

На правах рукописи

ЕВНЕВИЧ

Юлия Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОТДЕЛЯЕМОГО
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ COVID-19**

3.1.31 – геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Титова Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Родионов Геннадий Георгиевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации

Агарков Николай Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго- Западный государственный университет», профессор кафедры биомедицинской инженерии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 75.2.020.01 при в АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 75.2.020.01
доктор биологических наук,
профессор



Л.С. Козина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Изучение микробиоценозов организма человека является актуальной биологической задачей. Наиболее значимыми достижениями современной биологии и медицины является прогресс в исследовании микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека [Батурин В. А., 2021]. Микробиотой называется популяция микроорганизмов, которые в норме и при патологии сосуществуют с человеком [Буслаев В. Ю., 2022].

Наибольшее количество работ по исследованию микробиоты посвящено кишечнику [Паромова Я. И., 2020; Гриневич В. Б., 2020; Гаус О. В. и др., 2021]. Микробиом респираторного тракта остается малоизученным, однако заболевания именно этого отдела одна из наиболее распространенных причин смертности во всем мире [Попова Л. А., 2021]. Стоит отметить, что микробиоценоз слизистых оболочек дыхательных путей представляет собой мощный естественный противоинфекционный барьер [Gurov A. V., 2021]. С развитием в 2020 году пандемии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, стало приоритетным изучение микробиоты дыхательных путей [Катаева Л. В. и др., 2021].

По данным исследования Е. Н. Иевлева (2020 г.), лица старше 65 лет наиболее подвержены заболеванию коронавирусной инфекцией. Высокая летальность отмечается у лиц старше 60 лет, максимальный показатель зафиксирован в группе лиц старше 80 лет [Горенков Д. В., 2020]. Исследования, проведенные в Китае и других странах, показывают, что риск более тяжелого течения COVID-19 выше у людей пожилого и старческого возраста [Palmieri L., 2020; Wang D., 2020; Wu C., 2020]. Люди старшей возрастной группы подвержены серьезным осложнениям коронавирусной инфекции с более высоким уровнем смертности, что связывают со снижением функции иммунной системы, происходящей с возрастом, снижением физиологических резервов, полиморбидностью [Liu Y., 2020].

Также следует отметить проблему роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, которая приняла глобальный характер. Инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, чаще требуют удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении, применения комбинированной антибактериальной терапии с включением резервных препаратов [Мудрицкая Т. Н., 2020].

На фоне пандемии коронавирусной инфекции в России значительно увеличилось бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, что, в свою очередь, способствует распространению устойчивых штаммов микроорганизмов и чрезвычайно высоким рискам неблагоприятных исходов [Козлов Р. С., 2020; Getahun H., 2020; Mahmoudi H., 2020]. Во многом они связаны и с нарушением микробиоты организма, влияющей практически на все его органы и системы.

В связи с тем, что проанализированные нами зарубежные и российские литературные источники указывают на то, что у лиц старших возрастных групп COVID-19 протекает тяжелее и летальность при данном заболевании выше, чем у более молодых групп людей, вопрос изучения особенностей микробного пейзажа у лиц пожилого и старческого возраста представляется актуальным, но по-прежнему мало изученным.

Цель исследования: Изучить особенности микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста при COVID-19 и ее влияние на течение заболевания.

Задачи исследования

1. Выявить особенности микробиоты нижних дыхательных путей в разных возрастных группах у лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19.
2. Проанализировать различия микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста с диагнозом пневмония ассоциированная и неассоциированная с коронавирусной инфекцией.
3. Провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей с учетом стратегии антибактериальной терапии и нахождения в реанимационных и прочих отделениях у лиц старше 60 лет с коронавирусной инфекцией.
4. Выявить прогностически значимые особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей, коррелирующие с благоприятным и летальным исходами у лиц разных возрастных групп с COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые определены микроорганизмы, выделенные из нижних дыхательных путей, у лиц разных возрастных групп с коронавирусной инфекцией и идентифицированные при помощи MALDI-ToF масс-спектрометрии. Это дало возможность выделить наиболее значимые микроорганизмы, ассоциированные с присоединением бактериальной инфекции и осложнением течения COVID-19. Было показано, что микробиоценоз нижних дыхательных путей при коронавирусной инфекции преимущественно представлен альфа-гемолитическими стрептококками, дрожжеподобными грибами *Candida albicans* и грамотрицательными бактериями *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Впервые проведено сравнение микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей у лиц разных возрастных групп при коронавирусной инфекции. Установлено, что одним из отягощающих факторов течения данного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста является тенденция увеличения с возрастом частоты обнаружения патогенных микроорганизмов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Candida non albicans* и снижения представителей микробиоты альфа-гемолитических стрептококков, в сравнении с лицами в возрасте 18-59 лет.

Впервые выявлено, что у лиц старшей возрастной группы с коронавирусной инфекцией бактериальная инфекция присоединяется чаще (в отделениях реанимации и интенсивной терапии *Pseudomonas aeruginosa* в 1,5 раза, а в прочих отделениях *Klebsiella pneumoniae* в 2 раза), чем у лиц младше 59 лет.

Показано влияние изменения стратегии антибактериальной терапии у лиц старше 60 лет с коронавирусной инфекцией на уменьшение частоты присоединения бактериальных инфекций. У лиц старше 60 лет в отделениях реанимации при назначении антибактериальных препаратов при признаках присоединения вторичной бактериальной инфекции, в сравнении с этиотропным назначением антибактериальной терапии при

лечении COVID-19, доказано сокращение частоты выделения патогенных бактерий *Klebsiella pneumoniae* на 11,8% и *Pseudomonas aeruginosa* на 6,3%.

Продемонстрировано, что у лиц пожилого возраста в качестве дополнительного предиктора летального исхода может выступать колонизация нижних дыхательных путей при поступлении в стационар *Enterococcus faecium* и микромицетами. У лиц старческого возраста статистически значимых различий обнаружено не было.

Научно-практическая значимость работы

Изучение особенностей микробиоты нижних дыхательных путей позволило выявить достоверные отличия частоты обнаружения патогенных микроорганизмов у лиц разных возрастных групп с COVID-19: в возрасте 60-74 года и 75-89 лет в сравнении с лицами 18-59 лет *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 5,4% и 9,7%, *Acinetobacter baumannii* на 1,4% и 6,4% и *Candida non albicans* на 1% и 1,2% соответственно. Также выявлено снижение обнаружения представителя резидентной микрофлоры альфа-гемолитических стрептококков с увеличением возраста. На основе этих результатов создана программа для ЭВМ (микроКОВИД), которая позволяет прогнозировать состав микробиоты нижних дыхательных путей при COVID-19 с учетом возраста. Это необходимо для разработки индивидуальной стратегии ведения лиц пожилого и старческого возраста с коронавирусной инфекцией, так как именно эта группа лиц более подвержена бактериальным осложнениям.

Проведенное исследование показало негативное влияние применения антибактериальных препаратов при коронавирусной инфекции без признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции среди лиц пожилого и старческого возраста.

У лиц в возрасте 60-74 года и 18-59 лет из нижних дыхательных путей при госпитализации были выявлены микроорганизмы, которые влияют на неблагоприятный исход при COVID-19 (у людей пожилого возраста данными бактериями явились *Enterococcus faecium* и микромицеты, у молодого и среднего возраста - *Klebsiella pneumoniae*). У лиц в возрасте 60-74 года положительное влияние на исход коронавирусной инфекции было выявлено при обнаружении альфа-гемолитического стрептококка. У людей старческого возраста статистически значимых различий обнаружено не было.

Таким образом, полученные результаты исследования вносят вклад в улучшение мониторинга тяжести течения и прогноза заболевания и позволяют использовать персонализированную тактику ведения пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Положения, выносимые на защиту

1. При коронавирусной инфекции имеются возрастные особенности в микробиоте нижних дыхательных путей, а именно, достоверное снижение частоты встречаемости альфа-гемолитических стрептококков у лиц в возрасте 60-74 года на 9% и людей старше 75 лет на 20,3%, в сравнении с лицами более молодого возраста. А также статистически значимое увеличение патогенных микроорганизмов у лиц пожилого и старческого возраста, в сравнении с лицами в возрасте 18-59 лет: *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 5,4% и 9,7%, *Acinetobacter baumannii* на 1,4% и 6,4% и *Candida non albicans* на 1% и 1,2% соответственно.

2. У лиц в возрасте старше 60 лет с коронавирусной инфекцией, в сравнении с людьми той же возрастной группы с диагнозом пневмония, неассоциированная с коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар наблюдается достоверное увеличение частоты обнаружения альфа-гемолитического стрептококка – в 1,4 раза (представителя резидентной микрофлоры), а так же *Candida albicans* в 1,8 раз (возбудителя кандидоза) и *Neisseria subflava* в 11,3 раза (показателя дисбактериоза) и уменьшение частоты встречаемости *Escherichia coli* в 2,6 раз (патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*), *Pseudomonas aeruginosa* в 5,7 раз и *Acinetobacter calcoaceticus* в 7,3 раза (неферментирующих грамотрицательных бактерий).

3. У лиц в возрасте старше 60 лет с COVID-19, в сравнении с лицами младше 59 лет, достоверно увеличивается частота присоединения вторичной бактериальной инфекции, а именно, в отделениях реанимации и интенсивной терапии *Pseudomonas aeruginosa* в 1,5 раза, в прочих отделениях *Klebsiella pneumoniae* в 2 раза.

При изменении стратегии антибиотикотерапии у лиц старше 60 лет, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, статистически значимо сократилось обнаружение *Klebsiella pneumoniae* на 11,8% и *Pseudomonas aeruginosa* на 6,3%.

4. У лиц пожилого возраста с коронавирусной инфекцией, умерших на госпитальном периоде, в сравнении с выжившими, при поступлении в стационар выявлено достоверное увеличение выделения представителей патогенной микрофлоры *Enterococcus faecium* на 7,1%, микромицетов на 6,7% и снижение представителя нормальной микрофлоры альфа-гемолитических стрептококков на 26,8%; у лиц старческого возраста достоверных различий обнаружено не было.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность результатов исследования определяется углубленным анализом литературных источников, посвященных данной проблеме, большим объемом клинического и лабораторного материала, использованием современных высокотехнологичных микробиологических методов, позволяющих решить поставленные в исследовании задачи. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на XII Всероссийской научно-практической конференции «Межведомственное взаимодействие в лабораторной диагностике: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику подразделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательскую работу лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производила

микробиологические и молекулярно-генетические исследования, статистическую обработку и обобщение полученных результатов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 оригинальных научных работ в отечественных журналах, включая из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований, 5 тезисов докладов. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя литературы, содержащего ссылки на 188 работ, из них на русском языке – 60, на английском – 128. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 13 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

Клинической базой проведения диссертационного исследования явилось Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2» в периоды подъема заболеваемости и перепрофилирования в инфекционный стационар: I период (с 30.03.2020 г. по 26.07.2020 г.), II период (с 10.11.2020 г. по 23.02.2021 г.), III период (с 20.06.2021 г. по 31.07.2021 г.).

В исследование было включено 2635 человек, из которых 139 лиц с диагнозом пневмония, неассоциированная с коронавирусной инфекцией, и 2496 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Исследование было разделено на 4 части.

В *первой части* осуществлялось изучение возрастных особенностей микробного пейзажа из нижних дыхательных путей (НДП), взятого у 2496 человека с COVID-19. Был исследован видовой состав микрофлоры из биоматериала, взятого первично, независимо от даты поступления. Основная группа была разделена на пожилой возраст 60-74 года (1009 человек) и старческий возраст старше 75 лет (504 человека). В контрольную группу вошли 983 человека в возрасте 18-59 лет.

Второй частью исследования явилось изучение отличий микробиоты НДП у лиц разных возрастных групп с пневмонией, ассоциированной и неассоциированной с коронавирусной инфекцией. Основную группу составили, отобранные из первого этапа пациенты, у которых биоматериал был собран не позднее 48 часов от момента

поступления в стационар (1376 человек с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, среди которых было 582 человека в возрасте 18-59 лет и 794 человека старше 60 лет). В группу сравнения вошли 139 человек с пневмонией, неассоциированной с коронавирусной инфекцией, среди которых 71 человек молодого и среднего возраста и 68 человек старше 60 лет. Критерии включения для группы сравнения: лица с диагнозом пневмония вирусной этиологии и неясного генеза. Критерии не включения в группу сравнения: лица с диагнозом бактериальная пневмония.

Третья часть была нацелена на изучение возрастных особенностей микробиоты НДП, с учетом стратегии антибактериальной терапии, основанной на Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19)» версии с 3 по 11, и нахождения в реанимационных и прочих отделениях у лиц с коронавирусной инфекцией. В данный этап было включено 927 человек с коронавирусной инфекцией, выбранных из первого этапа, биоматериал у которых был взят не позднее 48 часов от момента госпитализации, а также при появлении признаков вторичной бактериальной инфекции. Все люди были разделены на лиц младше 59 лет (381 человек) и старше 60 лет (546 человек).

В *четвертой части* исследования было проведено изучение влияния выделенных микроорганизмов из НДП на исход в госпитальном периоде у лиц разных возрастных групп с коронавирусной инфекцией. В данный этап было включено 812 человек выбранных из основной группы второго этапа для углубленного исследования (342 человека в возрасте 18-59 лет, 293 человека в возрасте 60-74 года, 177 человек старше 75 лет).

Общими критериями включения на всех этапах послужили: лица от 18 до 96 лет с подтвержденным диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.2 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован», проходившие лечение в периоды перепрофилирования ГМПБ №2 в инфекционный стационар с 2020 г. по 2022 г. Критериями исключения в исследование: отсутствие роста микроорганизмов при посеве биоматериала, наличие любого установленного онкологического или аутоиммунного заболевания.

Методы исследования

Микробиологические методы исследования

Отбор и транспортировку образцов биоматериала проводили согласно Методическим указаниям МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Биоматериалом из НДП послужили мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и смыв с бронхов, срок доставки материала в лабораторию не превышал двух часов от момента ее получения. Образцы мокроты для культурального исследования доставлялись в лабораторию в стерильных герметично закрывающихся пластиковых контейнерах, БАЛ, смыв с бронхов – в стерильных пробирках.

Из исследования исключался биоматериал при нарушении преаналитического этапа, несоответствии критериям качественной мокроты при окраске по методу Грама, а также клинически незначимого титра выделенных микроорганизмов.

Клинически значимыми считались возбудители, выделенные из мокроты, БАЛ и смывов с бронхов в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл.

В качестве методов идентификации выделенных культур применяли посев на селективные и хромогенные питательные среды, а также метод матрично-активированной лазерной дезорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией, который основан на многократном воздействии лазерного импульса на бактериальные клетки, помещенные на мишень и предварительно покрытые раствором матрицы. Анализ белковых профилей образцов чистых культур микроорганизмов, при помощи MALDI-ToF масс-спектрометрии, проводили с использованием программного обеспечения FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

Для определения чувствительности к антимикробным препаратам использовали четыре метода: диско-диффузионный (диски Bio-Rad, США), градиентной диффузии (E-тестов) (BioMerieux, Франция) на среде Мюллера-Хинтона (Bio-Rad, США), автоматизированный метод на бактериологическом анализаторе MicroscanWalk-Away 40-Plus (Beckman Coulter, США) и метод серийных разведений для определения чувствительности к колистину. Результаты интерпретировали, руководствуясь оценочными критериями установленными Европейским комитетом по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (EUCAST 2019-2022 гг.).

Молекулярно-биологические методы исследования

Каждому пациенту проводилось ПЦР-исследование вируса SARS-CoV-2 набором реагентов РеалБест (Россия) РНК SARS-CoV-2 (№ РЗН 2020/9896) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора в CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США) с термоблоком 96 x 0.2 мл, согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение Новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 1-11).

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 19 (USA) и Microsoft Excel, Office 365 (USA). Для оценки показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Вилка. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера при частоте встречаемого признака ниже 5. Для анализа выживаемости между лицами, у которых обнаруживались и не обнаруживались рассматриваемые микроорганизмы, использовали метод Каплана-Мейера, для оценки различий между группами был проведен парный логарифмический тест. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности микробиоты нижних дыхательных путей у лиц разных возрастных групп с подтверждённым диагнозом COVID-19

При сравнении частоты встречаемости микроорганизмов среди лиц разных возрастных групп было обнаружено, что частота встречаемости альфа-гемолитических стрептококков с увеличением возраста статистически значимо снижалась (рисунок 1).

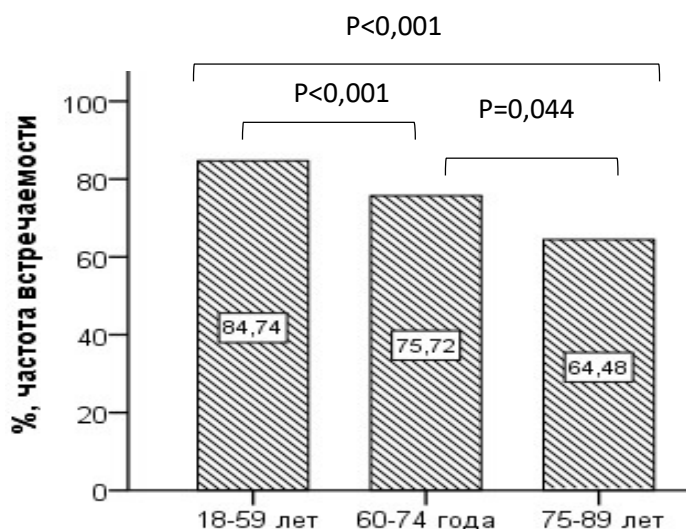


Рисунок 1. Частота встречаемости альфа-гемолитических стрептококков в разных возрастных группах

Частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae* была самой высокой среди лиц в возрасте 75-89 лет (97 (19,2%)) по сравнению с лицами 60-74 года, (151 (14,9%)) и 18-59 лет (94 (9,6%)) (рисунок 2).

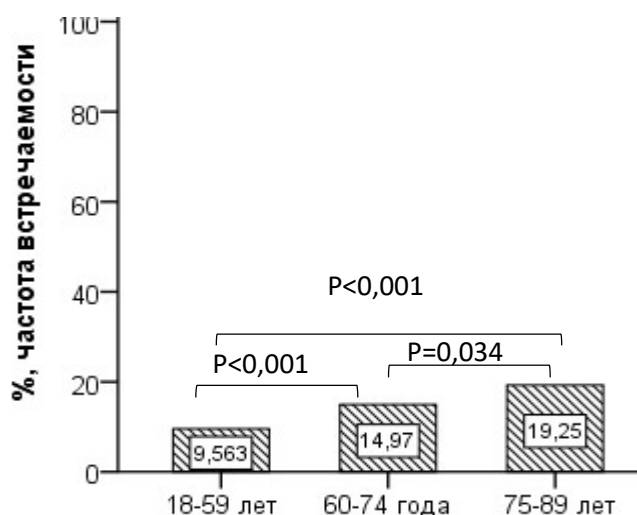


Рисунок 2. Частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae* в разных возрастных группах

Среди лиц 75-89 лет частота встречаемости *Acinetobacter baumannii* была статистически значимо выше (60 (11,9%)) по сравнению с лицами в возрасте 60-74 года (70 (6,9%)) и 18-59 лет (54 (5,5%)) (рисунок 3).

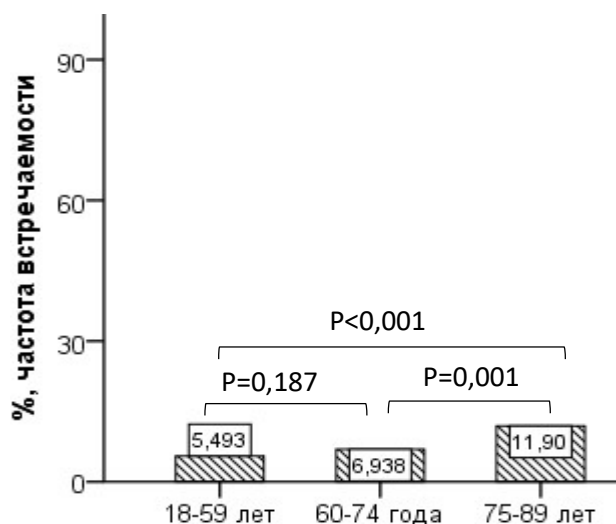


Рисунок 3. Частота встречаемости *Acinetobacter baumannii* в разных возрастных группах

У пациентов в возрасте 60-74 года и 75-89 лет статистически значимо чаще встречалась *Candida non albicans* (14 (1,4%) при $p=0,030$ и 8 (1,6%) при $p=0,027$ для 60-74 года и 75-89 лет соответственно) по сравнению с лицами 18-59 лет (4 (0,4%) при $p=0,030$).

При сравнительной оценке микробного пейзажа было получено, что у лиц 75-89 лет статистически значимо чаще наблюдался *Staphylococcus aureus* (41(8,1%)) по сравнению с людьми в возрасте 60-74 года (51 (5,1%) при $p=0,018$).

Сравнительная характеристика микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста с диагнозом пневмония ассоциированная и неассоциированная с коронавирусной инфекцией

При анализе различий микробиоты НДП у лиц старше 60 лет с пневмонией ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID+), в сравнении с лицами той же возрастной группы, с пневмонией, неассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-) наблюдалось: статистически значимое снижение встречаемости *Pseudomonas aeruginosa* (10 (1,3%) у COVID+ и 5 (7,4%) у COVID- при $p=0,004$), *Escherichia coli* (22 (2,8%) и 5 (7,4%) соответственно при $p=0,037$), *Acinetobacter calcoaceticus* (5 (0,6%) и 3 (4,4%) при $p=0,020$) и увеличение альфа-гемолитических стрептококков (647 (81,5%) и 39 (57,4%) при $p<0,001$), *Candida albicans* (256 (32,2%) и 12 (17,6%) при $p=0,013$), *Neisseria subflava* (134 (16,9%) и 1 (1,5%) при $p<0,001$).

При сравнении микробиоты НДП у пациентов младше 59 лет с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, увеличивалась частота встречаемости альфа-гемолитических стрептококков (528 (90,7%) у COVID+ и 51 (71,8%) у COVID- при $p<0,001$), *Candida albicans* (146 (25,1%) и 3 (4,2%) соответственно при $p=0,013$), *Neisseria subflava* (105 (18,0%) и 1 (1,4%) при $p<0,001$), при сравнении с лицами той же возрастной группы с пневмонией, неассоциированной с COVID- 19 (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика микробиома НДП у лиц с COVID+ и COVID- в двух возрастных группах

Микроорганизмы	Старше 60 лет		P	Младше 59 лет		P
	COVID+ (n=790)	COVID- (n=68)		COVID+ (n=582)	COVID- (n=71)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (3,9%)	1 (1,5%)	0,505	13 (2,2%)	2 (2,8%)	0,673
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	5 (0,6%)	3 (4,4%)	0,020	4 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Candida albicans</i>	256 (32,2%)	12 (17,6%)	0,013	146 (25,1%)	3 (4,2%)	<0,001
<i>Candida krusei</i>	5 (0,6%)	2 (2,9%)	0,099	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Corynebacterium sp</i>	16 (2,0%)	0 (0,0%)	0,629	8 (1,4%)	1 (1,4%)	1,000
Альфа-гемолитический стрептококк	647 (81,5%)	39 (57,4%)	<0,001	528 (90,7%)	51 (71,8%)	<0,001
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (1,3%)	5 (7,4%)	0,004	2 (0,3%)	1 (1,4%)	0,292
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	74 (9,3%)	7 (10,3%)	0,792	51 (8,8%)	7 (9,9%)	0,759
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	75 (9,4%)	4 (5,9%)	0,509	43 (7,4%)	2 (2,8%)	0,213
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (1,6%)	0 (0,0%)	0,615	11 (1,9%)	0 (0,0%)	0,619
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (0,5%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0%)	0 (0,0%)	-
<i>Escherichia coli</i>	22 (2,8%)	5 (7,4%)	0,037	9 (1,5%)	1 (1,4%)	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60 (7,6%)	6 (8,8%)	0,706	26 (4,5%)	5 (7,0%)	0,368
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,3%)	1 (1,4%)	0,292
<i>Candida non albicans</i>	10 (1,3%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Enterobacter sp</i>	19 (2,4%)	2 (2,9%)	0,678	10 (1,7%)	2 (2,8%)	0,630
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (0,8%)	1 (1,5%)	0,439	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Neisseria subflava</i>	134 (16,9%)	1 (1,5%)	<0,001	105 (18,0%)	1 (1,4%)	<0,001
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,3%)	1 (1,4%)	0,292
Микромицеты	5 (0,6%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,2%)	0 (0,0%)	-
<i>Citrobacter sp</i>	4 (0,5%)	1 (1,5%)	0,338	3 (0,5%)	1 (1,4%)	1,000
<i>Pseudomonas sp</i>	2 (0,3%)	1 (1,5%)	0,219	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,370
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0,109
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0,079	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,109
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Actinomyces israelii</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Анализ микробиоты у лиц старшей возрастной группы с диагнозом COVID-19 с учетом стратегии антибактериальной терапии и нахождения в реанимационных и прочих отделениях

В соответствии с периодами перепрофилирования ГМПБ №2 в инфекционный стационар и изменений версий ВМП мы выделили 2 этапа стратегий применения антибактериальных препаратов:

1 этап – с 30.03.2020 по 07.02.2021 (3-9 версия ВМП) - в этиотропном лечении используется азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином).

2 этап – с 08.02.2021 по 23.02.2021 и с 20.06.2021 по 31.07.2021 (10-11 версии ВМП) – антибактериальная терапия применялась только при признаках присоединения вторичной бактериальной инфекции (снижение сатурации ($SpO_2 < 88\%$), лейкоцитоз более $(10-12) \times 10^9/л$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня прокальцитонина более $0,5$ нг/мл).

Так как нахождение в ОРИТ является одним из факторов присоединения вторичной бактериальной инфекции, то все отделения были разделены на две группы: ОРИТ и прочие отделения (все остальные отделения кроме отделений реанимации и интенсивной терапии).

Схема сравнения микробиоты НДП статистически значимых микроорганизмов в ОРИТ с прочими отделениями в зависимости от возрастной группы и этапов стратегии представлена на рисунке 4.

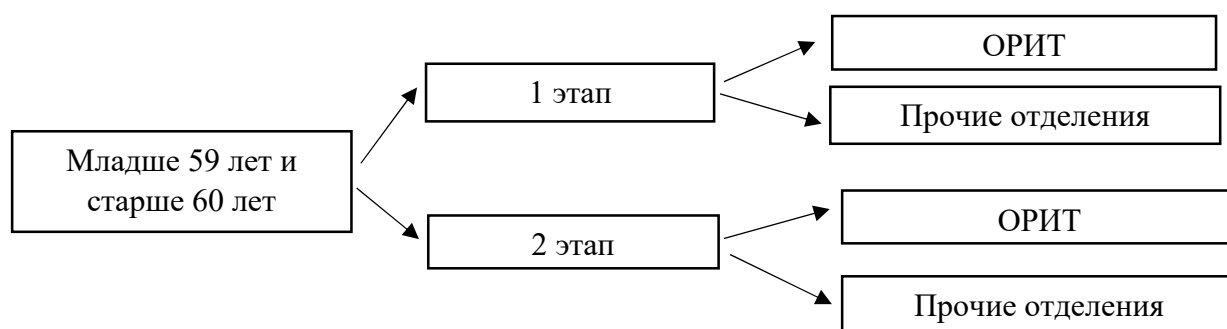


Рисунок 4. Схема сравнения статистически значимых микроорганизмов у лиц младше 59 лет и старше 60 лет в зависимости от этапа стратегии применения антибактериальных препаратов и отделений

При сравнении частоты встречаемости микроорганизмов в 1 этапе стратегии антибиотикотерапии у лиц младше 59 лет, было получено, что у пациентов, находившихся в ОРИТ увеличивалась частота обнаружения следующих микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* (49 (26,2%) и 84 (5,2%)), *Acinetobacter baumannii* (49 (26,2%) и 39 (2,4%)), *Pseudomonas aeruginosa* (12 (6,4%) и 13 (0,8%)), в сравнении с людьми, находившихся в прочих отделениях (при $p < 0,05$). В то время как встречаемость альфа-гемолитических стрептококков (17 (9,1%) и 787 (48,3%)), *Candida albicans* (11 (5,9%) и 319 (19,6%)) и *Neisseria subflava* (1 (0,5%) и 130 (8,0%)) (при $p < 0,05$) увеличивалась у лиц, находившихся в прочих отделениях в сравнении с лицами из ОРИТ.

При анализе частоты обнаружения микроорганизмов во 2 этапе стратегии антибиотикотерапии наблюдалось увеличение частоты встречаемости *Klebsiella pneumoniae* (6 (14,6%) и 16 (4,4%)), *Acinetobacter baumannii* (10 (24,4%) и 16 (4,4%)), *Pseudomonas aeruginosa* (4 (9,8%) и 1 (0,3%)) в ОРИТ в сравнении с людьми, находившихся в прочих отделениях (при $p < 0,05$). В то время как частота обнаружения альфа-гемолитических стрептококков (4 (9,8%) и 189 (51,9%)), *Candida albicans* (3 (7,3%) и 53 (14,6%)) и *Neisseria subflava* (0 (0,0%) и 24 (6,6%)) (при $p < 0,05$) увеличивалась у лиц, находившихся в прочих отделениях в сравнении с лицами в ОРИТ (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение статистически значимых микроорганизмов у лиц младше 59 лет в зависимости от этапа стратегии и отделений

Микроорганизмы	1 этап		2 этап	
	ОРИТ	Прочие отделения	ОРИТ	Прочие отделения
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49 (26,2%)	84 (5,2%)	6 (14,6%)	16 (4,4%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	49 (26,2%)	39 (2,4%)	10 (24,4%)	16 (4,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (6,4%)	13 (0,8%)	4 (9,8%)	1 (0,3%)
Альфа-гемолитический стрептококк	17 (9,1%)	787 (48,3%)	4 (9,8%)	189 (51,9%)
<i>Candida albicans</i>	11 (5,9%)	319 (19,6%)	3 (7,3%)	53 (14,6%)
<i>Neisseria subflava</i>	1 (0,5%)	130 (8,0%)	0 (0,0%)	24 (6,6%)

Примечание. Статистически значимые отличия при $p < 0,05$

При сравнении частоты встречаемости микроорганизмов в 1 этапе стратегии антибиотикотерапии у лиц старше 60 лет, было получено, что у людей, находившихся в ОРИТ увеличивалась частота обнаружения *Klebsiella pneumoniae* (126 (29,8%) и 221 (7,9%)), *Acinetobacter baumannii* (111 (26,2%) и 78 (2,8%)), *Pseudomonas aeruginosa* (54 (12,8%) и 21 (0,8%)), в сравнении с лицами, находившихся в прочих отделениях (при $p < 0,05$). В то время как встречаемость альфа-гемолитических стрептококков (20 (4,7%) и 1139 (40,7%)), *Candida albicans* (26 (6,2%) и 610 (21,8%)) и *Neisseria subflava* (0 (0,0%) и 184 (6,6%)) (при $p < 0,05$) увеличивалась у лиц, находившихся в прочих отделениях в сравнении с лицами из ОРИТ.

При анализе частоты высеваемости микроорганизмов во 2 этапе стратегии антибиотикотерапии наблюдалось увеличение частоты встречаемости *Klebsiella pneumoniae* (25 (18,0%) и 48 (8,7%)), *Acinetobacter baumannii* (40 (28,8%) и 37 (6,7%)), *Pseudomonas aeruginosa* (9 (6,5%) и 4 (0,7%)) в ОРИТ в сравнении с лицами, находившихся в прочих отделениях (при $p < 0,05$). В то время как частота обнаружения альфа-гемолитического стрептококка (7 (5,0%) и 207 (37,3%)), *Candida albicans* (7 (5,0%) и 87 (15,7%)) и *Neisseria subflava* (0 (0,0%) и 24 (4,3%)) (при $p < 0,05$) увеличивалась у лиц, находившихся в прочих отделениях в сравнении с людьми из ОРИТ (таблица 3).

Таблица 3

Сравнение статистически значимых микроорганизмов у лиц старше 60 лет в зависимости от этапа стратегии и отделений

Микроорганизмы	1 этап		2 этап	
	ОРИТ	Прочие отделения	ОРИТ	Прочие отделения
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	126 (29,8%)	221 (7,9%)	25 (18,0%)	48 (8,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	111 (26,2%)	78 (2,8%)	40 (28,8%)	37 (6,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54 (12,8%)	21 (0,8%)	9 (6,5%)	4 (0,7%)
Альфа-гемолитический стрептококк	20 (4,7%)	1139 (40,7%)	7 (5,0%)	207 (37,3%)
<i>Candida albicans</i>	26 (6,2%)	610 (21,8%)	7 (5,0%)	87 (15,7%)
<i>Neisseria subflava</i>	0 (0,0%)	184 (6,6%)	0 (0,0%)	24 (4,3%)

Примечание. Статистически значимые отличия при $p < 0,05$

Схема сравнения наиболее часто встречающихся микроорганизмов в ОРИТ между лицами двух возрастных групп в зависимости от этапа стратегии антибактериальной терапии представлена на рисунке 5.

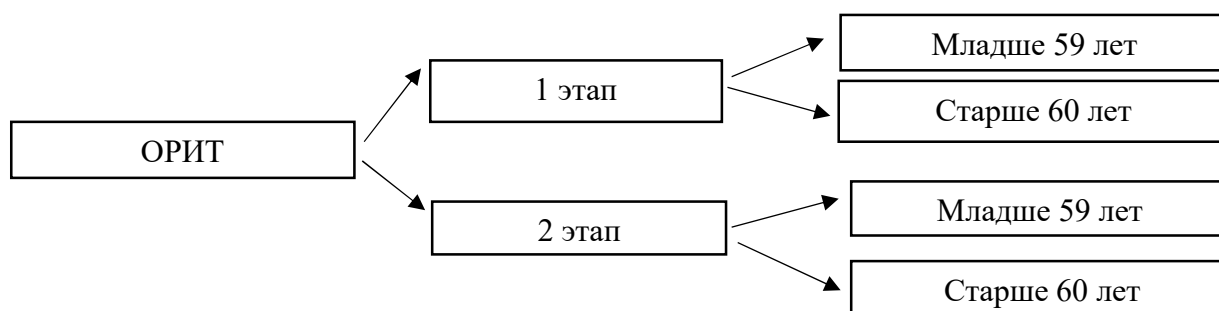


Рисунок 5. Схема сравнения наиболее часто встречающихся микроорганизмов в ОРИТ между лицами двух возрастных групп в зависимости от этапа стратегии антибактериальной терапии

В *1 этапе* стратегии антибиотикотерапии у лиц старше 60 лет, находившихся в ОРИТ частота обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* (54 (12,8%) и 12 (6,4%) соответственно при $p=0,020$) статистически значимо была выше, чем у лиц младше 59 лет. У пациентов младше 59 лет - альфа-гемолитические стрептококки (17 (9,1%) и 20 (4,7%) при $p=0,037$) и *Proteus spp.* (12 (6,4%) и 7 (1,7%) при $p=0,002$) (рисунок 6).

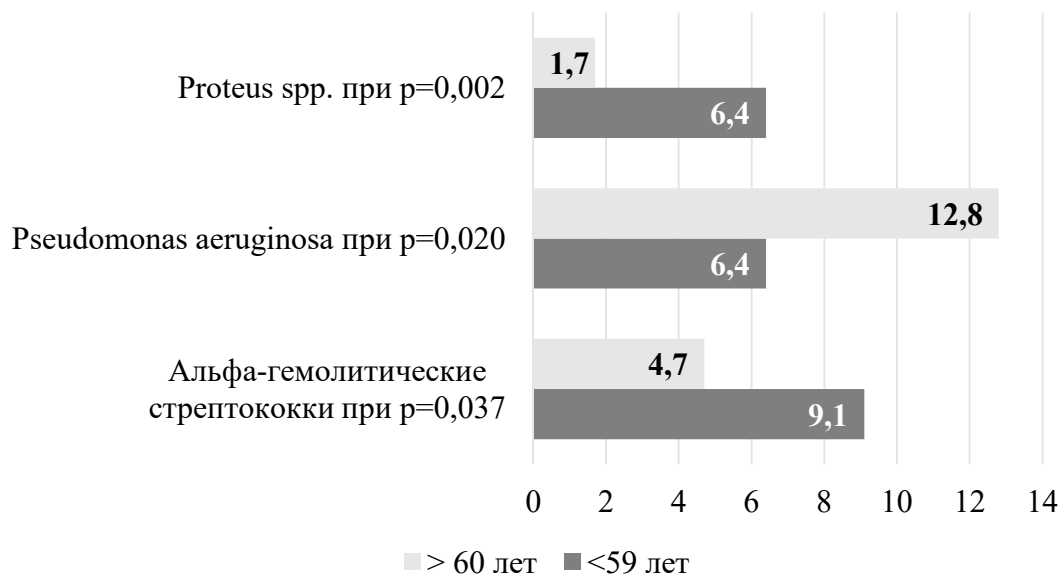


Рисунок 6. Структура часто встречаемых микроорганизмов в двух возрастных группах в первом этапе в ОРИТ, %

Во 2 этапе стратегии антибиотикотерапии у лиц старше 60 и младше 59 лет находившихся в ОРИТ статистически значимых различий обнаружено не было.

Схема сравнения наиболее часто встречающихся микроорганизмов в прочих отделениях между лицами двух возрастных групп в зависимости от этапа стратегии антибактериальной терапии представлена на рисунке 7.

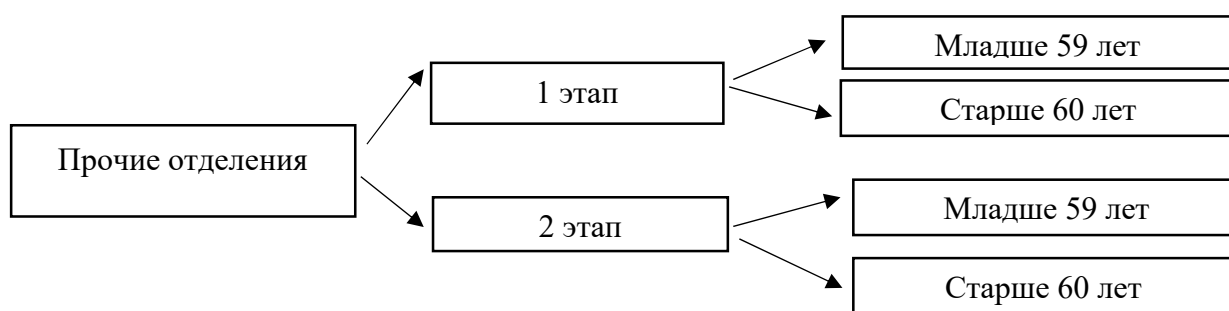


Рисунок 7. Схема сравнения наиболее часто встречающихся микроорганизмов в прочих отделениях между лицами двух возрастных групп в зависимости от этапа стратегии антибактериальной терапии

В 1 этапе стратегии у лиц старше 60, находившихся в прочих отделениях статистически значимо увеличивалась частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae* (221 (7,9%) и 84 (5,2%) при $p=0,001$) в сравнении с людьми младше 59 лет. У лиц младше 59 лет - альфа-гемолитические стрептококки (787 (48,3%) и 1139 (40,7%) при $p<0,001$) (рисунок 8).

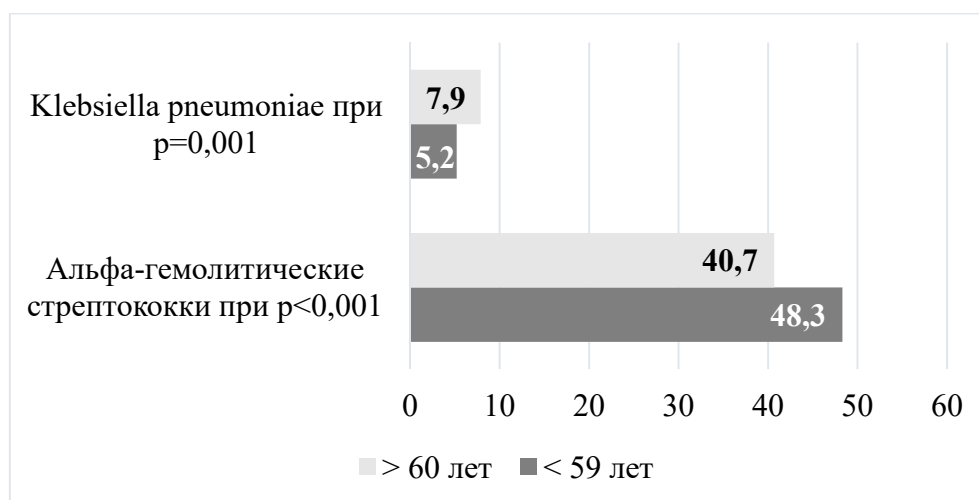


Рисунок 8. Структура часто встречаемых микроорганизмов у двух возрастных групп в первом этапе в прочих отделениях, %

Во 2 *этапе* стратегии у лиц старше 60, находившихся в прочих отделениях частота обнаружения *Klebsiella pneumoniae* (48 (8,6%) и 16 (4,4%) при $p=0,013$) статистически значимо была выше при сравнении с людьми младше 59 лет. У лиц младше 59 лет - альфа-гемолитический стрептококк (189 (51,9%) и 207 (37,3%) при $p<0,001$) (рисунок 9).

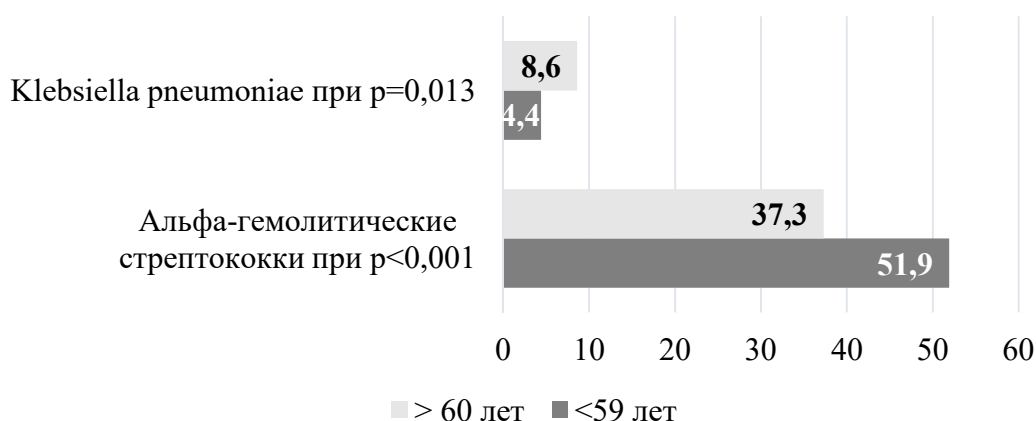


Рисунок 9. Структура часто встречаемых микроорганизмов у двух возрастных групп во втором этапе в прочих отделениях, %

Далее мы рассматривали лиц старше 60 лет, как группу риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции и осложнений данного заболевания.

Схема сравнения госпитальных грамотрицательных микроорганизмов, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (MDR), в обоих этапах стратегий антибактериальной терапии между ОРИТ и прочими отделениями у лиц старше 60 лет представлена на рисунке 10.

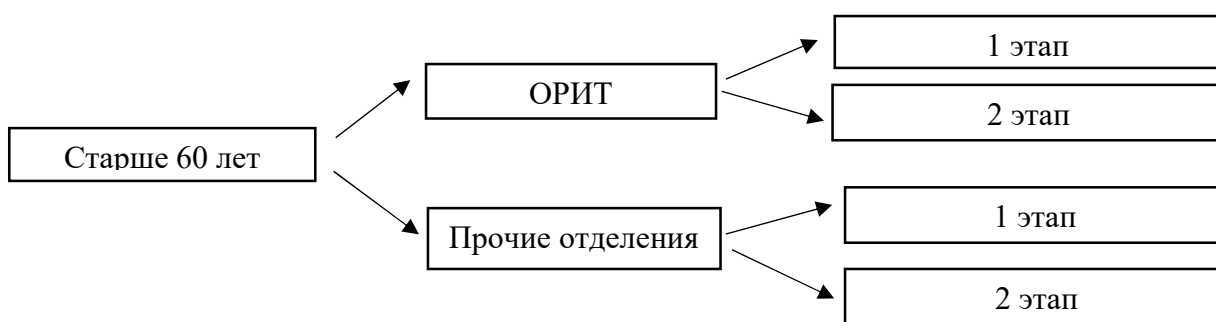


Рисунок 10. Схема сравнения госпитальных грамотрицательных микроорганизмов, в обоих этапах стратегий антибактериальной терапии между ОРИТ и прочими отделениями у лиц старше 60 лет

В 1 этапе антибиотикотерапии в сравнении со 2 этапом наблюдалось статистически значимое увеличение встречаемости *Klebsiella pneumoniae* (126 (29,8%) и 25 (18,0%) при $p=0,006$) и *Pseudomonas aeruginosa* (54 (12,8%) и 9 (6,5%) при $p=0,041$). Во 2 этапе наиболее часто высевали такие микроорганизмы как *Acinetobacter baumannii* MDR (39 (52,7%) и 109 (37,5%) при $p=0,044$) (Таблица 4).

Таблица 4

Основные микроорганизмы, выделенные в двух этапах в ОРИТ

Микроорганизмы	ОРИТ 1 этап (n=337)	ОРИТ 2 этап (n=87)	Уровень значимости
Альфа-гемолитический стрептококк	20 (4,7%)	7 (5,0%)	0,883
<i>Neisseria subflava</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Candida albicans</i>	26 (6,1%)	7 (5,0%)	0,629
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	126 (29,8%)	25 (18,0%)	0,006
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR	89 (30,6%)	16 (21,6%)	0,255
<i>Acinetobacter baumannii</i>	111 (26,2%)	40 (28,8%)	0,558
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	109 (37,5%)	39 (52,7%)	0,044
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54 (12,8%)	9 (6,5%)	0,041
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	18 (6,2%)	4 (5,4%)	0,442

При исследовании лиц, находившихся в прочих отделениях, мы получили следующие данные: в 1 этапе антибиотикотерапии, в сравнении со 2 этапом, у лиц, находившихся в прочих отделениях, статистически значимо чаще встречались *Neisseria subflava* (6,6%) и *Candida albicans* (21,8%) (при $p=0,045$ и $p=0,001$ соответственно). В свою очередь во 2 этапе наиболее часто высевались такие микроорганизмы как *Acinetobacter baumannii* (6,7%) при $p<0,001$. Так же стоит отметить, что *Acinetobacter baumannii* MDR (25,8%) чаще встречался во 2 этапе в прочих отделениях при $p=0,001$ (Таблица 5). Стоит отметить, что все мультирезистентные штаммы были чувствительны только к полимиксинам.

Структура основных микроорганизмов в прочих отделениях ГМПБ 2

Микроорганизмы	Прочие отделения 1 этап (n=2252)	Прочие отделения 2 этап (n=406)	Уровень значимости
Альфа-гемолитический стрептококк	1139 (40,7%)	207 (37,3%)	0,134
<i>Neisseria subflava</i>	184 (6,6%)	24 (4,3%)	0,045
<i>Candida albicans</i>	609 (21,8%)	87 (15,7)	0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	221 (7,9%)	48 (8,6%)	0,552
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR	69 (21,6%)	19 (21,3%)	0,892
<i>Acinetobacter baumannii</i>	78 (2,8%)	37 (6,7%)	<0,001
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	53 (16,6%)	23 (25,8%)	0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (0,8%)	4 (0,7%)	0,941
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	7 (2,2%)	0 (0,0%)	0,311

Особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей, коррелирующие с исходами COVID-19 у лиц разных возрастных групп

Для решения поставленных задач мы сравнили микробиоценоз в зависимости от исхода (благоприятного – выжившие на госпитальном этапе (736 человек) и неблагоприятного исхода – умершие на госпитальном этапе (76 человек)).

Микробиом респираторного тракта при исследовании у лиц с коронавирусной инфекцией до начала лечения в стационаре был представлен 19 родами микроорганизмов – *Streptococcus*, *Neisseria*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки), *Corynebacterium non diphtheriae*, *Enterococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas*, *Morganella*, *Candida*, *Penicillium*, *Mucor* (*Penicillium*, *Mucor* объединены в группу микромицеты, род *Candida* был выделен отдельно).

При сравнении частоты обнаружения микроорганизмов у лиц с благоприятным и неблагоприятным исходом было получено у первых статистически значимое увеличение частоты встречаемости альфа-гемолитических стрептококков (647 (87,9%) и 52 (68,4%) при $p < 0,001$) и снижение обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* (5 (0,7%) и 3 (3,9%) при $p = 0,031$), *Enterococcus faecium* (1 (0,1%) и 2 (2,6%) при $p = 0,024$), *Klebsiella pneumoniae* (37 (5,0%) и 9 (11,8%) при $p = 0,014$) и микромицеты (1 (0,1%) и 3 (3,9%) при $p = 0,003$). Стоит отметить, что наблюдалась тенденция увеличения встречаемости *Staphylococcus aureus* (63 (8,6%) и 11 (14,5%)), коагулазонегативных стафилококков (63 (8,6%) и 11 (14,5%)).

Сравнение микробиоценоза отделяемого НДП пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от исхода показало, что у лиц с благоприятным исходом, статистически значимо снижалось в сравнении с лицами с летальным исходом, выделение *Klebsiella pneumoniae* (9 (2,7%) и 3 (25,0%) при $p = 0,006$). В группе пожилого возраста обнаружение альфа-гемолитических стрептококков (232 (87,5%) и 17 (60,7%) при $p < 0,001$) было выше, а *Enterococcus faecium* (0 (0,0%) и 2 (7,1%) при $p = 0,009$) и микромицетов (1 (0,4%) и 2 (7,1%) при $p = 0,025$) ниже у лиц с благоприятным исходом в отличие от лиц с неблагоприятным исходом. Стоит отметить, что наблюдалась тенденция увеличения выявления *Enterococcus faecalis* (3(1,1%) и 2(7,1%)) у лиц с неблагоприятным исходом. У лиц старше 75 лет достоверных различий по частоте встречаемости микроорганизмов не было, но отмечалась тенденция увеличения коагулазонегативных стафилококков (13 (9,2%) и 7 (19,7%)) и уменьшения *Neisseria subflava* (27 (19,1%) и 2 (5,6%)) (Таблица 6).

Частота встречаемости микроорганизмов в разных возрастных группах в зависимости от исхода

Микроорганизмы	18-59 лет			60-74 года			Старше 75 лет		
	Благо-приятный исход (n=330)	Неблаго-приятный исход (n=12)	Уровень значимости	Благо-приятный исход (n=265)	Неблаго-приятный исход (n=28)	Уровень значимости	Благо-приятный исход (n=141)	Неблаго-приятный исход (n=36)	Уровень значимости
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (1,8%)	1 (8,3%)	0,223	5 (1,9%)	1 (3,6%)	0,456	4 (2,8%)	1 (2,8%)	1,000
<i>Acinetobacter spp</i>	3 (0,9%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0,583
<i>Candida albicans</i>	64 (19,4%)	1 (8,3%)	0,475	83 (31,3%)	9 (32,1%)	1,000	33 (23,4%)	13 (36,1%)	0,121
<i>Candida non albicans</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	6 (2,3%)	1 (3,6%)	0,509	5 (3,5%)	1 (2,8%)	1,000
<i>Corynebacterium spp</i>	5 (1,5%)	0 (0,0%)	1,000	6 (2,3%)	1 (3,6%)	0,509	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0,583
Альфа-гемолитический стрептококк	305 (92,4%)	11 (91,7%)	0,923	232 (87,5%)	17 (60,7%)	<0,001	110 (78,0%)	24 (66,7%)	0,156
<i>Proteus spp</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	3 (1,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,8%)	1 (3,6%)	0,261	2 (1,4%)	2 (5,6%)	0,184
<i>Pseudomonas spp</i>	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,203
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (8,8%)	1 (8,3%)	1,000	17 (6,4%)	4 (14,3%)	0,127	17 (12,1%)	6 (16,7%)	0,463
Коагулазонегативные стафилококки	30 (9,1%)	1 (8,3%)	1,000	20 (7,5%)	3 (10,7%)	0,470	13 (9,2%)	7 (19,4%)	0,084
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (1,5%)	0 (0,0%)	1,000	3 (1,1%)	2 (7,1%)	0,074	3 (2,1%)	1 (2,8%)	1,000
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0,009	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	7 (2,1%)	0 (0,0%)	1,000	7 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000	3 (2,1%)	2 (5,6%)	0,269
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (2,7%)	3 (25,0%)	0,006	19 (7,2%)	4 (14,3%)	0,255	9 (6,4%)	2 (5,6%)	1,000
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Enterobacter spp</i>	6 (1,8%)	0 (0,0%)	1,000	7 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000	3 (2,1%)	3 (8,3%)	0,100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Neisseria subflava</i>	67 (20,3%)	2 (16,7%)	1,000	49 (18,5%)	6 (21,4%)	0,705	27 (19,1%)	2 (5,6%)	0,074
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Микромицеты	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,4%)	2 (7,1%)	0,025	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,203
<i>Klebsiella spp</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Citrobacter spp</i>	3 (0,9%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,8%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Morganella morganii</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

При исследовании микробиоценоза у разных возрастных групп при благоприятном исходе в группе 18-59 лет, наблюдалось статистически значимое снижение обнаружения, в сравнении с лицами 60-74 года, *Candida albicans* (64 (19,4%) и 83 (31,3%) при $p=0,001$), *Candida non albicans* (1 (0,3%) и 6 (2,3%) при $p=0,049$), *Klebsiella pneumoniae* (9 (2,7%) и 19 (7,2%) при $p=0,011$) и увеличение альфа-гемолитических стрептококков (305 (92,4%) и 232 (87,5%) при $p=0,046$). У лиц пожилого возраста частота встречаемости альфа-гемолитических стрептококков (232 (87,5%) и 110 (78,0%) при $p=0,012$) выше, чем у пациентов старческого возраста. В группе старше 75 лет наблюдалось увеличение обнаружения *Candida non albicans* (5 (3,5%) и 1 (0,3%) при $p=0,010$) в сравнении с лицами в возрасте 18-59 лет и снижение альфа-гемолитических стрептококков (110 (78,0%) и 305 (92,4%) при $p<0,001$).

В результате исследования микробиоценоза у разных возрастных групп при неблагоприятном исходе статистически значимых различий не было. Прослеживалась тенденция снижения встречаемости *Klebsiella pneumoniae* при сравнении лиц молодого и среднего возраста с людьми в возрасте 75-89 лет (3 (25,0%) у лиц в возрасте 18-59 лет и 2 (5,6%) у людей старческого возраста).

Таким образом, результаты исследования показали, что при коронавирусной инфекции наблюдалось преобладание в нижних дыхательных путях альфа-гемолитических стрептококков, грибов *Candida albicans* и грамотрицательных бактерий часто устойчивых к действию широкого ряда антибиотиков, в частности, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Это говорит о том, что у лиц с COVID-19 чаще выявляется кандидоз. При этом патогенные бактерии выявляются реже, чем встречается резидентная микрофлора. Стоит отметить, что у лиц старшей возрастной группы с увеличением возраста снижалась частота обнаружения резидентной микрофлоры (альфа-гемолитических стрептококков) и увеличивалась частота выявления патогенных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*) и дрожжеподобных грибов *Candida non albicans*, в сравнении с людьми молодого и среднего возраста. Это говорит о тенденции роста присоединения бактериальной инфекции, вызванной данными возбудителями, с увеличением возраста, что является одним из отягощающих факторов течения данного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста.

При сравнении микробиоты из нижних дыхательных путей у лиц старшей возрастной группы с пневмонией, ассоциированной и неассоциированной с коронавирусной инфекцией было показано, что при COVID-19 чаще встречаются альфа-гемолитический стрептококк, *Candida albicans*, *Neisseria subflava* и реже патогенные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*), чем у лиц с пневмонией, вызванной другими вирусными агентами. Эти наблюдения показывают, что при коронавирусной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста реже, чем при других вирусных пневмониях, обнаруживается присоединение вторичной бактериальной инфекции, следовательно, назначение антибиотиков при данном заболевании нецелесообразно до появления признаков бактериальных осложнений.

Было получено, что изменение стратегии антибактериальной терапии (с назначения антибиотиков повсеместно (1 этап) на только при признаках присоединения бактериальной инфекции (2 этап)) привело к сокращению у лиц старше 60 лет выделения

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa* в отделениях ОРИТ и увеличению в прочих отделениях встречаемости *Candida albicans* и *Neisseria subflava*. Из чего следует, что назначение антибиотиков только при признаках бактериальной инфекции уменьшило частоту бактериальных осложнений, что наиболее важно для лиц старшей возрастной группы, так как у них в сравнении с лицами младше 59 лет вторичная бактериальная инфекция присоединяется чаще (в отделениях реанимации и интенсивной терапии *Pseudomonas aeruginosa*, в прочих отделениях *Klebsiella pneumoniae*).

Исследование позволило выявить микроорганизмы, обнаружение которых у лиц с коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар влияет на исход заболевания. Прогноз был благоприятный при выделении альфа-гемолитических стрептококков. Такие микроорганизмы как *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и микромицетов указывали на неблагоприятный исход при данном заболевании. Причем у лиц в возрасте 18-59 лет чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae*, а у пациентов в возрасте 60-74 года - *Enterococcus faecium* и микромицеты. У людей старческого возраста значимых результатов получено не было.

Полученные данные позволят корректировать тактику лечения лиц пожилого и старческого возраста с коронавирусной инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. С увеличением возраста при коронавирусной инфекции в микробиоте нижних дыхательных путей снижалась частота обнаружения альфа-гемолитических стрептококков (представитель резидентной микрофлоры) при $p < 0,05$ (у лиц 60-74 года и 75-89 лет на 9% и 20,3% реже в сравнении с лицами 18-59 лет; у лиц 75-89 лет на 11% реже, чем в группе 60-74 года).

У лиц старшей возрастной группы увеличивалась частота выявления следующих патогенных микроорганизмов при $p < 0,05$: в возрасте 60-74 года и 75-89 лет в сравнении с лицами 18-59 лет *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 5,4% и 9,7%, *Acinetobacter baumannii* на 1,4% и 6,4% и *Candida non albicans* на 1% и 1,2% соответственно. У лиц старческого возраста в сравнении с лицами пожилого возраста *Klebsiella pneumoniae* встречалась чаще на 4,3%, *Staphylococcus aureus* на 3%.

2. У лиц старше 60 лет с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, наблюдалось увеличение частоты встречаемости альфа-гемолитических стрептококков в 1,4 раза ($p < 0,05$) и микроорганизмов указывающих на кандидоз и дисбактериоз (*Candida albicans* в 1,8 раз и *Neisseria subflava* в 11,3 раза, $p < 0,05$), а так же снижение выявления патогенных грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* в 5,7 раз ($p = 0,004$), *Escherichia coli* в 2,6 раз ($p = 0,037$), *Acinetobacter calcoaceticus* в 7,3 раза ($p = 0,020$)), в сравнении с лицами той же возрастной категорией с пневмонией, неассоциированной с коронавирусной инфекцией.

3. В этапе стратегии, когда назначение антибиотикотерапии у лиц с COVID-19 было повсеместно (1 этап), в сравнении со стратегией, когда назначение антибиотикотерапии было при присоединении бактериальной инфекции (2 этап) у лиц старше 60 лет с коронавирусной инфекцией выявлены следующие особенности ($p < 0,05$):

- в отделении реанимации и интенсивной терапии чаще высевались грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella pneumoniae* (в 3,8 и 2,1 раза соответственно), *Acinetobacter*

baumannii (в 9,4 и 4,3 раза соответственно) и *Pseudomonas aeruginosa* (в 16 и 9,3 раза соответственно).

- в прочих отделениях увеличивалась частота встречаемости альфа-гемолитических стрептококков (в 8,7 и 7,5 раза соответственно), *Candida albicans* (в 3,5 и 3,1 раза соответственно) и *Neisseria subflava* (встречалась только в прочих отделениях).

В независимости от антибактериальной стратегии и отделений у лиц старше 60 лет в сравнении с лицами младше 59 лет, увеличивалась частота выделения патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$): в 1 этапе стратегии у лиц пожилого и старческого возраста, в сравнении с лицами младше 59 лет, в отделениях реанимации и интенсивной терапии в 2 раза чаще встречалась *Pseudomonas aeruginosa*, в прочих отделениях *Klebsiella pneumoniae* - в 1,5 раза. Во 2 этапе стратегии у лиц старше 60 лет, в сравнении с лицами младше 59 лет, в отделениях реанимации и интенсивной терапии статистических различий обнаружено не было, в прочих отделениях в 2 раза чаще обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae*.

При назначении антибиотикотерапии при признаках присоединения бактериальной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста с COVID-19 было выявлено:

- в отделениях реанимации и интенсивной терапии снизилась высеваемость грамотрицательных микроорганизмов ($p < 0,05$): *Klebsiella pneumoniae* в 1,7 раз и *Pseudomonas aeruginosa* в 1,97 раз. В то время как частота встречаемости *Acinetobacter baumannii* MDR увеличилась в 1,4 раза.

- в прочих отделениях наблюдалось уменьшение частоты обнаружения микроорганизмов, указывающих на дисбактериоз, *Candida albicans* в 1,4 раза и *Neisseria subflava* в 1,5 раз, увеличение встречаемости *Acinetobacter baumannii* в 2,4 раза (в том числе *Acinetobacter baumannii* MDR в 1,6 раз).

4. У лиц с коронавирусной инфекцией, умерших в госпитальном периоде, на 19,5% реже выделялся альфа-гемолитический стрептококк (резидентный микроорганизм), обнаружение патогенных бактерий увеличивалось (*Pseudomonas aeruginosa* на 3,2%, *Enterococcus faecium* на 2,5%, *Klebsiella pneumoniae* на 6,8% и микромицеты на 3,8%), в сравнении с выжившими лицами ($p < 0,05$).

У пациентов с летальным исходом в возрасте 18-59 лет *Klebsiella pneumoniae* выявлялась чаще на 22,3%, в сравнении с лицами с благоприятным исходом ($p = 0,006$); в возрасте 60-74 года чаще - *Enterococcus faecium* на 7,1% ($p = 0,009$) и микромицеты на 6,7% ($p = 0,025$) и реже альфа-гемолитический стрептококк на 26,8% ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве ранней профилактики осложнений у лиц старшей возрастной группы может рассматриваться микробиологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей взятого у лиц с коронавирусной инфекцией не позднее 48 часов от момента госпитализации, которое позволяет выявить колонизацию клинически значимыми микроорганизмами.

2. Для лиц в возрасте 60-74 года с коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар целесообразно оценить наличие неблагоприятных маркерных бактерий и грибов совместно с общепринятыми оценочными шкалами рисков в качестве дополнительного предиктора летального исхода.

3. Для лиц с коронавирусной инфекцией рекомендуется использовать разработанную программу для ЭВМ (микроКОВИД), которая позволяет прогнозировать состав микробиоты нижних дыхательных путей при COVID-19 с учетом возраста.
4. Анализ локальных данных микробиологического мониторинга у лиц старшей возрастной группы позволяет планировать и своевременно корректировать рациональную и эффективную стратегию применения антибактериальных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Взаимосвязь микробиоты и хронического воспаления у людей пожилого и старческого возраста на фоне пандемии COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов // Клиническая геронтология. – 2023. – №1-2 – С. 47-54.
2. Иммунобиологические и патохимические аспекты вакцинации в профилактике сосудистых и иных осложнений, обусловленных COVID-19, у лиц пожилого и старческого возраста / Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, **Ю.В. Евневич** // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4 – С. 133-146.
3. Микробиоценоз нижних дыхательных путей лиц пожилого и старческого возраста: в аспекте COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, О.Н. Титова, С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, Л.В. Титарева, Н.А. Рукавишников // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики – 2022. – №5 – С. 165-186.
4. Особенности микробного пейзажа отделяемого дыхательных путей при COVID-19 с учётом стратегий антибактериальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, М.А. Евневич, Л.В. Борисова, О.Н. Титова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики – 2022. – №4 – С. 39-59.
5. Особенности специфического иммунитета и факторов воспаления (феномена инфламмейджинга) у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции / Е.П. Давыдова, **Ю.В. Евневич**, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, Г.А. Рыжак, Л.В. Титарева// Клиническая геронтология – 2022. – №5-6 – С. 14-20.
6. Патогенетическая роль клеток крови и медиаторов воспаления в сосудистой дисфункции у лиц пожилого и старческого возраста на примере COVID-19 / С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, Е.П. Давыдова, **Ю.В. Евневич** // Общая биология – 2021. – №12-2 – С. 10-13.
7. Структура патогенной и условно-патогенной микрофлоры нижних дыхательных путей в патофизиологии COVID-19 у пациентов разных возрастных групп / **Ю.В. Евневич**, С.А. Рукавишникова, Е.П. Давыдова, У.Р. Сагинбаев, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, О.Н. Титова, Л.В. Титарева // Клиническая геронтология. – 2022. – 28 (7–8) С. 13-20.

**Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций
и симпозиумов**

8. **Евневич Ю.В.** Микробный пейзаж респираторного тракта у лиц старших возрастных групп с COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова // Неделя науки 2022: материалы Международного молодежного форума. СтГМУ – 2022. – С.757-758.
9. Иммунопрофилактика людей пожилого возраста в реалиях пандемии COVID-19 / Е.П. Давыдова, **Ю.В. Евневич**, С.А. Рукавишникова, У.Р. Сагинбаев // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в геронтологии-2022». – 04. 2022. – С.66.
10. Особенности микробиоты нижних дыхательных путей у лиц пожилого и старческого возраста с диагнозами пневмония ассоциированная и неассоциированная с COVID-19 / **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин // Успехи геронтологии. – 2022. – Т.35. – №4. С. 595.
11. Сангибаев У. Р. Патогенная и условно-патогенная микрофлора нижних дыхательных путей разных возрастных групп с подтвержденным диагнозом COVID-19 и роль цитокинов / У.Р. Сагинбаев, **Ю.В. Евневич**, Е.П. Давыдова // Сборник 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2022.
12. Уровень антител класса G к SARS-COV-2 как предиктор течения и исхода заболевания у лиц старших возрастных групп / Е.П. Давыдова, С.А. Рукавишникова, **Ю.В. Евневич**, Т.А. Ахмедов // Успехи геронтологии. – 2022. –Т.35–№4. С. 592.

Патенты и авторские свидетельства

13. База данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего и пожилого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД_АТ-постар) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Е. П. Давыдова, **Ю.В. Евневич** // Свидетельство о государственной регистрации базы данных. – 2021. – СПбГУ. – № 2022620215.
14. База данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего и пожилого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-inflammaging) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Е. П. Давыдова, **Ю.В. Евневич**, О.Н. Титова, А.В. Воейкова // Свидетельство о государственной регистрации базы данных. – 2022. – СПбГУ. – № 2022623080.
15. Программа для ЭВМ «Программа для учета возраста пациента с диагнозом COVID-19 для прогноза микрофлоры» (микроКОВИД) / В.А. Волчков, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов, А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, Е. П. Давыдова, **Ю.В. Евневич**, О.Н. Титова, А.В. Воейкова, А.Л. Лебедев // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. – 2022. –СПбГУ. –№2022681724.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам

COVID –19 – Corona virus Disease 2019, инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

COVID+ – пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией

COVID- – пневмония, не ассоциированная с коронавирусной инфекцией

MALDI-ToF – Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight, матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время пролётной масс-спектрометрией

MDR – multidrug-resistant, мультирезистентные к антибактериальным препаратам

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19

Spp. – species, объединение видов

USA – **The United States of America**- Соединённые Штаты Америки

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВМР – временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

КОЕ/мл – колониеобразующие единицы/миллилитр

МУ – методические указания

НДП – нижние дыхательные пути

ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЕВНЕВИЧ Юлия Владимировна ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОТДЕЛЯЕМОГО НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ COVID-19 // Автореф. дис. канд. биол. наук: 3.1.31 – геронтология и гериатрия, СПб. – 2023. – 26 с.

Подписано в печать «05» мая 2023 г. Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ ____.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

УКАЗАТЕЛЬ ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Батурин В.А. и др. Нарастание резистентности к антибактериальным средствам в постковидный период в поликлинике и многопрофильном стационаре // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 5–6. С. 50–54; *Гриневиц В. Б., Радченко В. Г.* Микробиота кишечника и метаболический синдром // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 11 (183). С. 11–19; *Гаус О. В., Беляков Д. Г.* Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // Русский Медицинский Журнал. 2021. Т. 29. №. 4. С. 10-16; *Горенков Д. В. и др.* Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20. №.1. С. 6-20; *Иевлев Е. Н. и др.* Факторы риска, способствующие возникновению новой коронавирусной инфекции (covid-19) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести // Modern Science. 2020. № 12–2. С. 109-111; *Мудрицкая Т. Н. и др.* Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2 // Крымский терапевтический журнал. 2021. №1. С. 20-25; *Паромова Я. И., Барышникова Ю. М.* Микробиом кишечника как фактор иммунной защиты организма наука и просвещение, 2020. С. 160–163; *Попова Л. А.* Динамика смертности российского населения от основных классов болезней экзогенной этиологии // Известия Коми научного центра УрО РАН. Серия «Экономические науки». 2021. №2 (48) С. 39-51; *Катаева Л. В. и др.* Микробиота нижних дыхательных путей при внебольничных пневмониях, в том числе ассоциированных с SARS-COV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2021. № 5. С. 528–537; *Козлов Р.С., Голуб А.В.* Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня - дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 4 (21). С. 310–315; *Getahun H. et al.* Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic // Bulletin of the World Health Organization. 2020. № 7 (98). С. 442-442A; *Gurov A. V. et al.* Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx // Vestnik Otorinolaringologii. 2021. № 6 (86). С. 51–56.; *Liu Y. et al.* Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19 // The European Respiratory Journal. 2020. № 5 (55); *Mahmoudi H.* Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19 // GMS hygiene and infection control. 2020. (15). С. Doc35; *Palmieri L. et al.* Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy // The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 2020. № 9 (75). С. 1796–1800; *Wang D. et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. № 11 (323). С. 1061–1069; *Wu C. et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // JAMA internal medicine. 2020. № 7 (180). С. 934–943; *Буслаев В. Ю. и др.* Анализ микробиоты легких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор) // Журнал Сибирского федерального университета. Биология, 2022. 15(3). С. 396–421.