

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

Колотова О. Н. ¹,

Катаева Л. В. ¹,

Вакарина А. А. ¹,

Степанова Т. Ф. ¹,

Степанова К. Б. ¹

¹ ФБУН Тюменский научно-исследовательский институт краевой
инфекционной патологии Роспотребнадзора, 625026, Тюмень, РФ.

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

Kolotova O. N. ^a,

Kataeva L. V. ^a,

Vakarina A. A. ^a,

Stepanova T. F. ^a,

Stepanova K. B. ^a

^a Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 625026, Tyumen, Russia.

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 ОХА-48 и КРС. 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 образце 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.

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.

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

1 **1 Введение**

2 Воспалительные процессы нижних дыхательных путей, обусловленные
3 бактериальными возбудителями, являются наиболее распространенными
4 среди людей [26, 24]. По данным Росздравнадзора, в 2020 году (разгар
5 пандемии COVID-19) в России зафиксирован рост заболеваемости
6 внебольничной пневмонией на 258%, по сравнению с предыдущим годом [2].
7 В этиологии этого заболевания преобладают коинфекции, возбудителями
8 которых являются вирусы, бактерии и грибы [1, 15, 16]. Особенностью
9 инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является снижение функции
10 защитных барьерных тканей и клеток иммунной системы [3, 20], поэтому риск
11 развития бактериального поражения легких во время пандемии активизировал
12 назначение антимикробной терапии в лечении пневмоний. Широкое
13 применение антибиотиков привело к резкому увеличению количества
14 циркулирующих резистентных штаммов [14, 17, 23]. Особое внимание
15 привлекают бактерии, относящиеся к группе ESKAPE-патогенов. Наличие у
16 пациентов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной
17 резистентностью (MDR) можно рассматривать, как один из предикторов
18 госпитальной летальности [10, 21].

19 Наиболее значимыми возбудителями вторичных бактериальных
20 инфекций в отделениях интенсивной терапии являются бактерии *Klebsiella*
21 *pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, обладающие множественной и
22 экстремальной резистентностью к антимикробным препаратам. По данным
23 исследований группы авторов [6, 11], эти виды бактерий определены как
24 доминирующие патогены, способствующие переходу вирусной пневмонии
25 при COVID-19 в вирусно-бактериальную. Кроме того, описаны случаи
26 выявления изолятов *Enterococcus faecium* и коагулазонегативных
27 стафилококков, устойчивых к широкому ряду антибактериальных препаратов
28 [19]. Вместе с тем у пациентов с диагнозом пневмония, ассоциированная с
29 COVID-19, возможна кандидозная инфекция, обусловленная
30 иммуносупрессией и проявляющаяся неинвазивным бронхолегочным

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

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

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

50 2 Материалы и методы

51 Проведено бактериологическое исследование 2689 образцов
52 биоматериала (мокрота, промывные воды бронхов) от пациентов, находящихся
53 на лечении в инфекционных ковидных госпиталях с апреля 2020 г. по ноябрь
54 2022 г. В направлениях к биоматериалу, поступившему на исследование, был
55 указан диагноз «внебольничная пневмония». Все пациенты вне зависимости
56 от наличия у них вируса SARS-CoV-2 проявляли симптомы пневмонии и
57 получали лечение в различных отделениях стационаров, в том числе в
58 интенсивной терапии. Отбор материала осуществлялся в разные периоды
59 лечения пациентов. Посев образцов биоматериала и выделение культур
60 микроорганизмов проводились классическим бактериологическим методом.

61 Видовая идентификация осуществлялась методом MALDI-TOF масс-
62 спектрометрии с программным обеспечением Maldi BioTyper 3,0. Уровень
63 достоверности выше 2,0 свидетельствовал о точной видовой идентификации.
64 В этот же период исследовано 1411 образцов аутопсийного материала (ткань
65 легкого) от пациентов с диагнозом пневмония.

66 Изоляты *K. pneumoniae* (71) исследованы методом ПЦР в режиме
67 реального времени. Для определения генов резистентности молекулярных
68 классов А, В, D к бета-лактамам антибиотикам использовали набор
69 «БакРезиста» (ООО «ДНК-технология», Россия). Реакцию ПЦР проводили на
70 амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

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

80 Полученные результаты исследований представлены в электронных
81 таблицах и диаграммах Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка
82 полученных результатов выполнена лицензионным программным
83 обеспечением SPSS версия 22, предназначенным для научных исследований.
84 Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и
85 процентных долей с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ) - метод
86 Клоппера-Пирсона. При оценке непараметрических величин рассчитывали
87 критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (если число наблюдений
88 в любой из ячеек четырехпольной таблицы 2x2 меньше 5). Различия
89 полученных значений считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

90 Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса применен для оценки
 91 частоты обнаружения изолятов в монокультуре и ассоциациях.

92 3 Результаты

93 Бактериологические исследования проб **отделяемого нижних**
 94 **дыхательных путей** показали, что в 1668 (62,0%) образцах были изолированы
 95 грибы рода *Candida*, из которых не менее 90% составляли *C. albicans*. Из
 96 грамотрицательных бактерий преимущественно встречались *K. pneumoniae* -
 97 360 (13,4%), *A. baumannii* - 214 (7,9%), *Escherichia coli* - 59 (2,2%), *Pseudomonas*
 98 *aeruginosa* - 54 (2,3%), *Pseudomonas fluorescens* - 6 (0,2%), *Citrobacter freundii*
 99 - 9 (0,3%). В группе грамположительных кокков преобладали *Staphylococcus*
 100 *aureus* и *Staphylococcus haemolyticus* 218 (8,1%), *E. faecium* и *E. faecalis* 79
 101 (2,9%).

102 Бактерии *K. pneumoniae* в монокультуре изолированы в 85 (23,6%) [95%
 103 ДИ 19,32-28,34] образцах. Структура ассоциаций *K. pneumoniae* представлена
 104 преимущественно двумя, тремя, реже четырьмя и пятью видами
 105 микроорганизмов (табл. 1). Так, группа изолятов из двух патогенов составила
 106 61,2% [95% ДИ 55,05-66,89], на долю группы из трех изолятов приходилось
 107 36,4% [95% ДИ 30,67-42,35]. Наиболее частыми ассоциантами *K. pneumoniae*
 108 в данных группах являлись грибы рода *Candida* и грамотрицательные
 109 бактерии. Причем в первой группе грамотрицательные бактерии преобладали
 110 в 2,4 раза в сравнении с грамположительными. Ассоциации из четырех и пяти
 111 микроорганизмов составляли 2,5% [95% ДИ 1,03-5,17]. Установлены
 112 статистически значимые различия количества обнаруженных изолятов *K.*
 113 *pneumoniae* в ассоциации с одним патогеном, двумя и более в одном образце
 114 биоматериала (непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,009$).

115 Результаты определения чувствительности к антимикробным
 116 препаратам показали, что штаммы *K. pneumoniae* в целом (в монокультуре и в
 117 ассоциации) проявляли резистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте
 118 в 83,1% случаев, ципрофлоксацину в 77,2%, цефотаксиму - 76,9%,
 119 цефтазидиму - 73,6%, амикацину - 52,8%, карбапенемам (имипенем,

120 меропенем) - 55,6%. Установлено, что резистентность изолятов *K. pneumoniae*
121 в ассоциации с *A. baumannii* статистически значимо выше по сравнению с
122 резистентностью в монокультуре по каждому исследованному антибиотику:
123 ципрофлоксацину ($p=0,004$), амикацину ($p=0,0001$); цефотаксиму ($p=0,013$);
124 цефтазидиму ($p=0,0001$), амоксициллин/клавулановой кислоте ($p=0,0001$);
125 имипенему ($p=0,0001$), меропенему ($p=0,0001$). Резистентность *K. pneumoniae*
126 в ассоциации с *Candida* spp. достоверно ниже уровня их резистентности в
127 монокультуре к ципрофлоксацину ($p=0,0001$), амикацину ($p=0,014$)
128 цефотаксиму ($p=0,0001$), цефтазидиму ($p=0,014$) и
129 амоксициллин/клавулановой кислоте ($p=0,013$) (рис. 1). Вместе с тем
130 сравнительная характеристика резистентности штаммов *K. pneumoniae* в
131 монокультуре и в ассоциациях с *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*
132 статистически значимых различий не выявила ($p > 0,05$).

133 Определение генов резистентности к бета-лактамам антибиотикам
134 методом ПЦР выявило изоляты *K. pneumoniae*, способные продуцировать бета-
135 лактамазы расширенного спектра действия молекулярного класса А: SHV - 65
136 (91,5%) [ДИ 82,51-96,84], TEM - 49 (69,0%) [ДИ 56,92-79,46], CTX-M-1 - 29
137 (40,8%) [ДИ 29,32-53,16]. Исследование этих же изолятов диско-
138 диффузионным методом установило наличие резистентности к
139 амоксициллин/клавулановой кислоте и цефалоспорином III поколения, что
140 свидетельствует об экспрессии выявленных генов. Кроме того, обнаружено
141 несколько типов генов карбапенемаз: NDM - 5 (7,0%); оксациллиназы: OXA-
142 48 - 16 (22,5%), OXA-51 - 4 (5,6%), OXA-23 - 3 (4,2%), указывающих на
143 способность бактерий инактивировать карбапенемы, другие бета-лактамы
144 антибиотики и металло-бета-лактамазы. Следует отметить, что у 55 штаммов
145 (77,5%) [ДИ 66,0-86,54] обнаружены гены сериновых бета-лактамаз KPC, из
146 них только у 39 (70,9%) [ДИ 57,1-82,37] обнаружена резистентность к
147 имипенему и меропенему диско-диффузионным методом. Выделены 10
148 (14,1%) [ДИ 6,97-24,38] штаммов *K. pneumoniae* имеющих в составе два гена
149 сериновых карбапенемаз OXA-48 и KPC.

150 Изоляты *A. baumannii* в монокультуре были обнаружены в 53 пробах, что
151 составило 24,7% [95% ДИ 19,04-30,97]. Анализ ассоциаций бактерий *A.*
152 *baumannii* выявил их сочетание преимущественно с грибами рода *Candida* - 98
153 (60,9%), ассоциации с грамотрицательными бактериями встречались в 3 раза
154 чаще чем с грамположительными. В структуре ассоциантов *A. baumannii*
155 преобладала группа из двух изолятов и составила 70,8% [95% ДИ 63,13-77,71],
156 группа из трех изолятов - 20,5% [95% ДИ 14,55-27,56], реже регистрировалась
157 группа из четырех ассоциантов - 8,7% [95% ДИ 4,84-14,16] (табл. 2).
158 Установлены статистически значимые различия частоты обнаружения
159 изолятов *A. baumannii* в ассоциации с одним, двумя и более патогенами в
160 одном образце биоматериала, (непараметрический критерий Краскела-
161 Уоллиса, $p=0,0001$).

162 Анализ резистентности к антибиотикам всех изолятов *A. baumannii*, вне
163 зависимости от микробных ассоциаций, выявил их множественную
164 устойчивость. Так, к ципрофлоксацину резистентность проявляли 100%
165 исследованных штаммов, к цефепиму - 196 (91,6%), амикацину - 142 (87,6%),
166 имипенему - 134 (82,7%) и меропенему — 137 (84,6%). Зарегистрировано
167 наименьшее количество штаммов резистентных к ампициллин/сульбактаму -
168 120 (74,1%).

169 Изоляты *A. baumannii* в монокультуре проявляли резистентность в 100%
170 случаев к ципрофлоксацину, цефалоспорином IV поколения, карбапенемам
171 (имипенему и меропенему); к амикацину — 98,1%; ампициллин/сульбактаму
172 — 94,3% (таб. 3). Следует отметить, что в ассоциациях с другими
173 микроорганизмами штаммы *A. baumannii* также проявляли экстремально
174 высокие уровни резистентности к исследованным антибиотикам.

175 Анализ изолятов, выделенных из патологоанатомического материала
176 (ткани легкого), показал преобладание среди грамотрицательных бактерий *K.*
177 *pneumoniae* - 741 (52,5%), а также наличие *A. baumannii* - 368 (26,1%), *E. coli* -
178 130 (9,2%), *Proteus mirabilis* - 70 (5,0%). В структуре грамположительных

179 кокков чаще были идентифицированы *E. faecium* - 313 (22,2%) и *S. aureus* - 80
 180 (5,7%).

181 Из образцов ткани легкого были выделены 344 изолята *K. pneumoniae* в
 182 монокультуре, что составило 24,4% от числа всех исследованных проб.
 183 Ассоциации *K. pneumoniae* с грамотрицательными и грамположительными
 184 бактериями определены практически в равных долях. Почти в 90% случаев
 185 (352) *K. pneumoniae* находились в ассоциации из двух патогенов. Установлены
 186 статистически значимые различия частоты обнаружения штаммов *K.*
 187 *pneumoniae* в ассоциации с одним, двумя и более изолятами в одном образце
 188 биоматериала (непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,0001$).

189 Все изоляты *K. pneumoniae*, выделенные из образцов
 190 патологоанатомического материала, отмечались высоким уровнем
 191 резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов:
 192 ципрофлоксацину - 662 (89,3%), к амикацину - 461 (62,2%), цефтазидиму - 649
 193 (87,7%), цефотаксиму — 679 (91,6%), имипенему — 572 — 77,2%, меропенему
 194 - 570 (76,9%).

195 Изоляты *K. pneumoniae* в монокультуре проявляли высокий уровень
 196 устойчивости к амоксициллин/клавулановой кислоте (92,4%),
 197 ципрофлоксацину (86,9%), цефтазидиму (88,4%), цефотаксиму (88,4%),
 198 амикацину (60,8%), имипенему (74,1%) и меропенему (73,2%). Выявлен
 199 статистически значимый более высокий уровень резистентности штаммов *K.*
 200 *pneumoniae*, находящихся в ассоциациях с *A. baumannii*: к цефотаксиму
 201 ($p=0,007$), цефтазидиму ($p=0,022$), имипенему ($p=0,009$) и меропенему
 202 ($p=0,011$) в сравнении с резистентностью изолятов *K. pneumoniae* в
 203 монокультуре. Также значительно выше показатели резистентности к
 204 ципрофлоксацину изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *E. coli* ($p=0,024$).
 205 Штаммы *K. pneumoniae*, находящиеся в ассоциациях с *Enterococcus* spp.,
 206 проявляли более высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину
 207 ($p=0,014$), цефтазидиму ($p=0,012$) и цефотаксиму ($p=0,012$) в сравнении с их
 208 резистентностью в монокультуре.

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

217 Из патологоанатомического материала выделены 148 (40,2%) штаммов
 218 *A. baumannii* в монокультуре. В структуре ассоциаций: 186 (84,5%) изолятов *A.*
 219 *baumannii* находились в группе из двух патогенов; 32 (14,5%) штамма в группе
 220 из трех и 2 штамма в ассоциации из четырех. Установлены статистически
 221 значимые различия частоты обнаружения изолятов *A. baumannii* в ассоциации
 222 с одним, двумя и более патогенами в одном образце биоматериала
 223 (непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,0001$). Ассоциации
 224 изолятов *A. baumannii* с грамотрицательными бактериями регистрировались в
 225 2 раза чаще, чем в сочетании с грамположительными кокками.

226 Бактерии *A. baumannii*, выделенные из ткани легкого, вне зависимости
 227 от микробных ассоциаций проявляли высокий уровень резистентности к
 228 основным группам антимикробных препаратов более чем в 97,0% случаев,
 229 исключение составляет ампициллин/сульбактам, резистентность к которому
 230 проявляли 76,1% исследованных штаммов. Статистически значимо более
 231 низкий уровень резистентности к ампициллин/сульбактаму определен у
 232 изолятов *A. baumannii*, находящихся в ассоциации с *Enterococcus* spp. (χ^2
 233 $=4,056$, $p=0,044$) в сравнении с устойчивостью штаммов *A. baumannii* в
 234 монокультуре. Статистически значимых различий резистентности к
 235 антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii* в монокультуре и в
 236 ассоциациях с *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* не выявлено.

237 Установлено, что резистентные к антимикробным препаратам
 238 штаммы *A. baumannii* достоверно чаще изолировались из

239 патологоанатомического материала, чем из мокроты: ципрофлоксацин
240 ($p=0,006$), амикацин ($p=0,00001$), цефепим ($p=0,014$), имипенем ($p=0,002$),
241 меропенем ($p=0,010$), исключение составил ампициллин/сульбактам ($p=0,847$).
242 Доли резистентных штаммов *A. baumannii* представлены на рис. 3.

243 4 Обсуждение

244 Среди пациентов, инфицированных респираторными вирусами, случаи
245 вторичной коинфекции или вторичной бактериальной пневмонии составляют
246 11 – 35%. В период пандемии COVID-19 возбудителями коинфекций чаще
247 регистрировались грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии - *A.*
248 *baumannii* и *K. pneumoniae* [7, 8, 12], что сопоставимо с результатами нашего
249 исследования. По данным Левченко К.В. [5], двух-трехкомпонентные
250 бактериальные ассоциации в мокроте пациентов были обнаружены в 52%
251 случаев. Настоящее исследование показало, что ведущие грамотрицательные
252 патогены - *K. pneumoniae* и *A. baumannii* более, чем в 90% случаев находились
253 в двух-трехкомпонентных микст-колонизациях.

254 Ряд авторов [5, 18] утверждают, что штаммы *K. pneumoniae*,
255 изолированные из мокроты пациентов с диагнозом пневмония на фоне
256 COVID-19 в 47,5% - 50% проявляли резистентность к цефтазидиму, при этом
257 резистентных к амикацину штаммов не было выявлено. Однако
258 проанализированные нами изоляты проявляли резистентность к цефтазидиму
259 в 87,7%, к амикацину в 62,3% случаев. При этом доля резистентных ко всем
260 исследованным антибиотикам изолятов *K. pneumoniae* в ассоциации с *A.*
261 *baumannii* статистически значимо выше, чем в монокультуре или в
262 ассоциациях с другими микробными патогенами. Выявлено, что штаммы *K.*
263 *pneumoniae* в ассоциации с грибами рода *Candida* проявляли статистически
264 значимо низкий уровень резистентности к цефтазидиму, цефепиму,
265 амикацину и ампициллин/сульбактаму. Высокий уровень устойчивости к
266 цефалоспорином и пенициллинам подтверждается наличием генов
267 резистентности бета-лактамаз класса А. Также обнаружены изоляты *K.*
268 *pneumoniae*, обладающие способностью к копродукции ферментов двух

269 сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, при этом 60% из них, находились в
270 ассоциациях с другими микроорганизмами. Данное сочетание сериновых
271 карбопенемаз в геноме одного штамма считается редким явлением, и до
272 пандемии COVID-19 не регистрировалось в России [9].

273 Известно, что *A. baumannii* обладает устойчивостью к таким
274 антимикробным препаратам, как аминопенициллины, цефалоспорины,
275 хлорамфеникол, а также аминогликозиды, фторхинолоны и тетрациклины
276 широкого спектра действия [4, 25, 27]. Результаты настоящего исследования
277 так же показали, что изоляты *A. baumannii* проявляли высокий уровень
278 множественной резистентности к основным группам антимикробных
279 препаратов вне зависимости от вида и количества ассоциантов в образцах
280 биоматериала.

281 В литературных источниках [22] указывается, что при исследовании
282 патологоанатомических материалов (тканей легкого, умерших в период
283 пандемии) выявлены признаки микробной коинфекции. Установлено, что 95%
284 летальных исходов являлись следствием бактериальной пневмонии, а не
285 первичной вирусной. Аналогичными исследованиями показано, что у 32 %
286 пациентов были потенциальные бактериальные суперинфекции легких [13,
287 28]. Нами выявлено, что не менее, чем в 52,5% образцов биоматериала
288 изолировались грамотрицательные бактерии, грамположительные выявлены в
289 22,2%. Исследование показало сходство видовой структуры патогенов,
290 изолированных из мокроты и ткани легкого. В патологоанатомическом
291 материале зарегистрировано количественное преобладание бактерий *K.*
292 *pneumoniae* и *A. baumannii* (в 3 раза). При этом уровень резистентности к
293 антибиотикам данных патогенов, выделенных из ткани легкого статистически
294 значимо выше, чем у изолятов, выделенных из отделяемого нижних
295 дыхательных путей, что свидетельствует об их этиологической роли в
296 развитии тяжелого течения пневмонии, приводящего к летальному исходу.

297 Таким образом, обнаружение бактериальных ассоциаций *K. pneumoniae*
298 с *A. baumannii* или штаммов *A. baumannii*, обладающих множественной

299 резистентностью, в одном образце биоматериала пациентов является
300 прогностически неблагоприятным для течения пневмонии и требует
301 коррекции антибиотикотерапии.

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

305 **Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном
306 информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен
307 Этическим комитетом ФБУН «Тюменский научно-исследовательский
308 институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора №1 от
309 15.03.2023 г.

310 **Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего
311 финансирования при проведении исследования.

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

ТАБЛИЦЫ

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	<i>n</i>	%	95% ДИ / 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

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	<i>n</i>	%	95% ДИ / 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> (моно) (mono)	<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.)
	<i>n</i> = 53 / %	<i>n</i> = 30 / %	<i>n</i> = 13 / %	<i>n</i> = 8 / %	<i>n</i> = 8 / %	<i>n</i> = 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.

РИСУНКИ

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.*

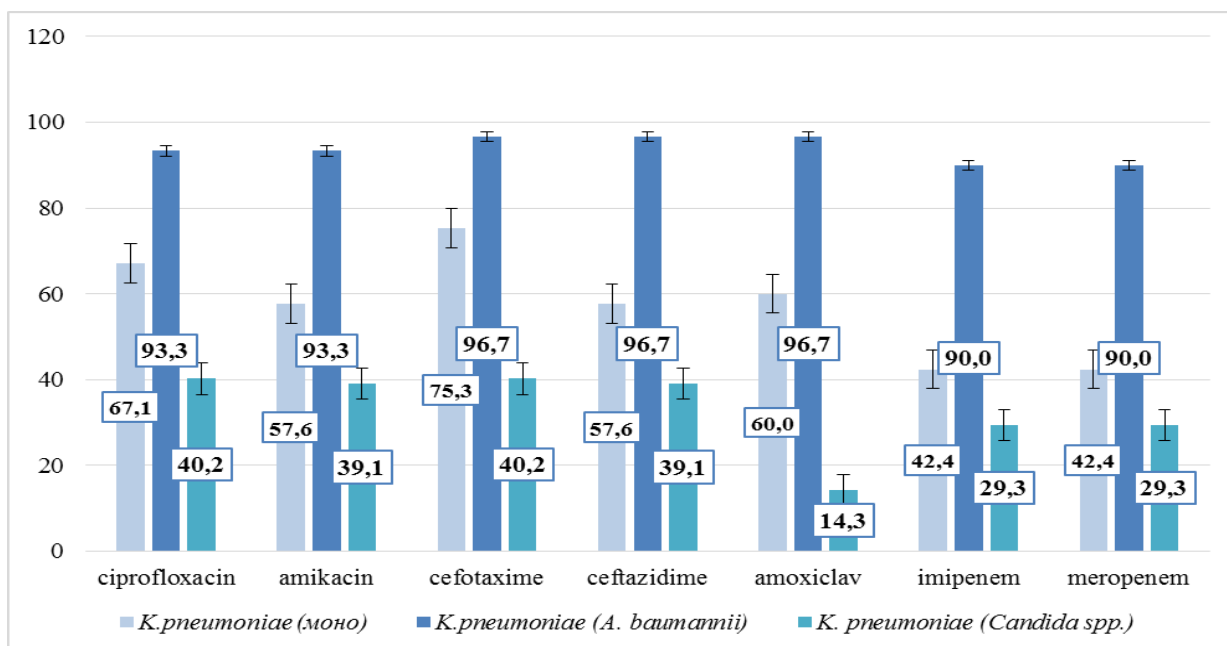


Рисунок 2. Сравнительная характеристика уровня резистентности штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого (%).

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

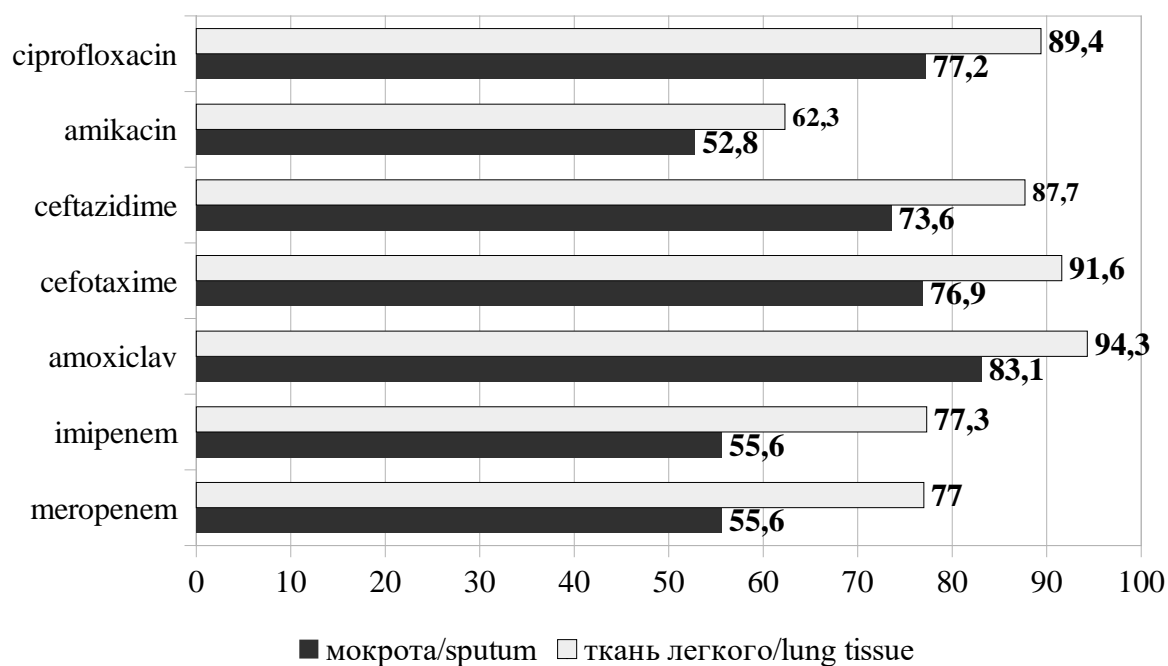
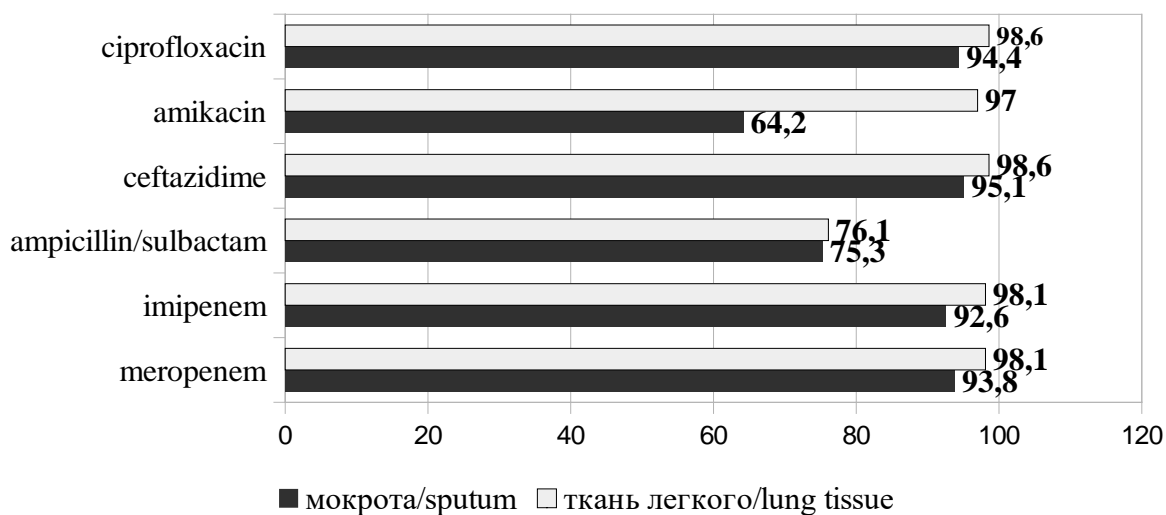


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровня резистентности штаммов *A. baumannii*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого (%).

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



Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Колотова Ольга Николаевна, младший научный сотрудник бактериологической лаборатории ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Тюмень, Россия.

адрес: 625026. Город Тюмень, улица Республики 147.

телефон:(3452)28-99-94, 7(904)461-24-65;

ORCID: 0000-0002-0798-5549;

e-mail: Vakarinaaa@tniikip.rospotrebnadzor.ru

Kolotova Olga Nikolaevna, junior researcher bacteriological laboratory. Tyumen Region Infection Pathology Research Institute. Tyumen, Russia.

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute. Tyumen, Russia.

address: 625026. City of Tyumen, Republic street 147;

telephone: 8(3452)28-99-94 / 7(904)461-24-65;

ORCID: 0000-0002-0798-5549;

e-mail: Vakarinaaa@tniikip.rospotrebnadzor.ru

Блок 2. Информация об авторах

Катаева Любовь Владимировна – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий бактериологической лаборатории ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, Тюмень, Россия;

ORCID: 0000-0001-9966-8454

Kataeva Lyubov Vladimirovna – doctor of medical sciences, chief researcher, head of the bacteriological laboratory;

ORCID: 0000-0001-9966-8454

Вакарина Арина Александровна - старший научный сотрудник бактериологической лаборатории;

ORCID: 0000-0002-3112-4722

Vakarina Arina Alexandrovna - senior researcher of the bacteriological laboratory;

ORCID: 0000-0002-3112-4722

Степанова Татьяна Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, Тюмень, Россия;

ORCID: [0000-0002-6289-6274](https://orcid.org/0000-0002-6289-6274)

Stepanova Tatyana Fedorovna - doctor of medical sciences, professor, director;

ORCID: [0000-0002-6289-6274](https://orcid.org/0000-0002-6289-6274)

Степанова Ксения Борисовна - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник;

ORCID: 0000-0002-5420-0919

Stepanova Ksenia Borisovna - candidate of medical sciences, leading researcher;

ORCID: 0000-0002-5420-0919

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МИКРОБНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ПНЕВМОНИЙ
MICROBIAL CAUSES OF PNEUMONIA

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

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

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 12, количество таблиц – 3, количество рисунков – 3.

23.11.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник РУДН. 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. <i>RUDN Journal of Medicine</i> , 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., Мишнеv 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. <i>Sudebnaya meditsina</i> , 2020, vol. 6, no. 4, pp. 10–23. (in Russ.)	doi: https://doi.org/10.19048/fm340

3	Землянюк 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. Mekhanizmy mnozhestvennoy ustoychivosti bakteriy k antibiotikam. <i>Ekologicheskaya genetika</i> , 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 <i>Acinetobacter baumannii</i> // Acta Naturae. 2020. Т. 12, №3. С. 34-45.	<u>Kisil O.V., Efimenko T.A., Gabrielyan N.I., Efremenkova O.V. Development of antimicrobial therapy methods to overcome the antibiotic resistance of <i>Acinetobacter baumannii</i>. Acta Naturae, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 34-45. (in Russ.)</u>	doi: https://doi.org/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	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. <i>Health and</i>	doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-04

	возбудителей // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 27–34.	<i>Ecology Issues</i> , 2023, vol. 20, no. 2, pp. 27–34. (in Russ.)	
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. 2, № 24. 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. <i>Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy</i> , 2022, vol. 2, no. 24, 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	Ortenberg E.A. Almost two years with COVID-19: some aspects of antibiotic use. <i>Clinical Microbiology and Antimicrobial</i>	doi: 10.36488/cmac.2021.3.248-253

	микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. № 3. С. 246-251.	<i>Chemotherapy, 2021, vol. no. 3, pp. 246-251. (in Russ.)</i>	
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. 3, № 23. 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. <i>Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2021, vol. 3, no. 23, pp. 293-303. (in Russ.)</i>	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.	<u>Tapalsky 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. Antibiotikorezistentnost</u>	doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22

	<p>Антибиотикорезистентность <i>Klebsiella pneumoniae</i> на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 15-22.</p>	<p><u><i>Klebsiella pneumoniae</i> na fone pandemii COVID-19: opyt mnogoprofil'nogo stacionara. Infekcionne bolezni: novosti, mnenija, obuchenie, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 15-22. (in Russ.)</u></p>	
10	<p>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 <i>Acinetobacter baumannii</i> infection. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>, 2022, vol. 66, no. 3, e01975-21.</p>	-	doi: 10.1128/AAC.01975-21
11	<p>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</p>	-	doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

	of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <i>Lancet</i> , 2020, no. 395, pp. 507-513.		
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. <i>Appl. Microbiol. Biotechnol.</i> , 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. <i>Open Forum Infect Dis</i> , 2021, Feb 4;8(3):ofab065.	-	doi: 10.1093/ofid/ofab065. PMID: 33732753; PMCID: PMC7928570.
14	Cohen R., Babushkin F., Finn T., Geller K., Alexander H., Datnow C., Uda M., Shapiro M., Paikin S., Lellouche J. High rates of	-	doi: 10.3390/microorganisms9122483

	bacterial pulmonary co-infections and superinfections identified by multiplex PCR among critically ill COVID-19 patients. <i>Microorganisms</i> . 2021, vol. 9, no. 12, pp. 2483.		
15	Hasani A., Soltani E., Ahangarzadeh Rezaee M., Pirzadeh T., Ahangar Oskouee M., Hasani A., Gholizadeh P., Oskouie A.N., Binesh E. Serotyping of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and its relation with capsule-associated virulence genes, antimicrobial resistance pattern, and clinical infections: a descriptive study in medical practice. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 2020, no. 13, pp. 1971—1980.	-	doi: 10.2147/IDR.S243984
16	Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore LSP. Bacterial and fungal	-	doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025

	coinfection among hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary care setting. <i>Clin. Microbiol. Infect.</i> , 2020, vol. 26, no. 10, pp. 1395–1399.		
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? <i>J. Microbiol Immunol Infect.</i> , 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. <i>Maedica (Bucur)</i> , 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	-	doi: 10.1128/AAC.01908-13

	resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States, 1999 to 2012. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 2014, vol. 3, no. 58, pp. 1404-1409.		
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. <i>IUBMB Life</i> , 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	-	doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.371

	<i>Acinetobacter baumannii</i> nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. <i>Int J Infect Dis.</i> , 2019, no. 79, pp. 179-184.		
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. <i>Curr Microbiol</i> , 2022, vol. 79, no. 5, pp. 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. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2020, vol. 71, no. 9, pp. 2459–2468.	-	doi: 10.1093/cid/ciaa530

24	Santella B., Serretiello 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. <i>Antibiotics</i> , 2021, no. 10, pp. 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. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 2022, no. 22, pp. 66.	-	doi: https://doi.org/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. <i>Nat Rev Dis Primers</i> , 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 <i>Acinetobacter baumannii</i> among neonates. <i>Am. J. Infect. Control</i> , 2018, vol. 46, no. 2, pp. 154-158.	-	doi: https://doi.org/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. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> , 2022, vol. 55, no. 6, pp. 985-992.	-	doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.006. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36243668; PMCID: PMC9536868.