

УДК 616.98:578.834.1]-078
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-121-131>

Диагностика бактериальной инфекции у больных COVID-19: так ли все просто? (обзор литературы)

Кароли Н.А., Ребров А.П.

*Саратовский государственный медицинский университет (СГМУ) им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112*

РЕЗЮМЕ

Проблема диагностики бактериальной инфекции у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) представляет не такую простую задачу, как выглядит на первый взгляд. Имеющиеся данные свидетельствуют, что бактериальная инфекция у больных COVID-19 встречается редко и составляет менее 10%. При этом данные отдельных исследований и систематических обзоров свидетельствуют, что более 70% пациентов с НКИ получали антибактериальную терапию, преимущественно препараты широкого спектра и часто эмпирически, нередко до получения подтверждения НКИ. Таким образом, это широко распространенное эмпирическое использование антибиотиков не подтверждается данными о необходимости их применения.

В статье обсуждаются литературные данные о значимости общепринятых методов диагностики бактериальной инфекции с акцентом на лабораторное подтверждение ее наличия/отсутствия. В повседневной практике сочетание клинического течения болезни и результатов стандартных лабораторных исследований, данных методов визуализации являются ведущими в оценке вероятности бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19. Однако в условиях развития тропной к респираторной системе вирусной инфекции такой подход не всегда позволяет с достаточной степенью достоверности диагностировать бактериальную коинфекцию. Помочь в этом могут имеющиеся современные тест-системы, использование комбинации признаков или дополнительных лабораторных критериев (например, прокальцитонина), а также анализ врачом общей клинической картины заболевания с использованием знаний о группах риска пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, бактериальная инфекция, диагностика

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

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

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Диагностика бактериальной инфекции у больных COVID-19: так ли все просто? (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):121–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-121-131>.

Diagnosis of bacterial infection in patients with COVID-19: is it a simple task? (literature review)

Karoli N.A., Rebrov A.P.

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
112, Bolshaya Kazachya Str., Saratov, 410012, Russian Federation*

ABSTRACT

Diagnosing bacterial infection in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) is not an easy task. Available data suggest that bacterial infection in patients with COVID-19 is rare and occurs in less than 10% of

✉ Кароли Нина Анатольевна, nina.karoli.73@gmail.com

cases. At the same time, data of individual studies and systematic reviews indicate that more than 70% of patients with COVID-19 receive mainly empirical antimicrobial therapy with broad-spectrum antibiotics often before the diagnosis of COVID-19 has been verified. Therefore, this widespread empirical use of antibiotics is not supported by data on the need for their use.

The article discusses the literature data on the significance of commonly accepted methods for diagnosing bacterial infection, with an emphasis on laboratory presence / absence tests. In everyday practice, the likelihood of bacterial coinfection in patients with COVID-19 is assessed by clinical presentation of the disease and the results of standard laboratory tests and imaging methods. However, when viral respiratory infection develops, this approach does not always allow to diagnose bacterial coinfection with sufficient significance. This issue may be handled by available modern test systems, the use of a combination of signs or additional laboratory criteria (for example, procalcitonin), and the analysis of the overall clinical presentation by the doctor using knowledge about patient risk groups.

Keywords: COVID-19, bacterial infection, diagnosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. Diagnosis of bacterial infection in patients with COVID-19: is it a simple task? (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):121–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-121-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) 2019 (COVID-19) – инфекционное заболевание, вспышка которого произошла в конце 2019 г., быстро распространилось по всему миру, оказав значительное влияние на все сферы здравоохранения. С начала пандемии врачи сталкивались с различными проблемами, основными из которых были не всегда своевременная доступность тестов для диагностики и отсутствие общепринятых методов лечения. Это привело к тому, что эмпирические противомикробные препараты широкого спектра действия часто назначали пациентам с поражением легких в рамках новой коронавирусной инфекции (НКИ), несмотря на отсутствие доказательств бактериальной коинфекции. Эмпирические антибиотики (АБ) часто назначали тяжелобольным пациентам, когда в качестве основной причины подозревалась бактериальная инфекция. Вирусное поражение легких может предрасполагать к бактериальной суперинфекции, вызывая структурное повреждение легочной ткани и ослабление иммунитета хозяина. Во время предыдущих пандемий гриппа развитие бактериальной коинфекции и суперинфекции было связано с повышенной смертностью [1, 2]. Тяжелая инфекция COVID-19 проявлялась клиническими, рентгенологическими и лабораторными признаками, имитирующими симптомы бактериальной пневмонии, поэтому в начале пандемии эмпирическое лечение антибиотиками было обычной практикой.

В то же время имеющиеся данные свидетельствуют, что бактериальная инфекция у больных COVID-19 встречается редко и составляет менее 10% [3–8]. Частота суперинфекции, особенно у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ), увеличивается до 14%, по некоторым данным – и до 54% [4, 6, 9]. При этом отдельные исследования и систематические обзоры свидетельствуют, что более 70% пациентов с НКИ получали антибактериальную терапию, преимущественно препараты широкого спектра и часто эмпирически, нередко до подтверждения НКИ [4, 6, 10–16]. Таким образом, это широко распространенное эмпирическое использование АБ не подтверждается данными о необходимости их применения.

Учитывая высокую частоту применения АБ при НКИ (при столь низкой частоте бактериальной инфекции), естественно, остается открытым вопрос о тех критериях, на основании которых врач принимает решение о назначении АБ пациентам с COVID-19. Было проведено несколько опросов врачей, в результате которых были получены следующие результаты. При опросе 414 итальянских врачей установлено, что назначение АБ у пациентов с COVID-19 обусловлено наличием сопутствующих заболеваний (трансплантация костного мозга, наличие бронхоэктатической болезни), определенной микробной изоляцией (положительный тест на пневмококковый мочевой антиген или выделение пневмококка), повышенным уровнем прокальцитонина (более 0,5 нг/мл), рентгенологической и ультразвуковой картиной органов

грудной полости (наличие долевого уплотнения), госпитализацией в ОИТ, нахождением на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [17].

При опросе 166 врачей из 23 стран и 82 различных больниц установлено, что клиническая картина была признана наиболее важной причиной для начала антибиотикотерапии, далее следовали лабораторные маркеры воспаления и данные рентгенологического исследования. Прокальцитонин был признан наиболее важным среди лабораторных маркеров воспаления, далее указывалось количество нейтрофилов, количество лейкоцитов и С-реактивный белок (СРБ) [18].

По данным испанских коллег, из клинических симптомов с назначением АБ ассоциировались наличие лихорадки ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), кашля, одышки, артралгии, утомляемости, анорексии и желудочно-кишечных симптомов, сатурация кислорода $<90\%$, тахипноэ или тахикардия, наличие хрипов при аускультации легких [15]. Решение о начале антибиотикотерапии определялось наличием повышенных уровней маркеров классического воспаления, таких как СРБ (отношение шансов (ОШ) 2,14; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,91–2,41; $p < 0,05$), прокальцитонин (ОШ 1,73; 95%-й ДИ 1,28–2,35; $p < 0,05$) или лейкоцитоз (ОШ 1,18; 95%-й ДИ 1,01–1,38; $p < 0,05$), а также повышением уровня воспалительных маркеров, связанных с COVID-19, таких как лактатдегидрогеназа (ОШ 1,30; 95%-й ДИ 1,16–1,47; $p < 0,05$), интерлейкин-6 (ОШ 1,734; 95%-й ДИ 1,16–2,59; $p < 0,05$) или ферритин (ОШ 1,93; 95%-й ДИ 1,59–2,35; $p < 0,05$). Наличие любого вида инфильтрата при рентгенологическом исследовании также было связано с применением антибиотиков ($p < 0,05$).

Критерии необходимости проведения антибиотикотерапии поднимают и ряд руководств. Так, для выявления грибковой или бактериальной пневмонии у больных НКИ, а также для принятия решения об использовании АБ, согласно рекомендациям NICE, предлагается провести [19]:

- полный общий анализ крови;
- визуализацию грудной клетки (рентгенография, компьютерная томография или ультразвуковое исследование);
- исследование образцов дыхательных путей и крови (например, образец мокроты или аспирата трахеи, посев крови);
- исследование образцов мочи на легионеллу и пневмококковые антигены.

Согласно отечественным рекомендациям, антибактериальная терапия должна назначаться только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокаль-

цитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%) [20].

Следовательно, крайне важно провести сравнительные исследования для выявления тех пациентов с COVID-19, которые являются кандидатами на эмпирическую антибактериальную терапию, и сократить широко распространенное чрезмерное использование антибиотиков.

Целью данной работы является обобщение результатов факторов риска и методов диагностики бактериальной инфекции у пациентов с НКИ.

Для подготовки обзора использовались базы данных PubMed, ResearchGate, eLibrary. В качестве ключевых слов выступили «COVID-19», «SARS-COV2» и «бактериальная инфекция», «диагностика», «bacterial infection», «diagnostics». Были рассмотрены оригинальные исследовательские статьи, в которых обсуждались доказательства и значение бактериальных инфекций у больных COVID-19, проводимая антибиотикотерапия. Обзор литературы также включал тематические исследования, серии случаев, обсервационные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с конца декабря 2019 по май 2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Необходимо отметить, что независимо от COVID-19 диагностика клинически подозреваемой бактериальной инфекции (особенно пневмонии) не всегда представляет простую задачу [21]. COVID-19 – это вирусная инфекция, однако ее клинические проявления могут быть сходными с бактериальной пневмонией. У больных часто отмечаются респираторные симптомы, включая лихорадку, кашель, одышку, могут быть одно-, двусторонние изменения в легочной ткани при визуализации органов грудной полости. Наиболее распространенными рентгенологическими находками у этих пациентов являются изменения по типу «матового стекла», консолидация и сочетание этих двух признаков с преимущественно периферическим распространением. При этом специфических рентгенологических признаков, отличающих вирусную и бактериальную пневмонию, особенно атипичную бактериальную пневмонию, нет. Так, например, в одной из работ не выявлено достоверных различий в клинической симптоматике, данных компьютерной томографии у пациентов с COVID-19 и положительным/отрицательным тестом мочи на пневмококковую инфекцию [22]. Это создает сложности в дифференциальной диагностике, особенно до этапа под-

тверждения собственно НКИ.

В одном из исследований у больных COVID-19 сопоставили частоту бактериальной инфекции (бактериальная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, связанные с ИВЛ и инфекцией кровотока), установленной клинически, и данные микробиологических исследований [23]. Примерно в 20% госпитализаций COVID-19 у пациентов была диагностирована бактериальная пневмония, почти во всех случаях – внебольничная. В 9% госпитализаций COVID-19 у пациентов диагностированы внебольничные инфекции мочевыводящих путей. Когда результаты микробиологического тестирования использовались для выявления бактериальных инфекций, то было обнаружено, что только около 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели положительные результаты бактериального посева из дыхательных путей, крови и мочи. Микробиологический посев является относительно нечувствительным методом, особенно во время лечения антибиотиками [24].

Диагностика бактериальной инфекции респираторного тракта с помощью посева образцов осложняется значительным интервалом (обычно около 72 ч) до получения результата теста на чувствительность, а также тем, что микробиологический посев обладает невысокой чувствительностью и не всегда позволяет легко отличить бактериальную колонизацию от инфекции [25–28]. Нельзя не учитывать тот факт, что выявление бактериальных ковозбудителей не объясняет причинно-следственной связи. У некоторых пациентов может быть носительство большого количества потенциально патогенных бактерий либо в дыхательных путях, либо в эндотрахеальном участке во время интубации без развития клинически значимой бактериальной инфекции [29]. Так, по данным исследования S. Khurana и соавт. (2021), только 60% образцов, взятых у пациентов с НКИ и клиническими признаками бактериальной инфекции, оказались культурально-положительными, включая образцы, отнесенные к категории контаминантов [28].

По данным С. Huang и соавт. (2020), в то время как 98% пациентов с COVID-19 имели двустороннее поражение легких при рентгенологическом исследовании, только у 28% больных удалось получить мокроту для окрашивания по Граму или посева [30]. Опасения по поводу проведения аэрозоль-образующих процедур (например, бронхоальвеолярный лаваж) еще больше ограничивает возможность получения удовлетворительных образцов мокроты для идентификации бактерий и других микробиологических исследований [31, 32]. Нельзя не учитывать и тот факт, что в ряде стран в руководствах по веде-

нию пациентов с внебольничной пневмонией не рекомендуется рутинное окрашивание и посев мокроты у пациентов с нетяжелой ХОБЛ или у пациентов без риска множественной лекарственной устойчивости из-за низкой чувствительности этих тестов [32]. Забор образцов мочи на легионеллу и пневмококковый антиген в нашей стране не распространены в связи с высокой стоимостью, а микробиологический забор проб из дыхательных путей проводится обычно у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Следовательно, у амбулаторных пациентов с НКИ возможность диагностики бактериальной инфекции существенно ограничена.

Стандартные лабораторные методы слишком медленны для начального принятия решений о назначении АБ, требующих использования экспресс-тестирования по месту оказания медицинской помощи. Эта технология, которая пропагандируется как ключ к будущему рациональному использованию противомикробных препаратов, теперь доступна и способна предоставить исчерпывающие результаты панелей респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2, за 45 мин. Недавно разработанные экспресс-тесты могут улучшить как скорость, так и чувствительность расследования [26, 33, 34]. До появления COVID-19 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование многих мультиплексных ПЦР-панелей, включая Luminex xTAG RVP v1 (Luminex Corporation), Luminex xTAG RVP Fast (Luminex Corporation), респираторные панели FilmArray (BioFire Diagnostics), BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia plus (BioFire PN/PNplus; BioFire Diagnostics, LLC, Солт-Лейк-Сити, Юта), eSensor RVP (GenMark Diagnostics), тест Verigene Respiratory Pathogens Flex (Luminex Corporation), панель респираторных патогенов Luminex NxTAG (Luminex Corporation) и панель респираторных патогенов ePlex (GenMark Diagnostics) для помощи в ранней диагностике возможных респираторных патогенов [35].

Во время пандемии НКИ SARS-CoV-2 был быстро включен в ранее существовавшие синдромальные мультиплексные панели, такие как QIAstatDx Respiratory 2019-nCoV (Qiagen, Нидерланды), BioFire FilmArray RP-2.1 (BioFire FilmArray Respiratory Panel-2 plus SARS-CoV- 2; bioMerieux, Франция) [35]. Панели представляют собой молекулярные мультиплексные ПЦР-тесты, позволяющие повысить чувствительность выявления причинной этиологии пневмонии и значительно снизить риск неправильной диагностики коинфекции во время пандемии COVID-19. Уже появляются результаты

с использованием некоторых из них для диагностики присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 [9, 36, 37]. По данным Z. Dhese и соавт. (2020), бактериальная инфекция с помощью FilmArray Pneumonia Panel была выявлена у 54% пациентов, в то время как по данным микробиологического посева – лишь у 28,2% [9]. В другом исследовании ранняя бактериальная коинфекция у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом была зарегистрирована у 13 (27,7%) пациентов с НКИ, при этом с помощью полимеразной цепной реакции у 12 человек и лишь у 1 больного – с помощью обычного посева [38].

По данным систематического обзора и метаанализа, включающего результаты семи исследований (558 больных НКИ, госпитализированных в ОИТ), частота обнаружения бактериальной инфекции при использовании FilmArray Pneumonia панели составила 33% (95%-й ДИ 0,25–0,41; I2 = 32%), в то время как при культуральном посеве – 18% (95%-й ДИ 0,02–0,45; I2 = 93%) [26]. Аналогичные данные о большей информативности мультиплексных панелей сообщают и другие авторы [37]. По результатам другого исследования, при использовании респираторной ПЦР-экспресс-панели (ABI 7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems, США) выявлен на 31 респираторный патоген больше, включая *P. aeruginosa*, *E. coli*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, чем культуральным методом [39].

Ограничением использования таких панелей вне отделений реанимации является необходимость получения качественного образца мокроты, что не всегда возможно у неинтубированных пациентов, например, в связи с отсутствием кашля. Кроме того, ряд авторов сообщают о сложной интерпретации теста, ограничений панели в выявлении грамотрицательных бактерий и порой излишней диагностике MRSA [36]. В то же время подобные панели могут помочь в решении вопроса о дифференциации инфицирования и колонизации через полуколичественные результаты [26]. Несмотря на то, что перспективы этих инструментов в будущем для диагностики инфекционных заболеваний огромны, их превосходство над классическими подходами золотого стандарта, такими как лабораторные культуры, не было пока однозначно подтверждено.

Еще одним методом, направленным непосредственно на детекцию возбудителей, является микробное метагеномное секвенирование (МС). Это быстроразвивающаяся технология, которая позволяет идентифицировать информацию о патогенах и микробиоме одновременно в течение 24 ч [5, 40].

Основываясь на предыдущих исследованиях, можно заключить, что МС имеет более высокую чувствительность обнаружения, чем обычные методы микробиологических исследований. Это делает указанный метод более выгодным в современном микробном надзоре [5, 41]. Анализ микробиома все чаще используется в лабораториях клинической микробиологии для выявления редких, труднообнаруживаемых и коинфицирующих патогенов непосредственно из клинических образцов [40]. Характеристика микробиома дыхательных путей была выполнена при различных респираторных заболеваниях.

При вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) секвенирование ампликонов 16S рРНК обогатило микробиологическую диагностику, дополнив стандартное культивирование, и продемонстрировало потенциальное применение в качестве прогностического маркера, поскольку состав микробиома во время интубации может предсказать последующее развитие ВАП [40]. МС-анализ образцов дыхательных путей COVID-19 продемонстрировал минимальные различия в микробиоме между пациентами с разным прогнозом и у больных с разным числом дней на ИВЛ. При этом образцы бронхоальвеолярного лаважа сопоставимы по информативности с образцами, полученными в результате эндотрахеальной аспирации [5, 40]. В небольшом датском исследовании (34 пациента) потенциальные патогены были обнаружены у семи пациентов (21%) при культивировании, у четырех пациентов (12%) при анализе микробиома и лишь у одного (3%) – при помощи респираторной панели. С точки зрения авторов, между результатами посева и микробиома наблюдалось разумное соответствие, поскольку 6/7 (85%) культивируемых микроорганизмов в аспиратах были, соответственно, идентифицированы при анализе микробиома. При объединении результатов анализа микробиома и обычного культивирования в эндотрахеальных образцах распространенность бактериальных/грибковых коинфекций увеличилась с 21 до 33% [40].

Повышенная чувствительность мультиплексных панелей и метагеномного анализа 16S для выявления возбудителей пневмонии по сравнению с культуральным исследованием была продемонстрирована в европейском многоцентровом исследовании BioFire PNplus, Curetis Unyvero [34]. Применение анализа микробиома на образцах из дыхательных путей еще предстоит определить в клинических условиях, однако сокращение времени обработки и стоимости являются необходимым условием для того, чтобы рутинное применение было осуществимым.

ПРЕДИКТОРЫ (БИОМАРКЕРЫ) БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОИНФЕКЦИИ И ВТОРИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Изучение прогностической способности различных клинико-лабораторных исследований в качестве предикторов бактериальной коинфекции и вторичных инфекций является актуальным. Наиболее перспективным из непрямых тестов с точки зрения диагностики бактериальной инфекции у больных НКИ признается прокальцитонин (ПКТ) [6, 20, 42, 43]. Предшественник гормона кальцитонина ПКТ стимулируется интерлейкином 6 (ИЛ-6), фактором некроза опухоли и цитокинами, связанными с бактериальной инфекцией, и ингибируется гамма-интерфероном, который связан с вирусными инфекциями [44]. Экспрессия ПКТ повышается в эпителиальном слое клеток при заражении бактериальной инфекцией. В знаменательной статье, опубликованной в 1993 г., сообщалось о способности ПКТ отличить бактериальную инфекцию от вирусной [45]. В ряде работ показано, что ПКТ превосходит СРБ при решении вопроса о различении бактериальной инфекции от вирусной [46], тем не менее, роль измерения ПКТ в управлении противомикробными препаратами является спорной. Исследование ПКТ одобрено Федеральным управлением по лекарственным средствам США при лечении сепсиса и инфекций дыхательных путей, но в Великобритании действующее руководство Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) не включает тестирование ПКТ из-за недостаточности доказательств [47].

Многие исследования показали, что терапия АБ под контролем уровня прокальцитонина дает хорошие результаты в отношении пациентов с острым респираторным заболеванием, обострением ХОБЛ и сепсисом [24, 44, 48, 49]. В ряде исследований продемонстрирован более высокий уровень ПКТ у пациентов с НКИ, имеющих бактериальную инфекцию, по сравнению с больными НКИ без признаков бактериальной инфекции, и динамика ПКТ на фоне начала терапии АБ [24, 50–52].

В течение первой волны пандемии COVID-19 произошло широкое внедрение и распространение использования ПКТ в больницах NHS (Великобритания). Количество больниц, использующих ПКТ при неотложной/острой госпитализации, выросло с 17 (11%) до 74/146 (50,7%), а использование в ОИТ увеличилось с 70 (47,6%) до 124/147 (84,4%). Это увеличение произошло преимущественно в марте и апреле 2020 г., до выхода руководства NICE. Приблизительно половина больниц использовали ПКТ в

качестве единственного теста для принятия решения о прекращении лечения антибиотиками и половина использовали повторные измерения [47].

В работе М. van Berkel и соавт. (2020) исследовались уровни ПКТ и СРБ в качестве прогностических маркеров для диагностики возможной бактериальной коинфекции у больных COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Отмечено, что уровень СРБ имеет тенденцию к увеличению, в то время как ПКТ часто бывает низким у пациентов с COVID-19 при поступлении [53]. Аналогичные данные о ПКТ как прогностическом маркере при НКИ продемонстрировали и другие авторы [24].

В исследовании G.P. Drewett и соавт. (2021) изменения ПКТ в сыворотке связаны как с началом антибактериальной терапии у больных НКИ, так и с переходом с внутривенного на пероральный способ доставки [54]. Все пациенты с высоким уровнем ПКТ (более 0,5 нг/мл) получали АБ во время госпитализации, в то время как 20% пациентов со средним уровнем ПКТ (0,07–0,5 нг/мл) и 40% пациентов с низким уровнем ПКТ (менее 0,07 нг/мл) не получали никакой антибактериальной терапии. Эти результаты подчеркивают потенциальную полезность исследования уровня ПКТ. Аналогичные данные о меньшей частоте назначений АБ (21%) в случае отсутствия повышения уровня ПКТ (менее 0,25 нг/мл) получили и авторы другого исследования [52].

Наиболее подходящий порог для прокальцитонина также не определен [19]. Указывается, что уровень ПКТ более 0,5 нг/мл может использоваться для подтверждения бактериальной инфекции, в то время как уровень менее 0,25 нг/мл не ассоциирован с бактериальной инфекцией [43]. По данным М. van Berkel и соавт. (2020), у пациентов при уровне ПКТ менее 0,25 мкг/л отрицательное прогностическое значение составлял 81%, тогда как уровни ПКТ более 1,00 мкг/л имели положительное прогностическое значение в отношении развития бактериальной инфекции 93% [53]. Данные еще одного исследования свидетельствуют, что использование уровня прокальцитонина в качестве ориентира для деэскалации АБ снижает длительность их использования на 2 дня у пациентов с COVID-19 [55].

В то же время не все исследования подтверждают диагностическую значимость прокальцитонина [8, 44, 56, 57]. При ретроспективном анализе данных 60 больных COVID-19 не было обнаружено существенной разницы между пиковыми уровнями ПКТ у пациентов с положительным и отрицательным бактериальным тестом [58]. Другое исследование случай–контроль также показало, что разницы между уровнями ПКТ не наблюдалось у пациентов

с COVID-19 с кобактериальной инфекцией и без нее ($p = 0,883$) [56]. Кроме того, повышение уровня ПКТ может быть определено у пациентов с COVID-19 без кобактериальных инфекций, что послужит основанием для назначения АБ. Так, например, в одном исследовании микробиологически подтвержденная бактериальная инфекция присутствовала лишь у 12% больных с уровнем ПКТ более 0,5 нг/мл [32].

Таким образом, значимость ПКТ для выявления кобактериальной инфекции не столь очевидна и необходимы дальнейшие исследования, позволяющие разработать точную модель прогнозирования или метод диагностики коинфекции у пациентов с COVID-19. Рекомендации Национального института Health and Care Excellence (NICE) (Великобритания) заявляют, что доказательств для внедрения исследования уровня ПКТ для принятия решений относительно назначения АБ на сегодняшний день пока недостаточно [19]. С октября 2020 г. начато исследование значения уровня ПКТ в использовании антибиотиков у госпитализированных пациентов с COVID-19 (PEACH), которое заказано и профинансировано National Institute of Health Research (NIHR) [59].

Таким образом, повышенный уровень прокальцитонина не может в настоящее время служить подтверждением наличия бактериальной инфекции у пациентов с НКИ: повышение может представлять бактериальную инфекцию или иммунную дисрегуляцию или быть маркером тяжести заболевания. Тем не менее низкие или нормальные уровни ПКТ могут быть полезны для решения вопроса о неназначении или раннем прекращении эмпирической антибиотикотерапии у пациентов, не находящихся в критическом состоянии. Помимо этого, серийные измерения ПКТ дают представление о «воспалительной динамике» пациентов, где вторичное повышение должно вызвать подозрение на бактериальную суперинфекцию [60]. Контроль уровня ПКТ может использоваться после начала антибактериальной терапии для сокращения длительности лечения [60].

Некоторые авторы указывают на диагностическую значимость лейкоцитоза (особенно нейтрофилаза) у больных НКИ в отношении бактериальной инфекции [7, 8, 51, 61–64]. Результаты исследования свидетельствуют, что уровень лейкоцитов менее $8,2 \times 10^9/\text{л}$ позволяет исключить бактериальную инфекцию у 46% с COVID-19 [25], другие авторы рекомендуют ориентироваться на уровень $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ [65].

В отношении уровня СРБ существуют рекомендации, что его высокий уровень у больных НКИ не свидетельствует о наличии бактериальной инфек-

ции, в то же время низкий уровень характеризует низкую вероятность бактериальной коинфекции [19, 53, 66]. В исследовании немецких коллег у пациентов с НКИ и подтвержденными сопутствующими инфекциями уровни СРБ и ПКТ были выше, чем у пациентов без инфекции [67]. При инфекциях кровотока повышение уровней СРБ и ПКТ было более выраженным, чем при респираторных инфекциях.

В исследовании P. Hedberg и соавт. (2022) показано, что предикторами бактериальной коинфекции у больных COVID-19 являются уровень СРБ ≥ 50 мг/л, уровень СРБ ≥ 150 мг/л, лейкоциты более $12,0 \times 10^9$ клеток/л, уровень прокальцитонина $\geq 2,00$ и отношение нейтрофилы/лимфоциты более 20,0 [68].

В работе H. Chen (2021) назначение АБ рассматривается только в том случае, если инфильтрат виден на рентгенограмме легких и уровень лейкоцитов $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$, или при тяжелом заболевании, требующем интенсивной терапии в ОИТ. Если уровень СРБ < 60 мг/л или уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл, то рекомендовано воздержаться от назначения антибиотиков [65]. Согласно данным авторов, только 4 пациента из 114 соответствовали бы требованиям для назначения антибиотиков в течение 14-дневного периода.

Необходимо еще раз отметить, что воспалительные серологические маркеры, которые обычно связаны с бактериальной инфекцией, такие как повышенный уровень прокальцитонина и СРБ, могут появляться у пациентов с COVID-19 без соответствующей бактериальной инфекции [69, 70].

ФАКТОРЫ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

К факторам риска развития бактериальной инфекции относят возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжелое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций (прежде всего, респираторно-

го тракта) в анамнезе, получение стероидов и (или) иммуносупрессивной терапии до заболевания НКИ и (или) в период терапии НКИ, хроническую почечную недостаточность с потребностью в гемодиализе, иммунодефицит (например, использование химиотерапии при раке, трансплантация костного мозга или органов, первичный иммунодефицит, плохо контролируемый вирус иммунодефицита человека или синдром приобретенного иммунодефицита) [3, 4, 16, 20, 29, 32, 50, 51, 66, 67, 71–74]. Нельзя также не учитывать повышение риска катетер-ассоциированной бактериальной инфекции у тяжелых пациентов с НКИ в результате даже кратковременной постановки центрального катетера [27, 75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема диагностики бактериальной инфекции у больных COVID-19 представляется достаточно сложной. В повседневной практике сочетание клинического течения болезни и результатов стандартных лабораторных исследований, данных методов визуализации является ведущим в оценке вероятности бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19. Однако в условиях развития тропной к респираторной системе вирусной инфекции такой подход не всегда позволяет с достаточной степенью достоверности диагностировать бактериальную коинфекцию. Помочь в этом могут имеющиеся современные тест-системы, использование комбинации признаков или дополнительных лабораторных критериев (например, прокальцитонина), а также анализ врачом общей клинической картины заболевания с использованием знаний о группах риска пациентов, данных о крайне редкой встречаемости бактериальной инфекции у амбулаторных пациентов, о редкой встречаемости у пациентов в первые 5–10 дней госпитализации.

При сомнениях врача о наличии бактериального коинфицирования возможна эмпирическая антибиотикотерапия при поступлении больного в стационар (первые 24–48 ч), но после получения данных лабораторных исследований терапия АБ должна быть пересмотрена и незамедлительно прекращена при отсутствии критериев для ее назначения. Соответственно, молодые пациенты и пациенты без сопутствующей патологии, которым назначены АБ при сухом кашле, лихорадке, гриппоподобных симптомах, интерстициальных инфильтратах или повышенном уровне СРБ, скорее всего, получают антибактериальную терапию не по показаниям, поэтому при отсутствии других данных, указывающих на необходимость их использования, терапия АБ должна быть приостановлена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Taubenberger J.K., Morens D.M. The 1918 influenza pandemic and its legacy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020Oct.1;10(10):a038695. DOI: 10.1101/cshperspect.a038695.
2. Rice T.W., Rubinson L., Uyeki T.M., Vaughn F.L., John B.B., Miller R.R. 3rd et al. NHLBI ARDS network. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit. Care Med.* 2012;40(5):1487–1498. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(12):1622e9. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
4. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020Aug.;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
5. Miao Q., Ma Y., Ling Y., Jin W., Su Y., Wang Q. et al. Evaluation of superinfection, antimicrobial usage, and airway microbiome with metagenomic sequencing in COVID-19 patients: A cohort study in Shanghai. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021;54(5):808–815. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.03.015.
6. Rodríguez-Baño J., Rossolini G.M., Schultz C., Tacconelli E., Murthy S., Ohmagari N. et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2021Oct.1;115(10):1122–1129. DOI: 10.1093/trstmh/tra048.
7. Wang L., Amin A.K., Khanna P., Aali A., McGregor A., Bassett P. et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021Feb.11;76(3):796–803. DOI: 10.1093/jac/dkaa475.
8. Lardaro T., Wang A.Z., Bucca A., Croft A., Gloor N., Holt D.B. et al. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. *J. Med. Virol.* 2021May;93(5):2883–2889. DOI: 10.1002/jmv.26795.
9. Dhesi Z., Enne V.I., Brealey D., Livermore D.M., High J., Russell C. et al. Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test [preprint]. medRxiv; 2020 [accessed 2021 July 13]. DOI: 10.1101/2020.06.22.
10. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A., Patel P.K., Prescott H.C., Malani A.N. et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(10):e533–e541. DOI: 10.1093/cid/ciaa1239.
11. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021Apr.;27(4):520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
12. Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M., Turtle L., Seaton R.A., Wootton D.G. et al. ISARIC4C investigators. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospi-

- talised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021;2(8):e354–e365. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
13. Al-Hadidi S.H., Alhussain H., Abdel Hadi H., Johar A., Yassine H.M., Al Thani A.A. et al. The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. *Microb. Drug Resist.* 2021;27(12):1705–1725. DOI: 10.1089/mdr.2020.0619.
 14. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология*. 2021;31(6):701–709. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709.
 15. Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muiño Míguez A., Ramos Martínez A., Muñoz Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect. Dis.* 2021Nov.8;21(1):1144. DOI: 10.1186/s12879-021-06821-1.
 16. Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B. et al. characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect. Dis.* 2021May5;8(6):ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201.
 17. Colaneri M., Valsecchi P., Vecchia M., Di Filippo A., Zucaro V., Seminari E. et al. What prompts clinicians to start antibiotic treatment in COVID-19 patients? An Italian web survey helps us to understand where the doubts lie. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021;26:74–76. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.05.014.
 18. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J., Nadrah K., Rubulotta F., Belliato M. et al., Antibiotic use in patients with COVID19: a ‘snapshot’ Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75(11):3386–3390. DOI: 10.1093/jac/dkaa326.
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics>
 20. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации. Версия 15*.
 21. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):5–15. DOI: 10.36488/cmasc.2021.1.5-15.
 22. Desai A., Santonocito O.G., Caltagirone G., Kogan M., Ghetti F., Donadoni I. et al. Effectiveness of streptococcus pneumoniae urinary antigen testing in decreasing mortality of COVID-19 co-infected patients: a clinical investigation. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):572. DOI: 10.3390/medicina56110572.
 23. Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics? The Pew Charitable Trusts. 03/2021. URL: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/could-efforts-to-fight-the-coronavirus-lead-to-overuse-of-antibiotics>
 24. Williams P., McWilliams C., Soomro K., Harding I., Gurney S., Thomas M. et al. The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to Intensive care unit – a multicentre cohort study in the South West of England, UK. *J. Infect.* 2021;82(6):e24–e26. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.011.
 25. Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J., Lanzman M., Stone Z., Mahungu T. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021Apr.13;76(5):1323–1331. DOI: 10.1093/jac/dkaa563.
 26. Timbrook T.T., Hueth K.D., Ginocchio C.C. Identification of bacterial co-detections in COVID-19 critically ill patients by BioFire® FilmArray® pneumonia panel: a systematic review and meta-analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;101(3):115476. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115476.
 27. Lucien M.A.B., Canarie M.F., Kilgore P.E., Jean-Denis G., Fénélon N., Pierre M. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;104:250–254. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
 28. Khurana S., Singh P., Sharad N., Kiro V.V., Rastogi N., Lathwal A. et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. *Indian J. Med. Microbiol.* 2021;39(2):147–153. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.014.
 29. Cimolai N. The complexity of co-infections in the era of COVID-19. *SN Compr. Clin. Med.* 2021;3(7):1–13. DOI: 10.1007/s42399-021-00913-4.
 30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 31. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020Apr.16;382(16):1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 32. Martin A.J., Shulder S., Dobrzynski D., Quartuccio K., Pillinger K.E. Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;8971900211030248. DOI: 10.1177/08971900211030248.
 33. Poole S., Clark T.W. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. *J. Infect.* 2020;80(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.11.021.
 34. Enne V.I., Aydin A., Baldan R., Owen D.R., Richardson H., Ricciardi F. et al. INHALE WP1 Study Group. Multicentre evaluation of two multiplex PCR platforms for the rapid microbiological investigation of nosocomial pneumonia in UK ICUs: the INHALE WP1 study. *Thorax*. 2022;77(12):1220–1228. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-21699.
 35. 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;53(4):505–512. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.

36. Novy E., Goury A., Thivilier C., Guillard T., Alauzet C. Algorithm for rational use of Film Array Pneumonia Panel in bacterial coinfections of critically ill ventilated COVID-19 patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;101(3):115507. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115507.
37. 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. *Microbiol. Spectr.* 2021;9(1):e0016321. DOI: 10.1128/Spectrum.00163-21.
38. Kreitmann L., Monard C., Dauwalder O., Simon M., Argaud L. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1787–1789. DOI: 10.1007/s00134-020-06165-5.
39. Yang S., Hua M., Liu X., Du C., Pu L., Xiang P. et al. Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes Infect.* 2021;23(4-5):104806. DOI: 10.1016/j.micinf.2021.104806.
40. Thomsen K., Pedersen H.P., Iversen S., Wiese L., Fuursted K., Nielsen H.V. et al. Extensive microbiological respiratory tract specimen characterization in critically ill COVID-19 patients. *APMIS.* 2021;129(7):431–437. DOI: 10.1111/apm.13143.
41. 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 Discov.* 2021;7(1):23. DOI: 10.1038/s41421-021-00257-2.
42. Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40(4):859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
43. Williams E.J., Mair L., de Silva T.I., Green D.J., House P., Cawthron K. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* 2021;110:103–107. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.01.006.
44. May M., Chang M., Dietz D., Shoucri S., Laracy J., Sobieszcyk M.E. et al. Limited utility of procalcitonin in identifying community-associated bacterial infections in patients presenting with coronavirus disease 2019. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021;65(4):e02167-20. DOI: 10.1128/AAC.02167-20.
45. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guillaud J., Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–518. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
46. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(2):206–217. DOI: 10.1086/421997.
47. Powell N., Howard P., Llewelyn M.J., Szakmany T., Albur M., Bond S.E. et al. Use of Procalcitonin during the First Wave of COVID-19 in the Acute NHS Hospitals: A Retrospective Observational Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):516. DOI: 10.3390/antibiotics10050516.
48. Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E.H. et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019;57(9):1308–1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181.
49. Di J., Li X., Xie Y., Yang S., Yu X. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in AECOPD patients: Overview of systematic reviews. *Clin. Respir. J.* 2021;15(6):579–594. DOI: 10.1111/crj.13345.
50. Chen S., Zhu Q., Xiao Y., Wu C., Jiang Z., Liu L. et al. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin. Respir. J.* 2021;15(7):815–825. DOI: 10.1111/crj.13369.
51. He S., Liu W., Jiang M., Huang P., Xiang Z., Deng D. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249668. DOI: 10.1371/journal.pone.0249668.
52. Pulia M.S., Wolf I., Schwei R.J., Chen D., Lepak A.J., Schulz L.T. et al. Antibiotic prescribing patterns for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two emergency departments with rapid procalcitonin. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2021;42(3):359–361. DOI: 10.1017/ice.2020.1329.
53. Van Berkel M., Kox M., Frenzel T., Pickkers P., Schouten J. RCI-COVID-19 study group. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit. Care.* 2020;24(1):600. DOI: 10.1186/s13054-020-03291-w.
54. Drewett G.P., Smibert O.C., Holmes N.E., Trubiano J.A. The use of procalcitonin as an antimicrobial stewardship tool and a predictor of disease severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2022Apr;43(4):542–543. DOI: 10.1017/ice.2021.28.
55. Heesom L., Rehnberg L., Nasim-Mohi M., Jackson A.I.R., Celinski M., Dushianthan A. et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020;22:782–784. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.017.
56. Nasir N., Rehman F., Omair S.F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J. Med. Virol.* 2021;93(7):4564–4569. DOI: 10.1002/jmv.2700.
57. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D., Scudeller L., Alagna L., Bartoletti M. et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454–465. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
58. Heer R.S., Mandal A.K., Kho J., Szawarski P., Csabi P., Grenshaw D. et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann. Clin. Biochem.* 2021Sept;58(5):520–527. DOI: 10.1177/00045632211022380.
59. Carrol E., Sandoe J. Procalcitonin: evaluation of antibiotic use in COVID-19 hospitalised patients. (PEACH). URL: <https://dev.fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR132254>
60. Schouten J., De Waele J., Lanckohr C., Kouleuti D., Haddad N., Rizk N. et al. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Antimicrobial stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2021;58(4):106409. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106409.
61. Lv Z., Cheng S., Le J., Huang J., Feng L., Zhang B. et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized

- patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):195–199. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.007.
62. Evans T.J., Davidson H.C., Low J.M., Basarab M., Arnold A. Antibiotic usage and stewardship in patients with COVID-19: too much antibiotic in uncharted waters? *J. Infect. Prev.* 2021;22(3):119–125. DOI: 10.1177/1757177420976813.
 63. Bhatt P.J., Shiau S., Brunetti L., Xie Y., Solanki K., Khalid S. et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(12):e995–e1003. DOI: 10.1093/cid/ciaa1748.
 64. Suranadi I.W., Sucandra I.M.A.K., Fatmawati N.N.D., Wisnawa A.D.F. A retrospective analysis of the bacterial infections, antibiotic use, and mortality predictors of COVID-19 patients. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:3591–3603. DOI: 10.2147/IJGM.S351180.
 65. Chen H.H., Chung G.W.T., Wu J.E., Foo G.T.T., Somani J. Antibiotic stewardship algorithm to rationalise antibiotic use among hospitalised COVID-19 patients. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2021;50(4):366–368. DOI: 10.47102/annals-acad-medsg.2020493.
 66. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Reduction in Antimicrobial Prescribing (ScRAP). URL: [https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemeinitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-\(scrap\).aspx](https://www.nes.scot.nhs.uk/education-and-training/bythemeinitiative/healthcare-associated-infections/training-resources/scottishreduction-in-antimicrobial-prescribing-(scrap).aspx)
 67. Lingscheid T., Lippert L.J., Hillus D., Kruis T., Thibeault C., Helbig E.T. et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection.* 2022;50(6):1441–1452. DOI: 10.1007/s15010-022-01796-w.
 68. Hedberg P., Johansson N., Ternhag A., Abdel-Halim L., Hedlund J., Naucler P. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):108. DOI: 10.1186/s12879-022-07089-9.
 69. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y., Li B., Hu Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in north-east Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783.
 70. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr. Pulmonol.* 2020;55(5):1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718.
 71. Cataño-Correa J.C., Cardona-Arias J.A., Porras Mancilla J.P., García M.T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia. 2020. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254671. DOI: 10.1371/journal.pone.0254671.
 72. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(1):61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041.
 73. Pawar A., Desai R.J., Solomon D.H., Santiago Ortiz A.J., Gale S., Bao M. et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2019Apr.;78(4):456–464. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
 74. Rosas I.O., Bräu N., Waters M., Go R.C., Hunter B.D., Bhagani S. et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(16):1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
 75. Rosenthal V.D., Belkebir S., Zand F., Afeef M., Tanzi V.L., Al-Abdely H.M. et al. Six-year multicenter study on short-term peripheral venous catheters-related bloodstream infection rates in 246 intensive units of 83 hospitals in 52 cities of 14 countries of Middle East: Bahrain, Egypt, Iran, Jordan, Kingdom of Saudi Arabia, Kuwait, Lebanon, Morocco, Pakistan, Palestine, Sudan, Tunisia, Turkey, and United Arab Emirates-International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *J. Infect. Public. Health.* 2020;13(8):1134–1141. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.012.

Вклад авторов

Кароли Н.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала и написание текста. Ребров А.П. – редактирование текста статьи.

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, nina.karoli.73@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, andreymbrov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

✉ **Кароли Нина Анатольевна**, nina.karoli.73@gmail.com

Поступила в редакцию 08.07.2022;
одобрена после рецензирования 26.08.2022;
принята к публикации 08.09.2022