinaaaa@tniikip.rosпотребнадzor.ru

Для цитирования:

Колотова О.Н., Катаева Л.В., Вакарина А.А., Степанова Т.Ф.,
Степанова К.Б. Микробные ассоциации возбудителей пневмоний
и уровень их резистентности к антимикробным препаратам в период
пандемии новой коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет.
2023. Т. 13, № 6. С. 1069–1078. doi: 10.15789/2220-7619-MAF-17541

Citation:

Kolotova O.N., Kataeva L.V., Vakarina A.A., Stepanova T.F., Stepanova K.B.
Microbial associations for pneumonia causative agents and level of their
resistance to antimicrobial drugs during a new coronavirus infection pandemic //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13,
no. 6, pp. 1069–1078. doi: 10.15789/2220-7619-MAF-17541

разре биоматериала изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, обладающих множественной резистентностью к антимикробным препаратам, а также их ассоциаций, может свидетельствовать об усугублении тяжести течения пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, коинфекция, ассоциации патогенов, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, SARS-CoV-2, резистентность.

MICROBIAL ASSOCIATIONS FOR PNEUMONIA CAUSATIVE AGENTS AND LEVEL OF THEIR RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL DRUGS DURING A NEW CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC

Kolotova O.N., Kataeva L.V., Vakarina A.A., Stepanova T.F., Stepanova K.B.

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

Abstract. Introduction. Bacterial coinfection and secondary bacterial infection are considered critical risk factors for the severity and mortality of SARS-CoV-2-caused pneumonia. The aim of the study was to analyze a pattern of microbial associations between *K. pneumoniae* and *A. baumannii* isolated from the lower respiratory tract discharge and sectional material (lung tissue) of patients diagnosed with pneumonia, and to compare resistance level in monoculture and associations during new coronavirus infection pandemic. **Materials and methods.** A bacteriological study of 2689 sputum and bronchial washing samples from patients at infectious diseases hospitals, and 1411 lung pathological material samples was carried out. Bacterial isolates were identified by mass spectrometry. Antibiotic sensitivity for isolates was determined by the disk diffusion method. Genetic determinants of resistance to beta-lactam antibiotics were detected by PCR. Statistical data processing was performed using SPSS version 22 software. **Results.** *K. pneumoniae* and *A. baumannii* isolates were predominantly found in two- and three-pathogen associations. It was established that the resistance level of *K. pneumoniae* isolates in association with *A. baumannii* is significantly higher compared to that in monoculture for all antimicrobial drugs studied. At the same time, *K. pneumoniae* in combination with *Candida* spp. vs monoculture showed significantly lower level of resistance to ciprofloxacin, amikacin, cefotaxime, ceftazidime and amoxicillin/clavulanic acid. *K. pneumoniae* isolates carried resistance determinants to extended-spectrum beta-lactamases: OXA-48 — (22.5%), OXA-51 — (5.6%), OXA-23 — (4.2%), KPC — 70.9%, NDM — 7%. Of these, 14.1% of strains had the ability to co-produce serine carbapenemases OXA-48 and KPC. Sputum and lung tissue *A. baumannii* isolates exhibited extremely high multiple resistance regardless of their associations with other microorganisms. Microbiome species similarity in the lower respiratory tract and lung tissue discharge was revealed. The proportion of lung tissue vs sputum resistant strains of *K. pneumoniae* and *A. baumannii* was significantly higher. **Conclusion.** The detection of multiple drug resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii* isolates as well as their associations may indicate aggravated pneumonia severity.

Key words: pneumonia, coinfection, pathogen associations, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, SARS-CoV-2, resistance.

Введение

Воспалительные процессы нижних дыхательных путей, обусловленные бактериальными возбудителями, являются наиболее распространенными среди людей [24, 26]. По данным Росздравнадзора, в 2020 г. (разгар пандемии COVID-19) в России зафиксирован рост заболеваемости внебольничной пневмонией на 258% по сравнению с предыдущим годом [2]. В этиологии этого заболевания преобладают коинфекции, возбудителями которых являются вирусы, бактерии и грибы [1, 15, 16]. Особенностью инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является снижение функции защитных барьерных тканей и клеток иммунной системы [3, 20], поэтому риск развития бактериального поражения легких во время пандемии активизировал назначение антимикробной терапии для лечения пневмоний. Широкое применение антибиотиков привело к резкому увеличению количества циркулирующих резистентных штаммов [14, 17, 23]. Особое внимание привлекают бактерии, относящиеся

к группе ESKAPE-патогенов. Наличие у пациентов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной резистентностью (MDR), можно рассматривать как один из предикторов госпитальной летальности [10, 21].

Наиболее значимыми возбудителями вторичных бактериальных инфекций в отделениях интенсивной терапии являются бактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, обладающие множественной и экстремальной резистентностью к антимикробным препаратам. По данным исследований группы авторов [6, 11], эти виды бактерий определены как доминирующие патогены, способствующие переходу вирусной пневмонии при COVID-19 в вирусно-бактериальную. Кроме того, описаны случаи выявления изолятов *Enterococcus faecium* и коагулазонегативных стафилококков, устойчивых к широкому ряду антибактериальных препаратов [19]. Вместе с тем у пациентов с диагнозом «Пневмония, ассоциированная с COVID-19», возможна кандидозная инфекция, обусловленная иммуносупрессией и проявляющаяся неинвазивным бронхоле-

гочным поражением [22]. В литературных источниках широко представлены данные о структуре возбудителей пневмоний, характеристике их резистентности, но встречаются только единичные исследования, посвященные изучению влияния ассоциаций патогенов возбудителей пневмоний на уровень их резистентности к антимикробным препаратам [5, 6]. Возможный обмен генетическими детерминантами резистентности в ассоциациях бактерий является главной причиной возникновения множественной лекарственной устойчивости, что подтверждает актуальность исследования и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, изучение структуры ассоциаций этиологически значимых возбудителей и уровня их резистентности к антимикробным препаратам имеет практическое значение для подбора корректной терапии. Это будет способствовать повышению эффективности этиотропного лечения, сокращению длительности болезни и снижению уровня смертности.

Цель исследования: анализ структуры микробных ассоциаций *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и секционного материала (ткани легкого) пациентов с диагнозом «Пневмония», и сравнительной характеристики уровня их резистентности в монокультуре и ассоциациях в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проведено бактериологическое исследование 2689 образцов биоматериала (мокрота, промывные воды бронхов) пациентов, находящихся на лечении в инфекционных ковидных госпиталях с апреля 2020 г. по ноябрь 2022 г. В направлениях к биоматериалу, поступившему на исследование, был указан диагноз «Внебольничная пневмония». Все пациенты вне зависимости от наличия у них вируса SARS-CoV-2 проявляли симптомы пневмонии и получали лечение в различных отделениях стационаров, в том числе в отделении интенсивной терапии. Отбор материала осуществлялся в разные периоды лечения пациентов. Посев образцов биоматериала и выделение культур микроорганизмов проводились классическим бактериологическим методом. Видовая идентификация осуществлялась методом MALDI-ToF масс-спектрометрии с программным обеспечением Maldi BioTyper 3.0. Уровень достоверности выше 2,0 свидетельствовал о точной видовой идентификации. В этот же период исследовано 1411 образцов аутопсийного материала (ткань легкого) от пациентов с диагнозом «Пневмония».

Изоляты *K. pneumoniae* (71) исследованы методом ПЦР в режиме реального времени. Для определения генов резистентности молеку-

лярных классов А, В, D к бета-лактамам антибиотикам использовали набор «БакРезиста» (ООО «ДНК-Технология», Россия). ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Чувствительность изолятов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом, использовали индикаторные диски с лекарственными препаратами: ципрофлоксацин, амикацин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам, производства ООО «НИЦФ» Россия. Оценку результатов осуществляли в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018-03 (актуален в период исследования до 2021 г.), а также версия 2021-01.

Полученные результаты исследований представлены в электронных таблицах и диаграммах Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка полученных результатов выполнена лицензионным программным обеспечением SPSS, версия 22, предназначенным для научных исследований. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ) — метод Клоппера—Пирсона. При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (если число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы 2×2 меньше 5). Различия полученных значений считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Непараметрический критерий Краскела—Уоллиса применен для оценки частоты обнаружения изолятов в монокультуре и ассоциациях.

Результаты

Бактериологические исследования проб отделяемого нижних дыхательных путей показали, что в 1668 (62,0%) образцах были обнаружены грибы рода *Candida*, из которых не менее 90% составляли *C. albicans*. Из грамотрицательных бактерий преимущественно встречались *K. pneumoniae* — 360 (13,4%), *A. baumannii* — 214 (7,9%), *Escherichia coli* — 59 (2,2%), *Pseudomonas aeruginosa* — 54 (2,3%), *Pseudomonas fluorescens* — 6 (0,2%), *Citrobacter freundii* — 9 (0,3%). В группе грамположительных кокков преобладали *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus* — 218 (8,1%), *E. faecium* и *E. faecalis* — 79 (2,9%).

Бактерии *K. pneumoniae* в монокультуре изолированы в 85 (23,6%) [95% ДИ: 19,32–28,34] образцах. Структура ассоциаций *K. pneumoniae* представлена преимущественно двумя, тремя, реже — четырьмя и пятью видами микроорганизмов (табл. 1).

Так, группа изолятов из двух патогенов составила 61,2% [95% ДИ: 55,05–66,89], на долю группы из трех изолятов приходилось 36,4% [95% ДИ: 30,67–42,35]. Наиболее частыми ассоциантами *K. pneumoniae* в данных группах являлись грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии. Причем в первой группе грамотрицательные бактерии преобладали в 2,4 раза в сравнении с грамположительными. Ассоциации из четырех и пяти микроорганизмов составляли 2,5% [95% ДИ: 1,03–5,17]. Установлены статистически значимые различия количества обнаруженных изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с одним, двумя и более патогенами в одном образце биоматериала (непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,009$).

Результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам показали, что штаммы *K. pneumoniae* в целом (в монокультуре и в ассоциации) проявляли резистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте в 83,1% случаев, ципрофлоксацину в 77,2%, цефотаксиму — 76,9%, цефтазидиму — 73,6%, амикацину — 52,8%, карбапенемам (имипенем, меропенем) — 55,6%. Установлено, что резистентность изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *A. baumannii* статистически значимо выше по сравнению с резистентностью в монокультуре по каждому исследованному антибиотику: ципрофлоксацину ($p = 0,004$), амикацину ($p = 0,0001$), цефотак-

симу ($p = 0,013$), цефтазидиму ($p = 0,0001$), амоксициллин/клавулановой кислоте ($p = 0,0001$), имипенему ($p = 0,0001$), меропенему ($p = 0,0001$). Резистентность *K. pneumoniae* в ассоциации с *Candida* spp. достоверно ниже уровня их резистентности в монокультуре к ципрофлоксацину ($p = 0,0001$), амикацину ($p = 0,014$), цефотаксиму ($p = 0,0001$), цефтазидиму ($p = 0,014$) и амоксициллин/клавулановой кислоте ($p = 0,013$) (рис. 1). Вместе с тем сравнительная характеристика резистентности штаммов *K. pneumoniae* в монокультуре и в ассоциациях с *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus* статистически значимых различий не выявила ($p > 0,05$).

Определение генов резистентности к бета-лактамам антибиотикам методом ПЦР выявило изоляты *K. pneumoniae*, способные продуцировать бета-лактамазы расширенного спектра действия молекулярного класса А: SHV — 65 (91,5%) [95% ДИ: 82,51–96,84], TEM — 49 (69,0%) [95% ДИ: 56,92–79,46], CTX-M-1 — 29 (40,8%) [95% ДИ: 29,32–53,16]. Исследование этих же изолятов диско-диффузионным методом установило наличие резистентности к амоксициллин/клавулановой кислоте и цефалоспорином III поколения, что свидетельствует об экспрессии выявленных генов. Кроме того, обнаружено несколько типов генов карбапенемаз: NDM — 5 (7,0%); оксациллиназы:

Таблица 1. Видовая структура микробных ассоциаций *K. pneumoniae*, изолированных из мокроты пациентов (n = 275)

Table 1. Species pattern for microbial associations of *K. pneumoniae* isolated from patient sputum (n = 275)

Ассоциации изолятов Isolate associations	n	%	95% ДИ 95% CI
<i>K. pneumoniae</i> (<i>Candida</i> spp.)	92	33,5	27,9–39,37
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i>)	30	11	7,48–15,21
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. coli</i>)	24	8,7	5,67–12,71
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. faecalis</i>)	8	2,9	1,26–5,65
<i>K. pneumoniae</i> (<i>S. aureus</i>)	8	2,9	1,26–5,65
<i>K. pneumoniae</i> (<i>S. haemolyticus</i>)	6	2,2	0,8–4,69
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>Candida</i> spp.)	18	6,6	3,93–10,15
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. coli</i> , <i>Candida</i> spp.)	16	5,8	3,36–9,28
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	16	5,8	3,36–9,28
<i>K. pneumoniae</i> (<i>S. aureus</i> / <i>S. haemolyticus</i> , <i>Candida</i> spp.)	14	5,1	2,81–8,39
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>S. aureus</i> / <i>S. haemolyticus</i>)	11	4	2,01–7,04
<i>K. pneumoniae</i> (<i>P. aeruginosa</i> / <i>P. fluorescens</i> , <i>Candida</i> spp.)	6	2,2	0,8–4,69
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>)	5	1,8	0,59–4,19
<i>K. pneumoniae</i> (<i>S. maltophilia</i> , <i>Candida</i> spp.)	5	1,8	0,59–4,19
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i>)	4	1,5	0,4–3,68
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. coli</i> , <i>S. maltophilia</i>)	3	1,1	0,23–3,15
<i>K. pneumoniae</i> (<i>P. aeruginosa</i> , <i>C. freundii</i>)	1	0,4	0,01–2,01
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i>)	1	0,4	0,01–2,01
<i>K. pneumoniae</i> (<i>A. baumannii</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	3	1,1	0,23–3,15
<i>K. pneumoniae</i> (<i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	2	0,7	0,09–2,6
<i>K. pneumoniae</i> (<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	1	0,4	0,01–2,01
<i>K. pneumoniae</i> (<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>)	1	0,4	0,01–2,01

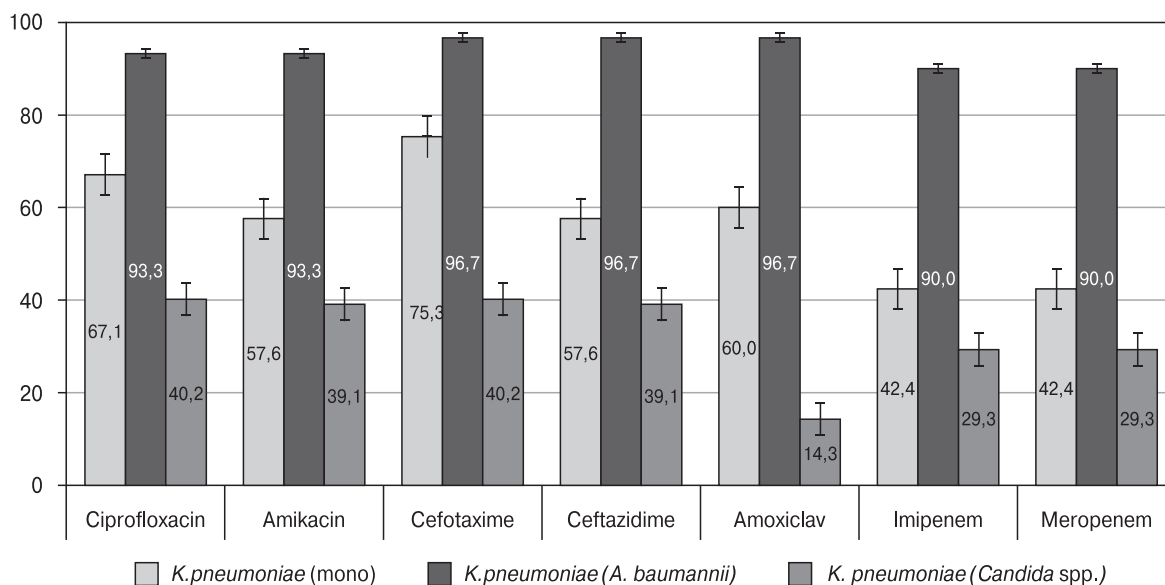


Рисунок 1. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *K. pneumoniae* в монокультуре и ассоциациях с *A. baumannii* и *Candida* spp.

Figure 1. Antimicrobial resistance of *K. pneumoniae* strains in monoculture and associations with *A. baumannii* and *Candida* spp.

ОХА-48 — 16 (22,5%), ОХА-51 — 4 (5,6%), ОХА-23 — 3 (4,2%), указывающих на способность бактерий инактивировать карбапенемы, другие бета-лактамы и металло-бета-лактамазы. Следует отметить, что у 55 штаммов (77,5%) [95% ДИ: 66,0–86,54] обнаружены гены сериновых бета-лактамаз КРС, из них только у 39 (70,9%) [95% ДИ: 57,1–82,37] обнаружена резистентность к имипенему и меропенему диско-диффузионным методом. Выделены 10 (14,1%) [95% ДИ: 6,97–24,38] штаммов *K. pneumoniae*, имеющих в составе два гена сериновых карбапенемаз — ОХА-48 и КРС.

Изоляты *A. baumannii* в монокультуре были обнаружены в 53 пробах, что составило 24,7% [95% ДИ: 19,04–30,97]. Анализ ассоциаций бактерий *A. baumannii* выявил их сочетание преимущественно с грибами рода *Candida* — 98 (60,9%), ассоциации с грамотрицательными бактериями встречались в 3 раза чаще, чем с грамположительными. В структуре ассоциантов *A. baumannii* преобладала группа из двух изолятов, она составила 70,8% [95% ДИ: 63,13–77,71], группа из трех изолятов — 20,5% [95% ДИ: 14,55–27,56], реже регистрировалась группа из четырех ассоциантов — 8,7% [95% ДИ: 4,84–14,16] (табл. 2). Установлены статистически значимые различия частоты обнаружения изолятов *A. baumannii* в ассоциации с одним, двумя и более патогенами в одном образце биоматериала (непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,0001$).

Анализ резистентности к антибиотикам всех изолятов *A. baumannii*, вне зависимости от микробных ассоциаций, выявил их множествен-

ную устойчивость. Так, к ципрофлоксацину резистентность проявляли 100% исследованных штаммов, к цефепиму — 196 (91,6%), амикацину — 142 (87,6%), имипенему — 134 (82,7%) и меропенему — 137 (84,6%). Зарегистрировано наименьшее количество штаммов, резистентных к ампициллин/сульбактаму — 120 (74,1%).

Изоляты *A. baumannii* в монокультуре проявляли резистентность в 100% случаев к ципрофлоксацину, цефалоспорином IV поколения, карбапенемам (имипенему и меропенему); к амикацину — 98,1%; ампициллин/сульбактаму — 94,3% (табл. 3). Следует отметить, что в ассоциациях с другими микроорганизмами штаммы *A. baumannii* также проявляли экстремально высокие уровни резистентности к исследованным антибиотикам.

Анализ изолятов, выделенных из патологоанатомического материала (ткани легкого), показал преобладание среди грамотрицательных бактерий *K. pneumoniae* — 741 (52,5%), а также наличие *A. baumannii* — 368 (26,1%), *E. coli* — 130 (9,2%), *Proteus mirabilis* — 70 (5,0%). В структуре грамположительных кокков чаще были идентифицированы *E. faecium* — 313 (22,2%) и *S. aureus* — 80 (5,7%).

Из образцов ткани легкого были выделены 344 изолята *K. pneumoniae* в монокультуре, что составило 24,4% от числа всех исследованных проб. Ассоциации *K. pneumoniae* с грамотрицательными и грамположительными бактериями определены практически в равных долях. Почти в 90% случаев (352) *K. pneumoniae* находились в ассоциации из двух патогенов. Установлены статистически значимые различия частоты обнаружения штаммов *K. pneumoniae* в ассоциа-

ции с одним, двумя и более изолятами в одном образце биоматериала (непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,0001$).

Все изоляты *K. pneumoniae*, выделенные из образцов патологоанатомического материала, отмечались высоким уровнем резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов: ципрофлоксацину — 662 (89,3%), к амикацину — 461 (62,2%), цефтазидиму — 649 (87,7%), цефотаксиму — 679 (91,6%), имипенему — 572 (77,2%), меропенему — 570 (76,9%).

Изоляты *K. pneumoniae* в монокультуре проявляли высокий уровень устойчивости к амоксициллин/клавулановой кислоте (92,4%), ципрофлоксацину (86,9%), цефтазидиму (88,4%), цефотаксиму (88,4%), амикацину (60,8%), имипенему (74,1%) и меропенему (73,2%). Выявлен статистически значимый более высокий уровень резистентности штаммов *K. pneumoniae*, находящихся в ассоциациях с *A. baumannii*: к цефотаксиму ($p = 0,007$), цефтазидиму ($p = 0,022$), имипенему ($p = 0,009$) и меропенему ($p = 0,011$) в сравнении

Таблица 2. Структура микробных ассоциаций *A. baumannii*, изолированных из мокроты пациентов (n = 161)

Table 2. Species pattern for microbial associations of *A. baumannii* isolated from patient sputum (n = 161)

Ассоциации изолятов Isolate associations	n	%	95% ДИ 95% CI
<i>A. baumannii</i> (<i>Candida</i> spp.)	51	31,7	24,56–39,46
<i>A. baumannii</i> (<i>K. pneumoniae</i>)	30	18,6	12,94–25,52
<i>A. baumannii</i> (<i>E. coli</i>)	13	8,1	4,37–13,41
<i>A. baumannii</i> (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> / <i>E. durans</i>)	8	5,0	2,17–9,56
<i>A. baumannii</i> (<i>S. aureus</i> / <i>S. haemolyticus</i>)	8	5,0	2,17–9,56
<i>A. baumannii</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	4	2,5	0,68–6,24
<i>A. baumannii</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Candida</i> spp.)	18	11,2	6,76–17,09
<i>A. baumannii</i> (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	7	4,3	1,77–8,75
<i>A. baumannii</i> (<i>S. haemolyticus</i> , <i>Candida</i> spp.)	5	3,1	1,02–7,1
<i>A. baumannii</i> (<i>E. coli</i> , <i>Candida</i> spp.)	3	1,9	0,39–5,35
<i>A. baumannii</i> (<i>P. aeruginosa</i> / <i>P. fluorescens</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	5	3,1	1,02–7,1
<i>A. baumannii</i> (<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> / <i>S. haemolyticus</i> , <i>Candida</i> spp.)	4	2,5	0,68–6,24
<i>A. baumannii</i> (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>Candida</i> spp.)	3	1,9	0,39–5,35
<i>A. baumannii</i> (<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.)	2	1,2	0,15–4,42

Таблица 3. Резистентность штаммов *A. baumannii* в монокультуре и в ассоциации из двух микробных культур

Table 3. Drug resistance of *A. baumannii* strains in monoculture and dual microbial cultures

Антибиотик Antibiotic	Штамм Strain					
	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i> (<i>K. pneumoniae</i>)	<i>A. baumannii</i> (<i>E. coli</i>)	<i>A. baumannii</i> (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i> / <i>E. durans</i>)	<i>A. baumannii</i> (<i>S. aureus</i> / <i>S. haemolyticus</i>)	<i>A. baumannii</i> (<i>Candida</i> spp.)
	n = 53/%	n = 30/%	n = 13/%	n = 8/%	n = 8/%	n = 51/%
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	53 100,0	30 100,0	13 100,0	8 100,0	8 100,0	51 100,0
Амикацин Amikacin	52 98,1	28 93,3	12 92,3	8 100,0	8 100,0	47 92,2
Цефепим Cefepime	53 100,0	30 100,0	12 92,3	8 100,0	8 100,0	47 92,2
Ампициллин/ сульбактам Ampicillin/sulbactam	50 94,3	28 93,3	11 84,6	7 87,5	5 62,5	47 92,2
Имипенем Imipenem	53 100,0	28 93,3	12 92,3	8 100,0	8 100,0	46 90,2
Меропенем Meropenem	53 100,0	28 93,3	12 92,3	8 100,0	8 100,0	47 92,2

Примечание. n — количество исследованных штаммов.

Note. n — is the number of studied strains.

с резистентностью изолятов *K. pneumoniae* в монокультуре. Также значительно выше показатели резистентности к ципрофлоксацину изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *E. coli* ($p = 0,024$). Штаммы *K. pneumoniae*, находящиеся в ассоциациях с *Enterococcus* spp., проявляли более высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину ($p = 0,014$), цефтазидиму ($p = 0,012$) и цефотаксиму ($p = 0,012$) в сравнении с их резистентностью в монокультуре.

Установлено, что количество резистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из ткани легкого, достоверно больше в сравнении с изолированными из отделяемого нижних дыхательных путей по всем исследованным антимикробным препаратам: ципрофлоксацину ($p = 0,0001$), амикацину ($p = 0,003$), цефотаксиму ($p = 0,0001$), цефтазидиму ($p = 0,0001$), амоксициллин/клавулановой кислоте ($p = 0,0001$), имипенему ($p = 0,0001$), меропенему ($p = 0,0001$). Доли резистентных штаммов *K. pneumoniae* представлены на рис. 2.

Из патологоанатомического материала выделены 148 (40,2%) штаммов *A. baumannii* в монокультуре. В структуре ассоциаций: 186 (84,5%) изолятов *A. baumannii* находились в группе из двух патогенов; 32 (14,5%) штамма в группе из трех и 2 штамма в ассоциации из четырех. Установлены статистически значимые различия частоты обнаружения изолятов *A. baumannii* в ассоциации с одним, двумя и более патогенами в одном образце биоматериала (непараметрический критерий

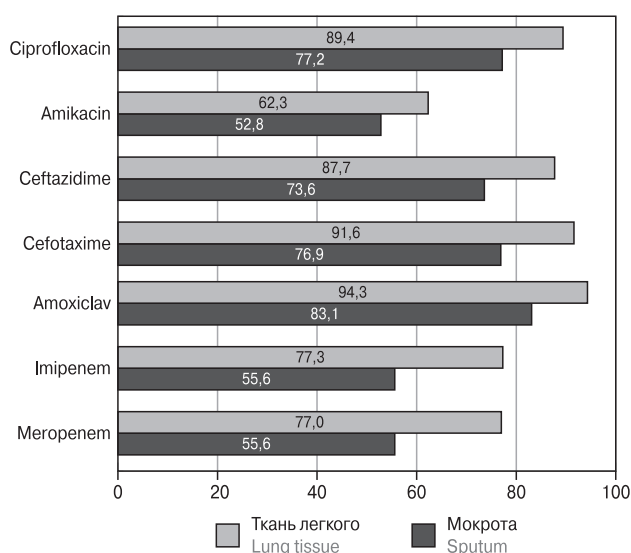


Рисунок 2. Сравнительная характеристика уровня резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого (%)

Figure 2. Comparative characteristics of resistance level for *K. pneumoniae* strains isolated from lower respiratory tract and lung tissue discharge (%)

Краскела–Уоллиса, $p = 0,0001$). Ассоциации изолятов *A. baumannii* с грамтрицательными бактериями регистрировались в 2 раза чаще, чем в сочетании с грамположительными кокками.

Бактерии *A. baumannii*, выделенные из ткани легкого, вне зависимости от микробных ассоциаций проявляли высокий уровень резистентности к основным группам антимикробных препаратов более чем в 97,0% случаев, исключение составляет ампициллин/сульбактам, резистентность к которому проявляли 76,1% исследованных штаммов. Статистически значимо более низкий уровень резистентности к ампициллин/сульбактаму определен у изолятов *A. baumannii*, находящихся в ассоциации с *Enterococcus* spp. ($\chi^2 = 4,056$, $p = 0,044$) в сравнении с устойчивостью штаммов *A. baumannii* в монокультуре. Статистически значимых различий резистентности к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii* в монокультуре и в ассоциациях с *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* не выявлено.

Установлено, что резистентные к антимикробным препаратам штаммы *A. baumannii* достоверно чаще изолировались из патологоанатомического материала, чем из мокроты: ципрофлоксацин ($p = 0,006$), амикацин ($p = 0,00001$), цефепим ($p = 0,014$), имипенем ($p = 0,002$), меропенем ($p = 0,010$), исключение составил ампициллин/сульбактам ($p = 0,847$). Доли резистентных штаммов *A. baumannii* представлены на рис. 3.

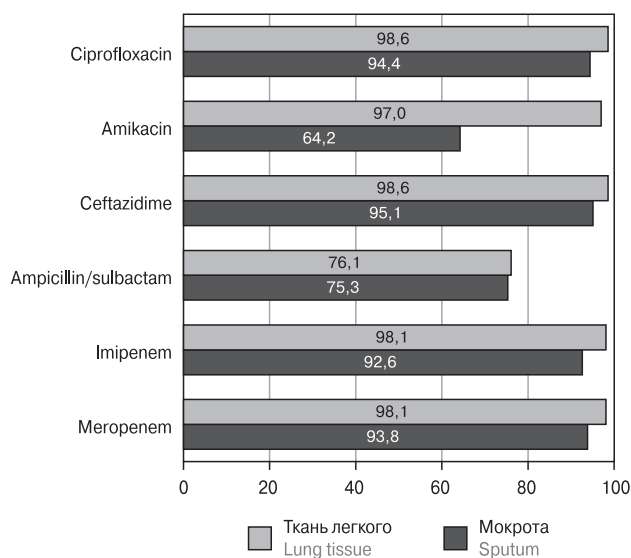


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровня резистентности штаммов *A. baumannii*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого (%)

Figure 3. Comparative characteristics of resistance level for *A. baumannii* strains isolated from lower respiratory tract and lung tissue discharge (%)

Обсуждение

Среди пациентов, инфицированных респираторными вирусами, случаи вторичной коинфекции или вторичной бактериальной пневмонии составляют 11–35%. В период пандемии COVID-19 возбудителями коинфекций чаще были грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии — *A. baumannii* и *K. pneumoniae* [7, 8, 12], что сопоставимо с результатами нашего исследования. По данным Левченко К.В. [5], двух-трехкомпонентные бактериальные ассоциации в мокроте пациентов были обнаружены в 52% случаев. Настоящее исследование показало, что ведущие грамотрицательные патогены — *K. pneumoniae* и *A. baumannii* — более чем в 90% случаев находились в двух-трехкомпонентных микст-колонизациях.

Ряд авторов [5, 18] утверждают, что штаммы *K. pneumoniae*, изолированные из мокроты пациентов с диагнозом пневмония на фоне COVID-19 в 47,5–50% проявляли резистентность к цефтазидиму, при этом резистентных к амикацину штаммов не было выявлено. Однако проанализированные нами изоляты проявляли резистентность к цефтазидиму в 87,7%, к амикацину — в 62,3% случаев. При этом доля резистентных ко всем исследованным антибиотикам изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *A. baumannii* была статистически значимо выше, чем в монокультуре или в ассоциациях с другими микробными патогенами. Выявлено, что штаммы *K. pneumoniae* в ассоциации с грибами рода *Candida* проявляли статистически значимо низкий уровень резистентности к цефтазидиму, цефепиму, амикацину и ампициллин/сульбактаму. Высокий уровень устойчивости к цефалоспорином и пенициллинам подтверждается наличием генов резистентности бета-лактамаз класса А. Также обнаружены изоляты *K. pneumoniae*, обладающие способностью к копродукции ферментов двух сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, при этом 60% из них находились в ассоциациях с другими микроорганизмами. Данное сочетание сериновых карбопенемаз в геноме одного штамма считается редким явлением и до пандемии COVID-19 не регистрировалось в России [9].

Известно, что *A. baumannii* обладает устойчивостью к таким антимикробным препаратам, как аминопенициллины, цефалоспорины, хлорамфеникол, а также аминогликозиды, фторхинолоны и тетрациклины широкого спектра действия [4, 25, 27]. Результаты настоящего исследования также показали, что изоляты *A. baumannii* проявляли высокий уровень множественной резистентности к основным

группам антимикробных препаратов вне зависимости от вида и количества ассоциантов в образцах биоматериала.

В литературных источниках [22] указывается, что при исследовании патологоанатомических материалов (тканей легкого умерших в период пандемии) выявлены признаки микробной коинфекции. Установлено, что 95% летальных исходов являлись следствием бактериальной пневмонии, а не первичной вирусной. Аналогичными исследованиями показано, что у 32% пациентов были потенциальные бактериальные суперинфекции легких [13, 28]. Нами выявлено, что не менее чем в 52,5% образцов биоматериала изолировались грамотрицательные бактерии, грамположительные выявлены в 22,2%. Исследование показало сходство видовой структуры патогенов, изолированных из мокроты и ткани легкого. В патологоанатомическом материале зарегистрировано количественное преобладание бактерий *K. pneumoniae* и *A. baumannii* (в 3 раза). При этом уровень резистентности к антибиотикам данных патогенов, выделенных из ткани легкого статистически значимо выше, чем у изолятов, выделенных из отделяемого нижних дыхательных путей, что свидетельствует об их этиологической роли в развитии тяжелого течения пневмонии, приводящего к летальному исходу.

Таким образом, обнаружение бактериальных ассоциаций *K. pneumoniae* с *A. baumannii* или штаммов *A. baumannii*, обладающих множественной резистентностью, в одном образце биоматериала пациентов является прогностически неблагоприятным для течения пневмонии и требует коррекции антибиотикотерапии.

Дополнительная информация

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора № 1 от 15.03.2023 г.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы/References

1. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 1, № 22. С. 29–42. [Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Viral and bacterial coinfection as a global problem of modern medicine. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Journal of Medicine*, 2018, vol. 1, no. 22, pp. 29–42. (In Russ.)] doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42
2. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 4. С. 10–23. [Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Cherniaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. *Sudebnaya meditsina = Forensic Medicine*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 10–23. (In Russ.)] doi: 10.19048/fm340
3. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. 2018. Т. 3, № 16. С. 4–17. [Zemlyanko O.M., Rogoza T.M., Zhuravleva G.A. Mechanisms of bacterial multiresistance to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika = Environmental genetics*, 2018, vol. 3, no. 16, pp. 4–17. (In Russ.)] doi: 10.17816/ecogen1634-17
4. Кисиль О.В., Ефименко Т.А., Габриэлян Н.И., Ефременкова О.В. Разработка методов антимикробной терапии, преодолевающих антибиотикорезистентность *Acinetobacter baumannii* // Acta Naturae. 2020. Т. 12, № 3. С. 34–45. [Kisil O.V., Efimenko T.A., Gabrielyan N.I., Efremenkova O.V. Development of antimicrobial therapy methods to overcome the antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Naturae*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 34–45. (In Russ.)] doi: 10.32607/actanaturae.10955
5. Левченко К.В., Бондаренко В.Н., Мицура В.М., Тапальский Д.В. Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 27–34. [Levchenko K.V., Bondarenko V.N., Mitsura V.M., Tapalski D.V. Viral-bacterial pneumonia in COVID-19: clinical and laboratory characteristics of patients and a spectrum of bacterial pathogens. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Ecology Issues*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 27–34. (In Russ.)] doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-04
6. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, № 2. С. 181–192. [Mitrokhin S.D., Orlova O.E., Yankovskaya O.S., Gosteva I.V., Galitsky A.A., Karpova I.V., Vedyashkina S.G., Skoda A.S. Real-life antimicrobial therapy in hospitalized patients with COVID-19 (preliminary results and recommendations). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 24, no. 2, pp. 181–192. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2022.2.181-192
7. Ортенберг Э.А. Почти два года с COVID-19: новые аспекты использования антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 3. С. 246–251. [Ortenberg E.A. Almost two years with COVID-19: some aspects of antibiotic use. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 246–251. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2021.3.248-253
8. Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 3. С. 293–303. [Romashov O.M., Ni O.G., Bykov A.O., Kruglov A.N., Protsenko D.N., Tyurin I.N. Antimicrobial resistance and antimicrobial therapy modification during COVID19 pandemic in large tertiary hospital. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 293–303. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmac.2021.3.293-303
9. Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Акуленок О.М., Окулич В.К., Генералов И.И., Лескова Н.Ю., Антонова Е.Г., Жильцов И.В., Осипкина О.В., Можаровская Л.В., Баранов О.Ю. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 15–22. [Tapalskiy D.V., Karpova E.V., Akulenok O.M., Okulich V.K., Generalov I.I., Leskova N.Yu., Antonova E.G., Zhiltsov I.V., Osipkina O.V., Mozharovskaya L.V., Baranov O.Yu. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* against the background of the COVID-19 pandemic: experience of the multidisciplinary hospital. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 15–22. (In Russ.)] doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22
10. Appaneal H.J., Lopes V.V., LaPlante K.L., Caffrey A.R. Treatment, clinical outcomes, and predictors of mortality among a national cohort of admitted patients with *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 3: e0197521. doi: 10.1128/AAC.01975-21
11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
12. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y., Hu T., Li J., Zhou X., Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2020, vol. 104, no. 18, pp. 7777–7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6
13. Clancy C.J., Schwartz I.S., Kula B., Nguyen M.H.. Bacterial superinfections among persons with Coronavirus disease 2019: a comprehensive review of data from postmortem studies. *Open Forum Infect. Dis.*, 2021, vol. 8, no. 3: ofab065. doi: 10.1093/ofid/ofab065
14. Cohen R., Babushkin F., Finn T., Geller K., Alexander H., Datnow C., Uda M., Shapiro M., Paikin S., Lellouche J. High rates of bacterial pulmonary co-infections and superinfections identified by multiplex PCR among critically ill COVID-19 patients. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 12: 2483. doi: 10.3390/microorganisms9122483
15. Hasani A., Soltani E., Ahangaradeh Rezaee M., Pirezadeh T., Ahangar Oskouee M., Hasani A., Gholizadeh P., Oskouee A.N., Binesh E. Serotyping of *Klebsiella pneumoniae* and its relation with capsule-associated virulence genes, antimicrobial resistance pattern, and clinical infections: a descriptive study in medical practice. *Infect. Drug Resist.*, 2020, no. 13, pp. 1971–1980. doi: 10.2147/IDR.S243984

16. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary care setting. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, vol. 26, no. 10, pp. 1395–1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
17. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020, vol. 53, no. 4, pp. 505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
18. Marua A.M., Shethwala N.D., Bhatt P., Shah A. Evaluation of bacterial co-infections and antibiotic resistance in positive COVID-19 patients. *Maedica (Bucur)*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. 350–356. doi: https://doi: 10.26574/maedica.2022.17.2.350.
19. May L., Klein E.Y., Rothman R.E., Laxminarayan R. Trends in antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States, 1999 to 2012. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 3, no. 58, pp. 1404–1409. doi: 10.1128/AAC.01908-13
20. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghiasvand S., Kazemi S., Yousefimashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*, 2020, vol. 72, no. 10, pp. 2097–2111. doi: 10.1002/iub.2356
21. Munier A.L., Biard L., Legrand M., Rousseau C., Lafaurie M., Donay J.L., Flicoteaux R., Mebazaa A., Mimoun M., Molina J.M. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 79, pp. 179–184. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.371
22. Nafsa A., Maiesha S.M., Ullah M.A., Araf Y., Rahaman T.I., Moin A.T., Hosen M.J. COVID-19-associated candidiasis: possible patho-mechanism, predisposing factors, and prevention strategies. *Curr. Microbiol.*, 2022, vol. 79, no. 5: 127. doi: 10.1007/s00284-022-02824-6
23. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 9, pp. 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530
24. Santella B., Serrettiello E., De Filippis A., Folliero V., Iervolino D., Dell'Annunziata F., Manente R., Valitutti F., Santoro E., Pagliano P., Galdiero M., Boccia G., Franci G. Lower respiratory tract pathogens and their antimicrobial susceptibility pattern: a 5-year study. *Antibiotics*, 2021, no. 10: 851. doi: 10.3390/antibiotics10070851
25. Teng G., Wang N., Nie X., Zhang L., Liu H. Analysis of risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in a neurosurgical intensive care unit. *BMC Infect. Dis.*, 2022, no. 22: 66. doi: 10.1186/s12879-022-07053-7
26. Torres A., Cilloniz C., Niederman M.S., Menéndez R., Chalmers J.D., Wunderink R.G., Poll T. Pneumonia. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2021, no. 7, pp. 25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0
27. Ulu-Kilic A., Gundogdu A., Cevahir F., Kilic H., Gunes T., Alp E. An outbreak of bloodstream infection due to extensively resistant *Acinetobacter baumannii* among neonates. *Am. J. Infect. Control*, 2018, vol. 46, no. 2, pp. 154–158. doi: 10.1016/j.ajic.2017.08.007
28. Wu H.Y., Chang P.H., Chen K.Y., Lin I.F., Hsieh W.H., Tsai W.L., Chen J.A., Lee S.S.; GREAT working group. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: incidence, diagnosis and treatment. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2022, vol. 55, no. 6, pp. 985–992. doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.006

Авторы:

Колотова О.Н., младший научный сотрудник бактериологической лаборатории ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Катаева Л.В., д.м.н., главный научный сотрудник, зав. бактериологической лабораторией ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Вакарина А.А., к.м.н., старший научный сотрудник бактериологической лаборатории ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова Т.Ф., д.м.н., профессор, директор ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия;

Степанова К.Б., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клиники и иммунологии биогельминтозов ФБУН Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, г. Тюмень, Россия.

Authors:

Kolotova O.N., Junior Researcher, Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Kataeva L.V., DSc (Medicine), Head Researcher, Head of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Vakarina A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova T.F., DSc (Medicine), Professor, Director of Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation;

Stepanova K.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Clinics and Immunology of Biohelminthiasis, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation.