

## МИКРОФЛОРА МОКРОТЫ И АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции актуализирует потребность проведения бактериологических исследований клинического материала, полученного из респираторного тракта пациентов с COVID-19. Проанализировано 230 образцов мокроты и 260 образцов аутопсийного материала лёгких от пациентов с COVID-19. Выделено 946 штаммов микроорганизмов, видовая идентификация которых проводилась с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker®). По результатам бактериологических посевов мокроты выявлено преобладание грамположительных микроорганизмов, составивших 50,5% (222 штамма) от общего числа выделенных патогенов. Доминирующими в данной группе оказались представители нормальной микрофлоры слизистых оболочек человека из родов Streptococcus, Rothia, Lactobacillus (всего 109 штаммов), что может являться следствием неправильного сбора мокроты, обусловленного загрязнением материала большим количеством слюны и носоглоточного отделяемого. «Классические» грамположительные возбудители пневмоний выявлялись значительно реже: S. aureus в 5 случаях, S. pneumoniae у 6 пациентов. Микроорганизмы из порядка Enterobacterales представлены 42 штаммами, среди которых лидировали K. pneumoniae (27 штаммов). В группе неферментирующих грамотрицательных бактерий преобладал A. baumannii (29 штаммов), в 2 случаях идентифицирована P. aeruginosa. По результатам микробиологического исследования аутопсийного материала (лёгкие) больных COVID-19 были выявлены значительные отличия видового и количественного состава микрофлоры, по сравнению с мокротой. В группе грамположительных бактерий идентифицировано 15 штаммов представителей нормальной микрофлоры слизистых оболочек, среди грамотрицательных бактерий доминировали клинически значимые виды: K. pneumoniae (102 штаммов), A. baumannii (75 штаммов), P. aeruginosa (11 штаммов). Микробиологический мониторинг необходим для коррекции антибактериальной терапии и предотвращения осложнений в виде развития вторичной бактериальной инфекции. В случае летального исхода результаты микробиологического анализа аутопсийного материала могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для установления причины смерти пациента.*

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирусная инфекция; бактериальные осложнения; микрофлора; пневмония.

**Для цитирования:** Максимова Е.А., Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Золотов М.О. Микрофлора мокроты и аутопсийного материала пациентов с COVID-19. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (6): 380-384. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>

**Для корреспонденции:** Козлов Андрей Владимирович, ст. преподаватель каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: [kozlov.biochemistry@yandex.ru](mailto:kozlov.biochemistry@yandex.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2022

Принята к печати 25.04.2022

Опубликовано 20.06.2022

Maksimova E.A., Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Zolotov M.O.

MICROFLORA OF SPUTUM AND AUTOPSY MATERIAL OF PATIENTS WITH COVID-19

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

*The rapid spread of a new coronavirus infection in the country actualizes the conduct of bacteriological studies of clinical material obtained from the respiratory tract of patients with COVID-19. During the experiments, 230 sputum samples and 260 autopsy lung samples from patients with COVID-19 were analyzed. 946 high-risk strains were isolated and identified by MALDI-ToF mass spectrometry on a Microflex LT instrument (Bruker®). According to the results of bacteriological cultures of sputum, a predominance of gram-positive ones was revealed, amounting to 50.5% (222 strains) of the total number of isolated pathogens. However, falling into this group is manifested by natural representatives of the microflora of the human mucous membranes from the genera Streptococcus, Rothia and Lactobacillus (109 strains in total), which can be manifested by the detection of improper sputum collection, causing contamination by the substance of intense salivation and nasopharyngeal discharge. In turn, the "classic" gram-positive causative agents of pneumonia were detected much less frequently: S. aureus in 5 cases, S. pneumoniae in 6 patients. The causative agents in the order Enterobacterales are represented by 42 strains, among which the most likely species are K. pneumoniae (27 strains). In the group of non-fermenting gram-negative bacteria, A. baumannii (29 strains) prevailed, and P. aeruginosa was also identified in 2 cases. When analyzing the results of a microbiological study of autopsy material (lungs) of patients with COVID-19, significant differences in the qualitative and quantitative composition of the microflora were revealed, compared with sputum. In the group of gram-positive bacteria, 15 strains of the natural microflora of the mucous membranes were identified, while sensitive species dominated among gram-negative pathogens: K. pneumoniae (102 strains), A. baumannii (75 strains), P. aeruginosa (11 strains). Regular microbiological monitoring is essential for antibiotic therapy and prevention of secondary bacterial infection. In the event of a fatal outcome, the results of microbiological analysis of autopsy material can determine the cause of death of the patient.*

**Key words:** COVID-19; coronavirus infection; bacterial complications; microflora; pneumonia.

**For citation:** Maksimova E.A., Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Zolotov M.O. Microflora of sputum and autopsy material of patients with COVID-19. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 380-384 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>

**For correspondence:** Kozlov Andrey Vladimirovich, senior lecturer of the chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: [kozlov.biochemistry@yandex.ru](mailto:kozlov.biochemistry@yandex.ru)

**Information about authors:**

Maksimova E.A., <https://orcid.org/0000-0003-1777-8620>;  
Kozlov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9384-6854>;  
Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;

Zhestkov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;  
Gusyaykova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>;  
Zolotov M.O., <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>.

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 14.04.2022

Accepted 25.04.2022

Published 20.06.2022

**Введение.** Вторичная бактериальная инфекция является частым осложнением заболеваний вирусной этиологии и может стать причиной летального исхода. Присоединение бактериальной микрофлоры принято считать редким осложнением течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), но количество случаев выявления пневмоний бактериальной этиологии у пациентов с COVID-19 постоянно растёт [1, 2]. Видовое разнообразие выделяемых при этом микроорганизмов, их значение в развитии осложнений и влияние на исход COVID-19 остаются недостаточно изученными. На территории Российской Федерации антибактериальная терапия пациентам с COVID-19 назначается эмпирически, согласно временным методическим рекомендациям. Одним из критериев для обоснования антибактериальной терапии является выявление лабораторных признаков инфекций бактериального генеза (лейкоцитоз, появление гнойной мокроты, повышение уровня прокальцитонина в крови), но без обязательного микробиологического обследования, что исключает этиологическую расшифровку вторичных инфекций бактериальной этиологии и может являться одним из факторов развития их антибиотикорезистентности<sup>1</sup>.

Перемещение пациентов между отделениями одного стационара, а также между различными лечебно-профилактическими учреждениями, циркуляция внутрибольничных штаммов, нерациональная антибиотикотерапия, коморбидные состояния больных – это лишь часть факторов, определяющих формирование особого микробиологического пейзажа в стационарах и отделениях, перепрофилированных под лечение новой коронавирусной инфекции. Спектр возбудителей пневмоний у пациентов с COVID-19 разнообразен [3, 4]. Преимущественно из мокроты выделяют «классические» бактериальные возбудители инфекций респираторного тракта – *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [5, 6]. Часто отмечают развитие пневмоний, вызванное представителями порядка *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae*) и ферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), такими как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Среди прочих регулярно выделяемых микроорганизмов описаны *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Enterococcus faecium*. Растёт частота встречаемости осложнений в виде инвазивных микозов, вызванных различными видами грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. krusei*) и микромицет родов *Aspergillus* и *Mucor* [7-10]. В значительном числе случаев причиной ухудшения состояния и смертности пациентов при COVID-19 является присоединение вторичной микрофлоры с развитием различных осложнений бактериальной этиологии, в частности пневмонии.

Цель исследования: проанализировать видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из мокроты и аутопсийного материала у больных COVID-19, сравнить результаты прижизненного микробиологического исследования мокроты и аутопсийного материала лёгких у лиц с новой коронавирусной инфекцией.

**Материал и методы.** В период с апреля 2020 г. по апрель 2021 г. в ходе бактериологического исследования на

базе микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории Клиник Самарского ГМУ проанализировано 230 образцов мокроты от пациентов, находящихся на стационарном лечении, 260 образцов аутопсийного материала лёгких. Исследуемый материал поступал от пациентов с диагнозом по международной классификации болезней 10 пересмотра – U07.1 (коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован) и U07.2 (коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован). Постановка диагноза проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), в ходе которого проводилась детекция РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки, по клинико-эпидемиологическим и рентгенологическим критериям. Госпитализированные пациенты имели различную степень тяжести заболевания от среднетяжёлой до крайне тяжёлой с дыхательной недостаточностью.

Взятие материала с дальнейшей транспортировкой в бактериологическую лабораторию проводилось в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005 г.). После стандартной пробоподготовки исследуемые пробы засеивали на плотные питательные среды: универсальную хромогенную среду (Bio-Rad, США), 5% кровяной агар (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия), агар Сабуро (HiMedia, Индия). В течение 48 ч проводилось культивирование с соблюдением аэробных условий при температуре 37° С, чашки с шоколадным агаром инкубировали в микроаэрофильных условиях с использованием CO<sub>2</sub>-инкубатора. Идентификация выросших микроорганизмов осуществлялась с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

**Результаты.** Выделено и идентифицировано 946 штаммов микроорганизмов, из них 440 выявлено при исследовании мокроты и 506 в аутопсийном материале. В 24 образцах мокроты и в 8 образцах аутопсийного материала роста микрофлоры не выявлено.

Анализируя видовое разнообразие микрофлоры, выделенной из мокроты, принято решение разделить микроорганизмы на группы: грамположительные бактерии (222 штаммов, 50,5% от общего числа выявленных в мокроте патогенов); 42 штамма микроорганизмов порядка *Enterobacterales* (9,6%); 41 штамм НГОБ (9,3%); 8 штаммов прочих грамотрицательных бактерии (1,8%); 127 штаммов грибов (28,8%). Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из мокроты от пациентов с COVID-19, представлено на рис. 1.

Среди грамположительных микроорганизмов преобладали представители рода *Streptococcus*, выделенные в количестве 97 штаммов, что составило 43,7% от всей доли грамположительных бактерий. Преимущественно идентифицированы виды, относящиеся к нормальной микрофлоре слизистых оболочек: *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus salivarius*. Из клинически значимых микроорганизмов выявлен только *S. pneumoniae*, идентифицированный в 6 случаях, что составило 6,2% от числа стрептококков и 1,4% от общего числа выделенных из мокроты микроорганизмов.

Стафилококки выявлены в количестве 65 штаммов (29,3% от общего числа грамположительных микроорганиз-

<sup>1</sup>Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 14 (27.12.2021 г.).

мов). Большинство *Staphylococcus* spp. (92,3%) представлено коагулазонегативными видами: *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*. *S. aureus* выделен в 5 случаях (7,7% от общего количества стафилококков).

Род *Enterococcus* представлен 42 штаммами, что составило 18,9% от всех грамположительных микроорганизмов. На сегодняшний день недостаточно информации о значении данных микроорганизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса в лёгких [11].

Среди грамположительных микроорганизмов выделены представители нормальной микрофлоры: 15 штаммов *Rothia* spp., 3 штамма *Lactobacillus* spp., которые в совокупности составили долю в 8,1% в группе.

Среди возбудителей из порядка *Enterobacterales* доминирующим родом оказался *Klebsiella* spp., выявленный в количестве 30 штаммов, что составило 71,4% от общего числа энтеробактерий. Приоритетный патоген *Klebsiella pneumoniae* идентифицирован в количестве 27 штаммов. Виды *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella variicola* представлены 2 и 1 штаммами соответственно.

Прочие представители порядка *Enterobacterales* представлены 10 штаммами *Escherichia coli* и 2 штаммами рода *Enterobacter*, что в совокупности составило долю 28,6% в своей группе.

Анализируя группу НГОБ, выявлено, что на первом месте по частоте встречаемости определялся род *Acinetobacter*, представленный 30 штаммами, 29 из которых идентифицированы как *Acinetobacter baumannii* – клинически и эпидемиологически значимый вид. 1 штамм идентифицирован как *Acinetobacter pittii*. Другие микроорганизмы из группы НГОБ были представлены 2 штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, 7 штаммами *Pseudomonas putida*, единичными штаммами *Pseudomonas fluorescens* и *Pseudomonas gessardii*.

К прочим грамотрицательным бактериям отнесены представители нормальной микрофлоры рода *Neisseria*: 6 штаммов *Neisseria subflava* и 2 штамма *Neisseria flavescens*.

Большую часть идентифицированных грибов составили *Candida* spp. – выделено 124 штамма, (97,6% в группе). Видовой спектр представлен *C. albicans* (112 штаммов), *C. lusitaniae* (6 штаммов), *C. kefyr* (4 штаммов), *C. tropicalis* (2 штаммов). Представитель другого рода грибов – *Magnusiomyces capitatus* выделен в 3 случаях (2,4% в группе грибов).

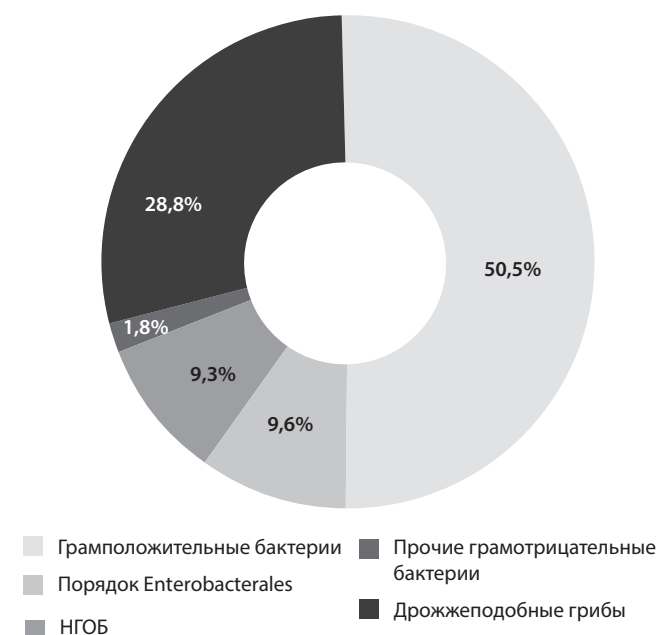


Рис. 1. Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с COVID-19 (в %).

По аналогии с исследованием мокроты микроорганизмы, выделенные из аутопсийного материала (лёгкие) были разделены на группы: 174 штамма грамположительных бактерий (34,4% от общего числа выделенных из аутопсийного материала микроорганизмов); 132 штамма представителей порядка *Enterobacterales* (26,1%); 120 штаммов НГОБ (23,7%); 80 штаммов грибов (15,8%). Видовой спектр микроорганизмов, выделенных из аутопсийного материала от пациентов с COVID-19, представлен на рис. 2.

Среди грамположительных бактерий доминирующими оказались микроорганизмы из *Enterococcus* spp., выделенные в количестве 149 штаммов, что составило долю в 85,6% в группе. Преобладающим видом *Enterococcus faecalis*, идентифицированным в 142 случаях (81,6% от общего числа грамположительных бактерий), 7 штаммов – *Enterococcus faecium*. Среди прочих грамположительных микроорганизмов выделены 9 штаммов *S. haemolyticus*, 1 штамм *S. pneumoniae*. Выделено незначительное количество представителей нормальной орофарингеальной микрофлоры, по сравнению с результатом исследования мокроты: 11 штаммов рода *Streptococcus* и 4 штамма из *Rothia* spp.

В группе патогенов порядка *Enterobacterales*, выделенных из аутопсийного материала наибольшее количество составил род *Klebsiella*: идентифицировано 105 штаммов, 102 из которых являлись клинически значимым видом *K. pneumoniae* (77,3% от всех выделенных представителей порядка *Enterobacterales*). 3 штамма относились к виду *Klebsiella variicola*. Среди прочих родов микроорганизмов в данной группе выявлены *Enterobacter* spp.: 14 штаммов *E. cloacae*, по 2 штамма *E. aerogenes* и *E. kobei*. В группе *Enterobacterales* идентифицировано 3 штамма *E. coli*, по 1 штамму: *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Leclercia adcarboxylata*, *Raoultella ornithinolytica*.

Среди НГОБ преобладал род *Acinetobacter* – 84 штамма (70% от общего числа НГОБ). Наиболее часто обнаруживался *A. baumannii* – 75 штаммов, имеющий важное клиническое и эпидемиологическое значение. 9 штаммов рода *Acinetobacter* идентифицированы как *A. ursingii*, *A. lwoffii*, *A. townnerii*, *A. johnsonii*.

Следующим по частоте встречаемости среди НГОБ оказался род *Pseudomonas*, представленный 28 штаммами, среди которых *P. aeruginosa* была выделена в 11 случаях (9,2% от общего числа НГОБ). Выделены другие *Pseudomonas* spp.: *P. putida* (11 штаммов), *P. fulva* (6 штаммов).

В числе прочих НГОБ идентифицированы 5 штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*, по 1 штамму *Delftia acidovorans*, *Paracoccus yeei*, *Chryseobacterium indologenes*.

Среди грибов выявлены только представители рода *Candida* в количестве 80 штаммов. Преобладал вид *C. albicans*, выделенный в количестве 69 штаммов (86,2% грибов). *C. kefyr* выявлена в количестве 5 штаммов, идентифицировано по 2 штамма *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*.

**Обсуждение.** Выявлено достоверное различие при сравнении микрофлоры, выделенной из мокроты и аутопсийного материала от пациентов с COVID-19 ( $p < 0,005$ ) (см. таблицу).

При анализе видового разнообразия выделенных микроорганизмов обращает на себя внимание выявление большого количества представителей нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей и полости рта в мокроте, что на наш взгляд, связано с нарушением правил преаналитического этапа микробиологического исследования. Для больных новой коронавирусной инфекцией характерен редкий, малопродуктивный кашель с вязкой мокротой, что вызывает большие трудности у медперсонала и пациентов при сборе материала. Развитие гипоксии и вследствие этого необходимость постоянной кислородной поддержки через лицевую маску или посредством неинвазивной вентиляции лёгких затрудняют проведение гибкой бронхоскопии, при которой возможно выполнение брон-



хоальвеолярного лаважа и его микробиологическое исследование [12].

В бактериологической службе перед микробиологическим исследованием мокроты рекомендуется проводить оценку поступившего материала в соответствии с руководством по лабораторным методам диагностики по следующей схеме: мазок мокроты, предварительно окрашенный по Граму, анализируют методом микроскопии под малым увеличением микроскопа. Признаками качественно собранной мокроты являются преобладание в ней лейкоцитов над эпителиальными клетками, присутствие бактерий одного вида внутри лейкоцитов либо вокруг них [13]. В условиях работы с биоматериалом от пациентов с COVID-19, в лабораториях отсутствует возможность проведения микроскопии всех образцов поступившей мокроты, в связи с чем, необходим альтернативный способ оценки качества преаналитического этапа.

Следствием сложности в оценке качества поступившего материала является проведение бактериологических исследований биологического материала, собранного с нарушением преаналитического этапа. Данный факт является определяющим этиологическую диагностику и не позволяет вовремя выявить возникновение осложнений бактериального генеза и скорректировать антибактериальную терапию. При оценке результатов микробиологических исследований появляется значительное расхождение в спектре микрофлоры, когда при исследовании мокроты доминирующими являются представители нормальной орофарингеальной микробиоты, а при исследовании аутопсийного материала, клинически и эпидемиологически значимые штаммы, с приобретенными механизмами резистентности к целым группам противомикробных препаратов.

Различия в спектре микрофлоры могут быть обусловлены степенью тяжести заболевания. Дыхательные пути пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на искусственной вентиляции лёгких, быстро колонизируются как индигенной микрофлорой слизистых оболочек верхних дыхательных путей, так и микрофлорой окружающей среды ОРИТ. Более частое статистически значимое обнаружение таких микроорганизмов, как *K. pneumoniae* и *A. baumannii* в аутопсийном материале, может быть связано с внутрибольничным инфицированием в ОРИТ [6, 14-18].

Приоритетными патогенами пневмонии у больных COVID-19 являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, грибы рода *Candida*, что, в целом, сопоставимо с полученными нами результатами [19-22]. Ряд

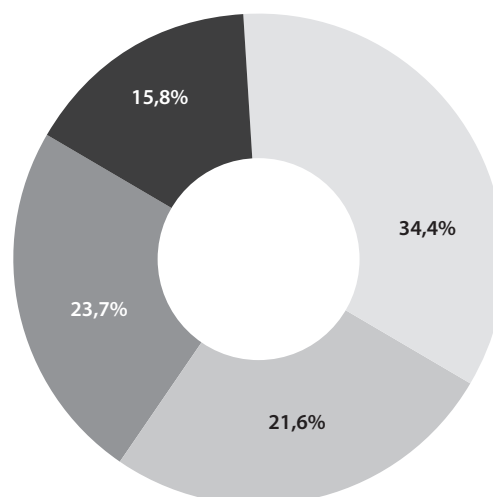


Рис. 2. Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из аутопсийного материала (лёгкие) пациентов с COVID-19 (в %).

патогенов, например, пневмококк, отмечены как приоритетные для вторичных пневмоний при вирусных инфекциях, однако в нашем исследовании данный патоген выявлен в единичных случаях [5,23-25]. Можно отметить возросшую роль грамотрицательной микрофлоры как доминирующего возбудителя вторичной инфекции у пациентов с COVID-19, что требует коррекции стартовой антибиотикотерапии в условиях ковид-госпиталей.

**Заключение.** Различия в спектре микрофлоры мокроты и аутопсийного материала лёгочной ткани подтверждают особую сложность в работе микробиологической лаборатории в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Немаловажным становится постаналитический этап микробиологических исследований и консультативная помощь врача-бактериолога, что позволяет определить клиническое значение выделенных микроорганизмов и оценить качество взятия анализируемого материала в случае выявления боль-

#### Микрофлора мокроты и аутопсийного материала (лёгких) у пациентов с COVID-19

Вид	Количество штаммов, выделенных из мокроты	Доля пациентов (%)	Количество штаммов выделенных из аутопсийного материала	Доля пациентов (%)	$\chi^2$ Пирсона	Уровень значимости
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	34	15,0	9	3,5	19,539	<0,001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	7,0	2	0,80	13,203	<0,001
<i>Streptococcus oralis</i>	35	15,0	2	0,80	36,494	<0,001
<i>Streptococcus salivarius</i>	13	10,0	1	0,40	12,201	<0,001
<i>Streptococcus vestibularis</i>	21	9,0	1	0,40	21,769	<0,001
<i>Rothia mucilaginosa</i>	15	7,0	1	0,40	14,552	<0,001
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	2,6	1	0,40	4,287	0,039
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,2	14	5,30	10,076	0,002
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	12,0	102	39,20	47,556	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	10	4,0	3	1,15	4,821	0,029
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	12,6	75	28,80	19,245	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,0	11	4,20	5,339	0,021
<i>Candida albicans</i>	69	26,5	112	49,0	25,721	<0,001
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	9,0	142	54,60	113,736	<0,001
<i>Enterococcus faecium</i>	21	9,1	7	0,80	19,072	<0,001

MICROBIOLOGY

шого количества представителей нормальной микрофлоры слизистых оболочек. Необходим микробиологический мониторинг клинического материала от пациентов в динамике для своевременного выявления возбудителей и коррекции антибактериальной терапии. В случае отсутствия бактериального патогена не рекомендуется назначение антибактериальных препаратов без клинических и диагностических признаков бактериальной пневмонии для профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-4, 7-12, 16-24  
см. REFERENCES)

5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. и др. 3-е издание, исправленное. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2.
6. Миронов А. Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000; 1: 81-4.
13. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
14. Лызикова Т.В., Нагла М.Ю., Makeev I.G. Микробиологический мониторинг как основа эффективной антибактериальной терапии госпитальной пневмонии. *Universum: медицина и фармакология*. 2021; 12(83): 5-10.
15. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 14-28.
25. Визель А.А., Абдулганиева Д.И., Федотов В.Д. Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Костина Н.Э. и др. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения. *Практическая пульмонология*. 2021; 2: 29-40.

REFERENCES

1. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020; 81(2): 266-75. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
2. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y., Li B., Hu Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of medical virology*. 2020; 92(7): 797-806. DOI: 10.1002/jmv.25783.
3. Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann. Ist Super Sanita*. 2020; 56(3): 359-64. DOI: 10.4415/ANN\_20\_03\_14.
4. Sreenath K., Batra P., Vinayaraj E.V., Bhatia R., SaiKiran K., Singh V. et al. Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiology spectrum*. 2021; 9(1): e0016321. DOI: 10.1128/Spectrum.00163-21.
5. Medical microbiology, virology and immunology: A textbook for students of medical universities. Vorobyov A.A., Bykov A.S., Boychenko M.N. et al. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2. (in Russian)
6. Mironov A.Yu., Savitskaya K.I., Vorob'ev A.A. Opportunistic pathogens in diseases of the respiratory tract in patients with the region of the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000;1: 81-4. (in Russian)
7. Sharifpour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20(1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z.
8. Koehler P., Cornely O.A., Böttiger B.W., Dusse F., Eichenauer D.A., Fuchs F. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020; 63(6): 528-34. DOI: 10.1111/myc.13096.
9. van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A., van Wijngaarden P., Verweij P.E., Bentvelsen R.G. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *American journal of respiratory*

- and critical care medicine*. 2020; 202(1): 132-5. DOI: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
10. Rawson T.M., Moore L., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020; 71(9): 2459-68. DOI:10.1093/cid/ciaa530.
11. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021; 147(4): 1226-33. e2. DOI:10.1016/j.jaci.2021.02.001.
12. Rahman S., Montero M., Rowe K., Kirton R., Kunik F. Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert review of clinical pharmacology*. 2021; 14(5): 601-21. DOI:10.1080/17512433.2021.1902303.
13. Kishkun A.A. Guidelines for laboratory diagnostic methods. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
14. Lyzikova T.V., Nagla M.Yu., Makeev I.G. Microbiological monitoring as a basis for effective antibacterial therapy of hospital pneumonia. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2021; 12(83): 5-10. (in Russian)
15. Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva E.V., Yatsukova A.V. Microbial landscape in hospital patients with a new coronavirus infection COVID-19, comparative antibiotic resistance with a "pre-covid" period: a prospective study. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2021; 28(5): 14-28. (in Russian)
16. Montrucchio G., Corcione S., Sales G., Curtioni A., De Rosa F.G., Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020; 23: 398-400. DOI:10.1016/j.jgar.2020.11.004.
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? *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020; 53(4): 505-12. DOI:10.1016/j.jmii.2020.05.013.
18. O'Toole R.F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021; 27(12): 1772-6. DOI:10.1016/j.cmi.2021.06.001.
19. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020; 26(10): 1395-9. DOI:10.1016/j.cmi.2020.06.025.
20. Chen X., Liao B., Cheng L., Peng X., Xu X., Li Y. et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied microbiology and biotechnology*. 2020; 104(18): 7777-85. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6.
21. Zhong H., Wang Y., Shi Z., Zhang L., Ren H., He W. et al. Characterization of respiratory microbial dysbiosis in hospitalized COVID-19 patients. *Cell discovery*. 2021; 7(1): 23. DOI: 10.1038/s41421-021-00257-2.
22. Westblade L.F., Simon M.S., Satlin M.J. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends in microbiology*. 2021; 29(10): 930-41. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.018.
23. Lewnard J.A., Bruxvoort K.J., Fischer H., Hong V.X., Grant L.R., Jódar L. et al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between *Streptococcus pneumoniae* and SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *The Journal of infectious diseases*. 2021; jia128. Advance online publication. DOI: 10.1093/infdis/jiab128.
24. Anton-Vazquez V., Clivillé R. *Streptococcus pneumoniae* coinfection in hospitalised patients with COVID-19. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2021; 40(6): 1353-55. DOI: 10.1007/s10096-021-04166-w.
25. Vigel' A.A., Abdulganieva D.I., Fedotov V.D. Zhestkov A.V., Khamitov R.F., Kostina N.E. Evaluation of the prognostic significance of individual indicators in patients with COVID-19 at various stages of observation. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; 2:29-40. (in Russian)