

Антимикробная терапия и COVID-19 — «великое противостояние»

*А. А. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. М. МАКАРЕВИЧ³

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «МГУПП» Медицинский институт непрерывного образования, Москва, Россия

³ ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ, Хабаровск, Россия

Antimicrobial Therapy and COVID-19 — the 'Great Confrontation'

*ANDREY A. ZAYTSEV^{1,2}, ANDREY M. MAKAREVICH³

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow State University of Food Production — Medical Institute of Continuous Education, Moscow, Russia

³ 301st Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

Резюме

Проблема антимикробной терапии (АМТ) при новой коронавирусной инфекции с момента её возникновения и до настоящего времени является краеугольным камнем практического здравоохранения. Мы обобщили ряд проблем с неоправданным назначением АМТ, по данным зарубежных и отечественных исследований и реальной клинической практики. С одной стороны, вирусное поражение лёгочной ткани при COVID-19 трудно отличить от внебольничной или вторичной бактериальной пневмонии и вызывает у клиницистов желание предупредить возможные бактериальные осложнения со стороны лёгких, назначая с первого дня антимикробные препараты широкого спектра. С другой стороны, наличие чётких клинических и биологических маркеров бактериальной пневмонии и COVID-19 позволяют не использовать в рутинной практике антибиотики, по крайней мере на ранних этапах лечения. Внедрение в повседневную клиническую практику определения биомаркера бактериальной инфекции прокальцитонина при COVID-19 имеет осознанный, методический, научный подход к назначению антибиотиков.

Ключевые слова: COVID-19; антимикробная терапия; биомаркеры воспалительного ответа; прокальцитонин

Для цитирования: Зайцев А. А., Макаревич А. М. Антимикробная терапия и COVID-19 — «великое противостояние». *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 9–10: 63–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-63-68>

Abstract

The problem of antimicrobial therapy (AMT) for the new coronavirus infection has been the cornerstone of practical health-care since its emergence to the present day. The article summarizes a number of problems concerning the unjustified prescription of AMT based on the data of foreign and domestic studies, as well as actual clinical practice. On the one hand, viral damage to the lung tissue during COVID-19 is difficult to distinguish from community-acquired or secondary bacterial pneumonia; it prompts clinicians to prevent possible bacterial complications in the lungs by prescribing broad-spectrum antibiotics starting from the first day. On the other hand, the presence of clear clinical and biological markers of bacterial pneumonia; and COVID-19 makes it possible not to use antibiotics in routine practice, at least in the early stages of treatment. The introduction of procalcitonin as a biomarker of bacterial infection in COVID-19 into everyday clinical practice has a reasonable, methodical, and scientific approach to prescribing antibiotics.

Keywords: COVID-19; antimicrobial therapy; inflammatory biomarkers; procalcitonin

For citation: Zaitsev A. A., Makarevich A. M. Antimicrobial therapy and COVID-19 — the «great confrontation». *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 9–10: 63–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-63-68>

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является наиболее актуальной проблемой практического здравоохранения. Следует признать, что до настоящего времени, несмотря на впечатляющие успехи в создании вакцин, новых про-

тивовирусных препаратов, заболеваемость имеет вспыхивающий характер с чрезвычайно быстрым распространением, а летальность в случае тяжёлого течения остаётся крайне высокой [1, 2]. Кроме того, на наш взгляд, серьёзная проблема

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Волоколамское шоссе, 11, МГУПП, г. Москва, Россия, 125080. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 11 Volokolamskoe highway, Moscow State University of Food Production, Moscow, 125080 Russian Federation. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru

состоит в отсутствии чёткого понимания практическими врачами сути заболевания. Нет конкретных и понятных алгоритмов фармакотерапии, что ведёт к нерациональным режимам лечения и неправильному применению антимикробных препаратов [3, 4].

Важнейшим является вопрос терминологии, а именно упоминание «пневмонии» в случае COVID-19, протекающей с поражением лёгких. Очевидно, что этот термин не отражает те клинические, рентгенологические, лабораторные и морфологические признаки патологического процесса, который наблюдается при поражении лёгких SARS CoV-2 [2–4]. С практической точки зрения это имеет большое значение, так как именно термин «пневмония» нередко приводит к неоправданно широкому применению антимикробной терапии больным с COVID-19, при отсутствии у них объективных признаков бактериальной инфекции. Поэтому наиболее правильной трактовкой клинической ситуации является формулировка клинического диагноза, указывающая именно на вирусное поражение лёгких при COVID-19 [2–4].

Это позволяет расставить приоритеты в выборе тактики ведения больного. Сегодня мы имеем чёткое представление о фазах и периодах COVID-19, и те целевые точки, на которые должна быть сфокусирована наша терапия. И такая формулировка диагноза даёт полное представление о заболевании, а специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартовой терапии. Период репликации вируса и появления первых симптомов заболевания оправдывает раннее назначение противовирусных средств и/или моноклональных антител (МКА). А далее либо пациент выздоравливает, либо переходит в фазу поражения лёгких (гипериммунную фазу) с развитием всевозможных осложнений, включая и бактериальные осложнения, когда и очевидна надёжная и оправданная роль антимикробной терапии [5]

Поэтому, на наш взгляд наиболее верными с учётом современных знаний о новой коронавирусной инфекции являются следующие клинические варианты COVID-19:

- инаппарантная (субклиническая) форма;
- острая респираторная вирусная инфекция лёгкого течения;
- вирусное поражение лёгких (с указанием площади изменений по визуальной шкале) без дыхательной недостаточности;
- вирусное поражение лёгких с дыхательной недостаточностью (вирусное поражение других органов и систем);
- осложнения: острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность (ОДН), нозокомиальная пневмо-

ния, тромбозы/тромбоэмболии артерий и/или вен, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и др.

Приводим пример формулировки **клинического диагноза**:

Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), тяжёлое течение. Двустороннее вирусное поражение лёгких (КТ-3, 60%). U07.1

Осложнения: ОРДС, ОДН. Нозокомиальная деструктивная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*.

Проблема антибиотикотерапии при новой коронавирусной инфекции с момента её возникновения и до настоящего времени является краеугольным камнем практического здравоохранения. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 в настоящее время получают антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты в амбулаторных условиях [6–8]. Вызывает очень серьёзное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в России отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. Вне всякого сомнения, сложившаяся ситуация будет способствовать значительному росту антимикробной резистентности и иметь серьёзные неблагоприятные последствия в будущем. Необоснованная антибактериальная терапия приводит к ряду нежелательных явлений, которые могут значительно ухудшить состояние пациента, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям.

В связи с этим рядом медицинских профессиональных организаций [9] неоднократно упоминалось, что антибактериальные препараты не активны в отношении вирусов, в том числе в отношении нового коронавируса (SARS-Cov-2). Поэтому COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. Поражение лёгких при COVID-19 может быть связано с иммунными механизмами — синдромом активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и ряда других лабораторных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в подавляющем числе случаев обусловлено развитием «гипериммунного ответа» и не может рассматриваться как признак бактериального осложнения и, соответственно, как повод для назначения антибактериальной терапии. Единственным лабораторным маркером, позволяющим дифференцировать бактериальный и иммунный процесс у пациента с COVID-19, является уровень прокальцитонина (ПКТ) в сыроворотке крови.

В данном контексте, стоит заметить, что определение биомаркеров воспаления является весьма перспективным направлением, позволяющим проводить дифференциальную диагностику, оценивать эффективность терапии и даже определять оптимальную продолжительность назначения антибиотиков при бактериальных инфекциях. На наш взгляд, COVID-19 является уникальной моделью для понимания необходимости широкого внедрения в клиническую практику определения биомаркеров, но при этом и заставляет вдумчиво подходить к интерпретации показателей в соответствии с клинической картиной заболевания. Так, широко известно, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространённостью воспалительной инфильтрации и прогнозом при внебольничной бактериальной пневмонии ВП [10, 11].

В целом ряде международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов с внебольничной пневмонией отмечается, что у пациентов с неопределённым диагнозом, при концентрации СРБ > 100 мг/л его специфичность в подтверждении бактериальной пневмонии превышает 90% [10]. Напротив, при концентрации СРБ < 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. В данном контексте пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, с одной стороны, заставляет нас перевернуть наше клиническое мышление «с ног на голову» [3], с другой — позволяет широко использовать данные возможности для правильного лечения пациентов. Так, до определённого времени СРБ и в случае COVID-19 рассматривался, в том числе, как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков. Однако мы уже понимаем, что в данной ситуации, СРБ является основным лабораторным маркером активности «основного» процесса, то есть системного воспаления, инициированного коронавирусной инфекцией [2–4].

Результаты многочисленных исследований показывают, что существует прямая корреляция между уровнями СРБ у пациентов с COVID-19 с тяжестью течения заболевания и их исходами. А, по нашим данным, повышенный уровень СРБ коррелирует с высоким уровнем D-димера, ферритина. Поэтому повышение уровня СРБ, наряду с другими критериями, является прекрасным основанием для привлечения противовоспалительной терапии (левилимаб, тоцилизумаб, глюкокортикостероиды (ГКС)) [2–4, 12]. Очень важный момент — его повышение не является критерием для назначения антимикробной терапии. Результаты собственных исследований показывают, что, уровень СРБ при поступлении в стационар в среднем составил $84,7 \pm 51,1$ мг/л, и наблюдалась корреляционная зависимость с высоким уровнем D-димера [2–4, 12].

Напротив, ПКТ при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов лёгких, как правило, находятся в пределах референсных значений [13, 14]. Это находит подтверждение в широко известных работах, продемонстрировавших нормальный уровень ПКТ при других вирусных заболеваниях — тяжёлом гриппе А (H1N1), тяжёлом остром респираторном синдроме (ТОРС) и SARS-CoV-2 [15, 16]. Повышение ПКТ у пациентов с COVID-19 свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространённостью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях.

В исследовании G. Zhang с соавт. [17] продемонстрировано, что высокий уровень ПКТ, наряду с такими критериями, как пожилой возраст, хронические сопутствующие заболевания, коинфекции, увеличивал риск неблагоприятных клинических исходов. Повышение уровня ПКТ было отмечено у 32,1% пациентов, при этом концентрации в группах тяжёлого и нетяжёлого течения COVID-19 достоверно различались. В группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 у 92,3% пациентов уровень ПКТ составил > 1 нг/мл. При этом, уровни ПКТ не были повышены у большинства пациентов с COVID-19, что указывает на отсутствие необходимости назначения антибиотиков.

В другом исследовании повышенный уровень ПКТ ассоциировался с повышенным совокупным неблагоприятным исходом, включавшим смертность и тяжёлое течение COVID-19. Показано, что уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл имеет диагностическую ценность для прогнозирования неблагоприятного исхода (чувствительность 88% и специфичность 68%) [18].

В метаанализе, включившем 13 исследований и 3027 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, концентрация ПКТ $> 0,5$ нг/мл достоверно ухудшала прогноз заболевания [19].

Таким образом, принципиально важно при ведении пациента с поражением лёгких при COVID-19 мониторировать как уровень СРБ, так и ПКТ [2–4]. У данных биомаркеров в этой клинической ситуации разные точки приложения: в первом случае (СРБ) — анализ активности системного процесса и решение о назначении противовоспалительной терапии, во втором (ПКТ) — диагностика внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков.

Согласно проведённого нами анализа, уровень ПКТ у всех поступивших в стационар с поражением лёгких COVID-19, вне зависимости от объёма поражения лёгочной ткани (от 25 и более 75%) на первоначальном этапе составил менее 0,5 нг/мл. Таким образом, у всех пациентов, поступивших в стационар, отсутствовали объективные критерии для назначения антимикробной терапии [2–4, 12].

Целый ряд клинических исследований продемонстрировали, что вторичная инфекция у больных с COVID-19 развивается в 17,6% [20]. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней после постановки диагноза COVID-19 в группе не выживших и 14 дней — для группы выживших пациентов, у которых развилась вторичная инфекция. Подчеркивается, что использование комбинированной антибактериальной терапии было значимым предиктором возникновения внутрибольничной инфекции [21]. В метаанализе и систематическом обзоре B. J. Langford с соавт. [22], включающем 24 исследования с участием 3338 пациентов с COVID-19, показано, что бактериальная коинфекция на момент обращения за медицинской помощью была выявлена у 3,5% пациентов, а вторичная бактериальная инфекция осложняла течение COVID-19 у 14,3% пациентов. В целом общая доля пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%. Бактериальная инфекция чаще встречалась у пациентов в критическом состоянии (8,1%). В более позднем систематическом обзоре авторы оценили уровень бактериальной коинфекции для SARS-CoV-2 между 6,1 и 8,0%, по данным анализа 31 исследования [23].

Несмотря на демонстрируемый общий низкий уровень бактериальных инфекций средняя частота использования антибиотиков, по мнению зарубежных авторов, составляет более 70%. Назначение АБТ было выше в старших возрастных группах, у больных с тяжёлым течением COVID-19 и нуждающихся в ИВЛ [20, 22, 23]. В наших немногочисленных отечественных публикациях подтверждение широкого использования антибиотиков при COVID-19 в реальной клинической практике находит в 70–80% случаев. При этом частота их назначения была выше в группе умерших пациентов и достигала 94%. Рутинное назначение антибактериальных препаратов не показало их положительного влияния на исходы, что вполне логично при вирусной инфекции [24].

Помимо очевидного негативного влияния на рост антибиотикорезистентности, что мы видели и ранее при масштабном нерациональном использовании антимикробных препаратов [10, 25, 26], стоит отметить и крайне высокий риск нежелательных явлений, которые сопутствуют неправильно назначенной антибиотикотерапии. Это и нарушения работы ЖКТ, инфекция *Clostridium difficile* и целый ряд жизнеугрожающих состояний. Так, в собственном наблюдении было показано, что сочетание препаратов азитромицина и гидроксихлорохина через 6 дней лечения гарантированно приводит к достоверному увеличению среднего значения интервала QT, что закономерно увеличивает риск возникновения фатальных осложнений [27].

Сегодня на страницах временных методических рекомендаций, появились чёткие дефиниции для назначения противовирусных препаратов, а именно обозначен амбулаторный период помощи и сроки для начала применения. «Золотое» время для положительного действия противовирусных препаратов — конец инкубационного периода и первые дни заболевания. Оправдано ли назначение антибиотиков в данном периоде времени? Да, безусловно, но при наличии чётких критериев бактериального (сопутствующего) процесса (обострение ХОБЛ, хронического бронхита, гнойного синусита и пр.) при COVID-19. Соответственно, и выбор антибактериальной терапии должен соответствовать таковой при внебольничной инфекции с учётом факторов риска неэффективности терапии при условии развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре. Если пациент находится в стационаре более 48 ч, то любые клинические, инструментальные и лабораторные признаки бактериальной инфекции должны трактоваться как нозокомиальные события, и антибактериальная терапия должна назначаться в соответствии с существующими рекомендациями. [1].

Таким образом, назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции — новое начало лихорадки, появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,25–0,5 нг/мл, лейкоцитоз, в сочетании с появлением новых или прогрессирующих лёгочных инфильтратов, положительный результат микробиологического исследования из образцов нижних дыхательных путей (мокрота, трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж).

Применение антибиотиков у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам — с учётом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики и конечно на основании результатов микробиологического исследования. В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом), имипенем/циластатин, линезолид, меропенем, пиперацillin/тазобактам, полимиксин В (только в комбинации), телаванцин, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам и др. Данный перечень обусловлен тем, что в подавляющем числе случаев нозокомиальная инфекция вызвана грамотрицательными микроорганизмами, обладающими множественными механизмами резистентности.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Зайцев А. А. — концепция, написание текста, Макаревич А. М. — концепция, редактирование текста, утверждение финальной версии.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 10.07.2022. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: July 10, 2022. (in Russian)]
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач. 2020; 6: 74–79. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V., Golukhova E.S., Rybka M.M. Practical experience of managing patients with novel coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). Lechashchiy Vrach Journal. 2020; 6: 74–79 (in Russian)]
3. Зайцев А. А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (2): 84–86. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.84-86>. [Zaitsev A.A. Letter to editors. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 22 (2): 84–86 (in Russian)]
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200520>. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V. et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200520>. (in Russian)]
5. Griffin D.O., Brennan-Rieder D., Ngo B. et al. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. AIDS Rev. 2021 Feb 8; 23 (1): 40–47. doi: 10.24875/AIDSRev.200001261.
6. Li J., Wang J., Yang Y., Cai P., Cao J., Cai X., Zhang Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Sep 22; 9 (1): 153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1.
7. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020 Dec 3; 71 (9): 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
8. De Waele J.J., Derde L., Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? Intensive Care Med. 2021 Jan; 47 (1): 104–106. doi: 10.1007/s00134-020-06278-x. Epub 2020 Oct 17.
9. Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С., Сидоренко С.В., Белевский А.С., Малахов А.Б. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 4. [Zaitsev A.A., Yakovlev S.V., Kozlov R.S., Sidorenko S.V., Belevskii A.S., Malakhov A.B. et al. About the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Therapeutic Archive. 2020; 92 (11): 4 (in Russian)]
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. Ссылка активна на 12.07.2022. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskiye rekomendatsii. Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. (in Russian)]
11. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и

Conflict of interests. The authors declared about the absence of a conflict of interest, which should be reported.

Contribution. Zaitsev A. A. — concept, writing the text. Makarevich A. M. — concept, text editing, approval of the final version.

- прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов. Пульмонология. 2014; 5: 67–72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-67-72>. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrat'eva T.V. An analysis of diagnostic values of prognostic tools for community-acquired pneumonia in young patients in a closed community. Pulmonologiya. 2014; 5: 67–72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-67-72>. (in Russian)]
12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (2): 88–91. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.88-91>. [Zaitsev A. A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V. et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 22 (2): 88–91. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.88-91>. (in Russian)]
 13. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
 14. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
 15. Ingram P.R., Inglis T., Moxon D., Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. Intensive Care Med. 2010 Mar; 36 (3): 528–32. doi: 10.1007/s00134-009-1746-3.
 16. Cuquemelle E., Souliis E., Villers D., Roche-Campo E., Ara Somohano C., Fartoukh M. et al. A/H1N1 REVA-SRLF Study Group. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. Intensive Care Med. 2011 May; 37 (5): 796–800. doi: 10.1007/s00134-011-2189-1. Epub 2011 Mar 3.
 17. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol. 2020 Jun; 127: 104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364. Epub 2020 Apr 9.
 18. Huang L., Pranata R., Lim M.A., Oehadian A., Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2020 Jan-Dec; 14: 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
 19. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug; 81 (2): e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23.
 20. Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. J Infect Public Health. 2021 May; 14 (5): 570–576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001. Epub 2021 Feb 9.
 21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 22. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 Dec; 26 (12): 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22.
 23. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., MacFadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Apr; 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018. Epub 2021 Jan 5.
 24. Визель А. А., Абдулганиева Д. И., Баялиева А. Д., Ванюшин А.А., Салахова И.И., Вафина А.Р. и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. Практическая пульмонология. 2020; 3: 61–73. [Vizel A.A., Abdulganieva D.I., Bayaliev A.D., Danushin A.A., Salakhova I.I., Vafina A.R. et al. Analysis of management of patients with new infection COVID-19: experience of the first 5 months. Practical pulmonology. 2020; 3: 61–73. (in Russian)]

- Vanyushin A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R. et al. The analysis of management of patients with COVID-19: experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2020; 3: 61–72. (in Russian)]
25. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (3): 230–237. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «ПЕГАС 2014–2017». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (3): 230–237. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. (in Russian)]
 26. Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Зайцев А.А., Раковская И.В., Бархатова О.И. и др. Четыре случая выявления мутаций устойчивости в гене 23s PPHK *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (3): 248–253. [Edelstein I.A., Edelstein M.V., Romanov A.V., Zaitsev A.A., Rakovskaya I.V. et al. Four cases of resistance mutations in 23S rRNA gene in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from the hospitalized military personnel. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 19 (3): 248–253. (in Russian)]
 27. Орлов Ф.А., Зайцев А.А., Кубенский Г.Е., Пантюхова Т.Н. Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 15–19. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200540>. [Orlov F.A., Zaitsev A.A., Kubenskii G.E., Pantiukhova T.N. Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 15–19. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200540>. (in Russian)]

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, главный пульмонолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» МО РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0934-7313. SPIN-код: 6549-5154

Макаревич Андрей Михайлович — к. м. н., заслуженный врач РФ, заместитель начальника госпиталя (по клинико-экспертной работе), врач-пульмонолог, Федеральное государственное казенное учреждение «301 военный клинический госпиталь» МО РФ, Хабаровск, Россия

About the authors

Andrey A. Zaitsev — D. Sc. in Medicine, Professor, Distinguished physician of the Russian Federation, Chief Pulmonologist at the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology) at the Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0934-7313. SPIN: 6549-5154

Andrey M. Makarevich — Ph. D. in Medicine, Distinguished physician of the Russian Federation, Pulmonologist, Deputy Head (for clinical and expert work) at the 301st Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia