

МИКРОБНЫЙ КОНСОРЦИУМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ, В ТОМ ЧИСЛЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С SARS-COV-2

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

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

Резюме

Подведены итоги полугодового исследования микробиоты нижних дыхательных путей пациентов, находящихся на стационарном лечении в пяти моногоспиталях Тюмени и Тюменской области с диагнозом внебольничная пневмония.

Установлено, что в микробном пейзаже биопроб пациентов с положительными тестами на РНК SARS-CoV-2 преобладали грамположительные кокки, преимущественно условно-патогенные микроорганизмы рода *Streptococcus* и грибы рода *Candida*. При этом бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии встречались реже, чем у пациентов без коронавирусной инфекции. В структуре патогенов лидирующее положение занимали бактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Проведенный анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам показал наиболее высокую резистентность у штаммов *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* Установлено, что в группе пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной SARS-CoV-2, шансы встретить штаммы *Streptococcus spp.* с высокой устойчивостью к антибиотикам в 1,5 раза выше, а с учетом 95% доверительного интервала величина этого показателя колебалась в пределах от 1,1-2,1 раза.

Ключевые слова: антибиотико- и фагорезистентность, внебольничная пневмония, SARS-CoV-2, штаммы бактерий, мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж.

Корреспондирующий автор: Катаева Любовь Владимировна,
e-mail: KataevaLV@Tniikip.rospotrebnadzor.ru

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи, свидетельствующие о роли микробиоты легких, которая функционирует в здоровой легочной ткани, и оказывает влияние на иммунный ответ при физиологических и патологических состояниях. Незначительная численность микробиоты легких затрудняет выделение, культивирование и идентификацию функциональных бактерий. Тем не менее, низкая биомасса не подрывает ее потенциальную роль в формировании местного иммунитета легких [1]. Установлено, что микробиом здоровых легких представлен бактериями *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Наиболее часто бронхиальное дерево колонизируют бактерии рода *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Megasphaera* и *Sphingomonas*. Во время болезни местные условия в легких резко меняются, запуская механизм избирательного размножения бактерий, что объясняет преимущественный рост видов бактерий, адаптированных к конкретным условиям. Доказано, что бактериальные сообщества нижних дыхательных путей могут играть определенную роль в патогенезе и прогрессировании интерстициальных болезней легких [2].

На сегодняшний день пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) по праву считается главной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения за столетие. У значительной части пациентов развивается пневмония, требующая госпитализации, или прогрессирование до манифестации респираторных осложнений [3]. SARS-CoV-2 становится исключительно опасным, если вторичная бактериальная пневмония поражает пациента с COVID-19 в качестве осложнения. Существенную часть тяжелых течений инфекции и смертности, связанных с коронавирусом в России в марте - мае 2020 года, можно отнести на

счет вторичной бактериальной пневмонии и, в гораздо меньшей степени, благодаря вирусным инфекциям [4]. При этом остаются не решенными вопросы о синергических взаимодействиях между вирусом SARS-CoV-2 и сопутствующими бактериями, о влиянии на тяжесть заболевания коинфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями [5].

Основой адекватного этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций является рациональная антибиотикотерапия. Важной составляющей, которая оказывает влияние на выбор антибиотика, является региональная или локальная особенность резистентности бактериальных агентов.

Целью исследования явилось изучение микробного консорциума нижних дыхательных путей при внебольничных пневмониях, в том числе ассоциированных с SARS-CoV-2, оценка антибиотико- и фагорезистентности циркулирующих штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж 486 пациентов, находящихся на стационарном лечении в пяти моногоспиталях Тюмени и Тюменской области с подтвержденным диагнозом внебольничная пневмония различной степени тяжести. Из них, у 282 человек подтверждено наличие SARS-CoV-2. Отбор и транспортировка биологического материала для лабораторного исследования проводилась в соответствии с требованиями законодательства РФ в отношении возбудителей инфекционных заболеваний человека I-II групп патогенности (СП 3.1.3597-20, МР 4.2.0114-16, МУК 4.2.3115-13)

Посев клинических проб осуществлялся на протяжении шести месяцев (с апреля по октябрь 2020г). Выделение штаммов выполнялось общепринятыми методами. Отобранные бактерии идентифицировались по прямому белковому профилированию с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с программным обеспечением MalDI BioTyper 3,0.

Резистентность к антимикробным препаратам (АМП) определялась диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон (HiMedia, Индия), результаты анализировались в соответствии с действующими нормативными документами (Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия – 2018 – 03 и МУК 4.2.1890–04).

Чувствительность *Streptococcus spp.* (157 культур) оценивалась к ампициллину, амоксициллин/клавулановой кислоте, клиндамицину, цефотаксиму, левофлоксацину, азитромицину. Бактерии рода *Staphylococcus* (46 штаммов) исследовались на устойчивость к ингибиторзащищенному ампициллину, офлоксацину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, имипенему, меропенему, цефокситину, клиндамицину, азитромицину, амикацину. У штаммов бактерии рода *Enterococcus* (22 шт.) определялась антибиотикограмма с использованием дисков с ампициллином, амоксициллин/сульбактамом, амоксициллин/клавулановой кислоты, цiproфлоксацином, левофлоксацином, имипенемом, меропенемом, гентамицином, ванкомицином. Проводилась интерпретация зон задержки роста изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб – 74 шт.) и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (95 культур микроорганизмов) под воздействием ампициллина, амоксициллин/клавулановой кислоты, амикацина, цiproфлоксацина, меропенема, имипенема, цефотаксима, цефепима, цефтазидима, цефоперазон/сульбактама, ко-тримоксазола.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике» изучена чувствительность 30 штаммов *Klebsiella pneumoniae* к двум коммерческим бактериофагам, производства АО НПО «Микроген» Россия: бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный (П261, выпуск 1118) и секстафаг (П11, выпуск 0219).

На сухую поверхность среды Мюллер-Хинтон наносили культуру микроорганизма в концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл и с помощью шпателя равномерно распределяли на поверхности питательной среды. Через несколько минут после подсыхания инокулята, не

касаясь поверхности агара, капали исследуемые бактериофаги. Чашки инкубировали в термостате при 37°C 24 часа. Литическая активность фага оценивалась по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «-» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.22, предназначенного для научных работ. В случае если значения р-критерия были <0,05, а доверительные интервалы разности средних не содержали внутри себя 0, то гипотеза об их равенстве отвергалась, и с достоверностью в 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различались по величине оцениваемого явления.

Результаты и обсуждение

У 282 пациентов с диагнозом внебольничная пневмония с помощью ПЦР диагностики выявлен вирус SARS-CoV-2, это составило 58% исследуемой выборки. Практически у десятой части пациентов, вне зависимости от наличия SARS-CoV-2, условно-патогенные бактерии в биоматериале не были обнаружены (SARS-CoV-2 -10,6%, SARS-CoV-2 не обнаружен-12,3%).

В ходе проведенного бактериологического исследования в биопробах от больных с положительными тестами на РНК SARS-CoV-2 выделено и изучено 432 штамма микроорганизма, с отрицательными результатами – 293 культуры. В структуре бактерий, преобладали грамположительные кокки, в основном они представлены родом *Streptococcus* и грибами рода *Candida*. Подавляющее большинство культур микроорганизмов рода *Streptococcus spp.* относились к сапрофитной микрофлоре слизистой верхних дыхательных путей, из условно-патогенных стрептококков был изолирован *S. pneumoniae* только у пяти пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. По результатам идентификации клинических штаммов грибов рода *Candida* особое место заняли бактерии *C. albicans*, на их долю приходилось 80,0%, кроме того, были выделены – *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.

Сравнительная характеристика микробиоценоза мокроты, промывных вод бронхов и альвеолярного лаважа больных с пневмониями в зависимости от лабораторного подтверждения SARS-CoV-2, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Результаты сравнения частоты обнаружения микроорганизмов в биопробах пациентов в зависимости от выявления SARS-CoV-2

Бактерии Bacteria	SARS-CoV-2				t (p-value)	% [95% ДИ] % [95% CI]
	обнаружен (n=432 культуры) discovered (n=432 cultures)		не обнаружен (n=293 культуры) not found (n=293 cultures)			
	Абс. abs	%	Абс. abs	%		
Гр (+) бактерии (<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>) Gram-positive bacteria (<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>)	156	36,3	69	23,2	<0,000*	1,88 [1,34-2,62]

Продолжение таблицы 1

Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria family <i>Enterobacteriaceae</i>	47	10,9	48	16,2	0,040*	1,56 [1,01-2,42]
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) Non-fermenting gram-negative bacteria (NFGB)	38	8,8	44	14,8	0,012*	1,79 [1,12-1,66]
Грибы рода <i>Candida</i> Mushrooms of the genus <i>Candida</i>	160	37,2	112	37,7	0,891	0,97 [0,72-1,32]
Прочие Others	29	6,7	24	8,1	0,496	0,82 [0,46-1,44]

Примечание:* - статистически значимые различия

Note: * - statistically significant differences

При оценке частоты встречаемости различных групп микроорганизмов было установлено, что шансы обнаружения грамположительных микроорганизмов были выше при наличии у пациентов в пробах РНК SARS-CoV-2 ($p < 0,000$). Шанс выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* у данной категории обследованных оказался ниже, чем у пациентов с отрицательными результатами ПЦР- исследования на коронавирусную инфекцию ($p = 0,040$) и ($p = 0,012$) соответственно. При сравнении частоты встречаемости других бактерий в зависимости от наличия SARS-CoV-2 статистически значимые различия отсутствовали.

В таблице 2 показаны данные об основной структуре потенциальных возбудителей внебольничных пневмоний, выделенных из биоматериала пациентов. Лидирующее место из семейства *Enterobacteriaceae* занимают бактерии *K. pneumoniae*. Большая часть неферментирующих грамотрицательных бактерий представлена штаммами *Acinetobacter spp.* Таблица 2. Видовой состав микроорганизмов, обнаруженных в содержимом нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом внебольничная пневмония

Виды бактерий Types of bacteria	Частота выявления Detection frequency			
	SARS-CoV-2 обнаружен discovered		SARS-CoV-2 не обнаружен not found	
	Абс. Abs (n)	%	Абс. Abs (n)	%
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria family <i>Enterobacteriaceae</i>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	42,55	30	62,50
<i>Escherichia coli</i>	7	14,89	7	14,58
<i>Enterobacter spp.</i>	12	25,53	6	12,50
<i>Proteus mirabilis</i>	3	6,38	2	4,17
Прочие (единичные) Other (single)	5	10,64	3	6,25
Грамотрицательные неферментирующие бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria (NFGB)				
<i>Pseudomonas spp.</i>	10	26,32	11	25,00
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	42,11	28	63,64

Продолжение таблицы 2

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	13,16	4	9,09
Прочие (единичные) Other (single)	7	18,42	1	2,27
Грамположительные бактерии Gram-positive bacteria				
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6,41	9	13,04
<i>Staphylococcus spp.</i> , кроме <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus spp.</i> , except <i>S. aureus</i>	20	12,82	7	10,14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	3,21	2	2,90
<i>Streptococcus spp.</i> , кроме <i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus spp.</i> , except <i>S. pneumoniae</i>	107	68,59	43	62,32
<i>Enterococcus spp.</i>	14	8,97	8	11,59

Наибольшие уровни резистентности выявлены у штаммов *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* (96,9%, 75,8%, 75,4%), изолированных от пациентов с наличием вируса SARS-CoV-2. При этом у больных без лабораторного подтверждения SARS-CoV-2 наибольшая устойчивость бактерий, зафиксирована у *Acinetobacter spp.*, коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* и *K. pneumoniae* (92,3%, 74,2%, 70%) (табл. 3).

Таблица 3. Антибиотикорезистентность бактерий, изолированных из биоматериала пациентов с внебольничной пневмонией

Бактерии Bacteria	SARS-CoV-2				t (p-value)	% [95% ДИ] % [95% CI]
	обнаружен (n=299) discovered (n=299)		не обнаружен (n=242) not found (n=242)			
	Абс. Abs (n)	%	Абс. Abs (n)	%		
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГ ОБ) Non-fermenting gram- negative bacteria (NFGB)	31	67,5	43	78,6	0,011*	1,8 [1,14-2,76]
<i>Acinetobacter spp.</i>	16	96,9	28	92,3	0,131	2,6 [1,39-9,37]
<i>Pseudomonas spp.</i>	10	30,9	11	49,3	0,027*	2,2 [1,09-4,35]
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria family <i>Enterobacteriaceae</i>	47	31	48	48,4	0,000*	2,1 [1,52-2,87]

Продолжение таблицы 3

<i>Escherichia coli</i>	7	25	7	32,7	0,377	1,5 [1,59-3,37]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	41,9	30	69,9	0,000*	3,2 [2,04-5,1]
<i>Enterobacter spp.</i>	12	15,8	6	8,1	0,259	2,1 [1,78-8,05]
Грамположительные кокки: Gram-positive cocci: <i>Enterococcus spp.</i>	14	75,8	8	66,7	0,174	1,6 [1,22-3,01]
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	16,7	9	29,0	0,036*	2,0 [1,04-4,02]
<i>Staphylococcus spp.</i> , кроме <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus spp.</i> , except <i>S. aureus</i>	20	75,4	7	74,2	0,854	1,1 [1,78-2,01]
<i>Streptococcus spp.</i>	112	51,2	45	41,0	0,019*	1,5 [1,07-2,13]

Примечание:* - статистически значимые различия

Note: * - statistically significant differences

При сравнении показателей устойчивости микрофлоры в зависимости от наличия у пациентов SARS-CoV-2 с помощью расчета шансов, установлена статистически подтвержденная разница по антибиотикорезистентности штаммов в группе неферментирующих грамотрицательных бактерий и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также у представителей рода *Streptococcus spp.* и у изолятов *S.aureus*.

Статистический анализ выявил, что в группе пациентов с пневмониями, ассоциированными SARS-CoV-2, шансы встретить резистентные штаммы *Streptococcus spp.* в 1,5 раза выше, а с учетом 95% доверительного интервала величина этого показателя составила 1,1-2,1 раза.

У пациентов с отрицательным ПЦР – тестом на коронавирусную инфекцию шансы обнаружить антибиотикорезистентные штаммы выше в группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, за счет *Pseudomonas spp.*, среди штаммов семейства *Enterobacteriaceae* - *K. pneumoniae*. Так же зафиксирован более высокий уровень устойчивых штаммов *S. aureus* у данной категории пациентов.

Данные о резистентности грамположительных и грамотрицательных бактерий в зависимости от вида антимикробного препарата представлены в таблице 4 и 5.

Таблица 4. Антибиотикорезистентность грамположительных изолятов, выделенных от пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, %

Антибиотики Antibiotics	<i>Streptococcus spp.</i>		<i>Staphylococcus spp.</i>		<i>Enterococcus spp.</i>	
	Covid (+)	Covid(-)	Covid (+)	Covid(-)	Covid (+)	Covid(-)
Ампициллин Ampicillin	79,6	70,7	-	-	86,7	75
Ампициллин/сульбактам Ampicillin /sulbactam	-	-	75	63,6	-	-
Амоксициллин /клавулановая кислота Amoxicillin /clavulanic acid	79,6	70,7	75	63,6	85,7	71,4

Продолжение таблицы 4

Амоксициллин/сульбактам Amoxicillin/sulbactam	-	-	-	-	100	71,4
Офлоксацин Ofloxacin	-	-	54,2	41,7		
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	-	-	57,7	41,7	85,7	75
Левифлоксацин Levofloxacin	17,4	14,5	54,2	41,7	83,3	75
Имипенем Imipenem	-	-	55,6	46,2	100	100
Меропенем Meropenem	-	-	46,7	46,2	100	100
Цефокситин Cefoxitin	-	-	62,0	60,0	-	-
Цефотаксим Cefotaxime	46,9	28,2	-	-	-	-
Клиндамицин Clindamycin	16,1	13,3	46,7	46,7	-	-
Азитромицин Azithromycin	15,3	9,6	70	62,5	-	-
Амикацин Amikacin	-	-	6,7	18,8	-	-
Гентамицин Gentamicin	-	-	-	-	60	75
Ванкомицин Vancomycin	-	-	-	-	0	0

Группа бактерий *Streptococcus spp.* представлена преимущественно следующими видами: *S. mitis*, *S. parasanguinis*, *S. vestibularis*, *S. salivarius*, *S. oralis*, которые проявляли наибольший уровень устойчивости к АМП пенициллинового ряда. Все указанные бактерии признаны доминирующей флорой слизистых верхних дыхательных путей, обеспечивающей нормобиоценоз у здоровых людей. Штаммы *S. pneumoniae*, изолированные от пациентов с подтвержденным COVID-19, отличались резистентностью к азитромицину. Среди бактерий рода *Staphylococcus* обнаружены *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, чаще демонстрирующие резистентность к пенициллиновой группе и азитромицину. Выявлены 2 штамма *S. aureus*, которые чувствительны только к амикацину. Штаммы бактерий рода *Enterococcus* представлены преимущественно видом *E. faecium*, отличающиеся множественной резистентностью, исключение составил ванкомицин.

Таблица 5. Антибиотикорезистентность грамотрицательных изолятов, выделенных от пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, %

Антибиотики	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria family <i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Неферментирующие граммотрицательные бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria		<i>Acinetobacter spp.</i>	
	Covid (+)	Covid (-)	Covid (+)	Covid (-)	Covid (+)	Covid (-)	Covid (+)	Covid (-)

Продолжение таблицы 5

Ампициллин Ampicillin	80	77,8	-	-	-	-	-	-
Амоксициллин /клавулановая кислота Amoxicillin /clavulanic acid	69,2	80	76,5	84,6	-	-	-	-
Амикацин Amikacin	20	36,5	31,6	56,7	69,2	74,4	93,8	85,7
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	35,5	54,9	57,9	79,3	73,1	82,1	100	96,4
Имипенем Imipenem	15,2	40,4	25	66,7	73,1	79,5	100	92,9
Меропенем Meropenem	17,4	38,5	30	66,7	76,9	79,5	100	92,9
Цефепим Cefepim	12,5	0	-	-	73,1	82,1	100	92,9
Цефотаксим Cefotaxime	48,4	72,5	50	80	-	-	-	-
Цефтазидим Ceftazidime	-	-	-	-	33,3	54,5	-	-
Цефоперазон /сульбактам Cefoperazone /sulbactam	20	30	23,1	60	22,2	50,0	-	-
Ко-тримоксазол Co-trimoxazole	-	-	-	-	0	25	-	-
БЛРС ESBL	41,2	42,9	33,3	37,5	-	-	-	-

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, показывают высокий уровень толерантности к пенициллинам, что связано с природной устойчивостью штаммов *K.pneumoniae*, а также к цефалоспорином III поколения, при этом цефалоспорины IV поколения демонстрировали максимальную чувствительность. Для лечения пневмоний, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями оптимально применять цефтазидим и цефоперазон / сульбактам. Практически все штаммы *Serratia marcescens* были чувствительны к ко-тримоксазолу, что является особенностью данной культуры.

Проведено исследование чувствительности 30 штаммов *K.pneumoniae*, выделенных от пациентов с ассоциированной SARS-CoV-2 внебольничной пневмонией к двум коммерческим бактериофагам (бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный и сектафаг) методом Spot-test. Установлено, что только один изолят был чувствителен в фагам производства АО НПО «Микроген» на «++++» и пригоден для применения в лечебной практике. Концентрацию фаговых частиц определяли методом агаровых слоев по Грация. Титр бактериофагов составлял 10^8 БОЕ/мл. Таким образом, решение вопроса о необходимости расширения банка бактериофагов к наиболее значимым возбудителям бактериальных инфекций требует дальнейших углубленных исследований.

Заключение

В структуре микробиоты нижних дыхательных путей пациентов при внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, преобладали грамположительные кокковые микроорганизмы, представленные в основном бактериями рода *Streptococcus*, достоверно отличающиеся большей резистентностью к антимикробным препаратам. Микробиом

отделяемого нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом внебольничная пневмония при отсутствии подтверждения наличия SARS-CoV-2, характеризовался более частым обнаружением грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.*). Высокая антибиотикорезистентность грамположительных изолятов, вне зависимости от наличия коронавируса, регистрировалась преимущественно к пенициллиновой группе антимикробных препаратов. Грамотрицательные изоляты семейства *Enterobacteriaceae* характеризовались резистентностью к пенициллиновой группе и цефалоспорином III поколения; неферментирующие грамотрицательные бактерии – множественной лекарственной устойчивостью. Исследованные штаммы *K. pneumoniae* показали высокую резистентность к коммерческим бактериофагам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang D., Xing Y., Song X., Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*. 2020 Feb; 159(2):156-166. DOI: 10.1111/imm.13139
2. Похиленко В. Д. Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией. Чебоксары; 2020. 68 с. DOI: 10.21661/a-723
3. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., Черенова Л.П., Аршба Т.Е., Лисина О.А., Казакова Е.А. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID -19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; (3): 134. DOI: 10.17513/spno.29905
4. Sharov K. S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *JGlob Health*. 2020 Dec; 10(2): 020504. doi: 10.7189/jogh.10.-020504.
5. Vaillancourt M., Jorth P. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. *mBio*. 2020; 11(4), e01806-2. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>

REFERENCES

1. Yang D., Xing Y., Song X., Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*. 2020 Feb; 159(2):156-166. DOI: 10.1111/imm.13139
2. Pohilenko V. D. Kak mikrobiom legkih boretsja s bakterial'noj i virusnoj infekciej. Cheboksary; 2020. 68 s. DOI 10.21661/a-723 (in Russian)
3. Stulova M.V., Kudrjasheva I.A., Polunina O.S., Cherenova L.P., Arshba T.E., Lisina O.A., Kazakova E.A. Sravnitel'nyj kliniko-laboratornyj analiz COVID -19 associirovannoj pnevmonii s vnebol'nichnoj pnevmoniej bakterial'noj jetiologii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2020; (3): 134. DOI: 10.17513/spno.29905 (in Russian)
4. Sharov K. S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *JGlob Health*. 2020 Dec; 10(2): 020504. doi: 10.7189/jogh.10.-020504 (in Russian)
5. Vaillancourt M., Jorth P. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. *mBio*. 2020; 11(4), e01806-2. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>.