

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.6](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.6)

О. О. Савченко¹, С. Л. Подсевахіна¹, О. В. Ткаченко¹, Д. П. Мирний¹, Ю. В. Кацюба¹, А. І. Мирна²
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
 Запоріжжя, Україна

²Національний університет «Запорізька політехніка»
 Запоріжжя, Україна

O. A. Savchenko¹, S. L. Podsevahyna¹, O. V. Tkachenko¹, D. P. Myrnyi¹, Y. V. Katsiuba¹, A. I. Myrna²
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

²National University «Zaporizhzhia Polytechnic»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ КОВІД-АСОЦІЙОВАНИХ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЯХ

Problems of antibiotic therapy in kovid-associated hospital pneumonia

Реферат

Abstract

Вступ. Поява пандемії COVID-19 поставила перед фахівцями охорони здоров'я задачі, які пов'язані з наданням медичної допомоги хворим. Найбільш розповсюдженим проявом нового варіанту коронавірусної хвороби є пневмонія, а отже, перед лікарем встає питання діагностичної цінності окремих показників, а також – доцільності призначення антибактеріальної терапії.

Мета дослідження. Оцінити значимість клінічних, візуалізаційних, лабораторних методів для діагностики стану хворих при ковід-асоційованій пневмонії, визначити нюанси можливого призначення антибактеріальної терапії.

Актуальний текст. Головною проблемою у діагностиці ковід-асоційованих пневмоній є необхідність розмежування вірусного ураження легень і розвитку вторинної бактеріальної пневмонії. Вірусна пневмонія може бути різного ступеню важкості, але при цьому не потребує призначення антибактеріальної терапії. В той же час, приєднання бактеріальної флори на тлі вірусного ураження легень, вимагає негайного призначення антибактеріальних препаратів.

Слід зазначити, що наявні, на сьогоднішній день дані, свідчать про те, що приєднання бактеріальної інфекції до вірусного ураження легень, підтверджується не більше ніж у 8–10% хворих, тобто більшість хворих з коронавірусною хворобою не потребують призначення антибіотиків [1, 2, 3]. В той же час, у всьому світі при

Introduction. The advent of the COVID-19 pandemic has posed challenges to healthcare professionals. The most common manifestation of a new variant of coronavirus disease is pneumonia, and therefore, the doctor is faced with the question of the diagnostic value of certain indicators, as well as – the feasibility of prescribing antibacterial therapy.

The purpose of the study. Was to assess the importance of clinical, imaging, laboratory methods for diagnosing the condition of patients with covid-associated pneumonia, to determine the nuances of the possible appointment of antibacterial therapy.

Current text. The main problem in the diagnosis of covid-associated pneumonia is the need to differentiate between viral lung disease and the development of secondary bacterial pneumonia. Viral pneumonia can be of varying severity, but does not require antibacterial therapy. At the same time, the accession of bacterial flora on the background of viral lung disease, requires the immediate appointment of antibacterial drugs. It should be noted that the available data to date indicate that the accession of bacterial infection to viral lung disease is confirmed in no more than 8–10% of patients, ie most patients with coronavirus do not require antibiotics [1, 2, 3]. At the same time, worldwide, antibiotics associated with pneumonia-associated pneumonia are unreasonably common and, according to some studies, the proportion of

ковід-асоційованих пневмоніях антибіотики призначаються невиправдано часто і, за даними деяких досліджень, частка пацієнтів, що отримують антибактеріальну терапію коливається від 27% до 84% [1, 4, 5].

Висновки. Проблема ведення хворих на ковід-асоційовану пневмонію пов'язана з тим, що, на сьогоднішній день, не має конкретного критерію, який би дозволяв чітко відокремлювати вірусне ураження легень від вірусно-бактеріального. Традиційно для диференційної діагностики вірусної і бактеріальної пневмонії застосовуються дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Розповсюджений підхід до лікування з використанням антибіотиків в багатьох випадках не тільки не є виправданим, але і призводить до масового збільшення антибіотикорезистентності з подальшими ускладненнями. В кожному окремому випадку рішення повинно прийматися індивідуально з урахуванням усього спектру діагностичних і клінічних аспектів.

Ключові слова: ковід-асоційовані позалікарняна пневмонія та антибіотикотерапія.

Хворі, що інфіковані SARS-CoV-2, можуть мати різноманітний спектр клінічних симптомів, що залежить, перш за все, від об'єму ураження легень і супутньої патології [6, 7]. Для вірусного ураження легень характерним вважається сухий кашель, при приєднанні бактеріальної інфекції при SARS-CoV-2 кашель стає продуктивним [8]. Однак, за даними деяких досліджень, до 29% хворих, які мали тільки вірусне ураження легень, мав місце кашель з виділенням харкотиння [9, 10]. Слід зазначити, що поява у хворого, інфікованого SARS-CoV-2 гнійного харкотиння збільшує імовірність приєднання бактеріальної інфекції [11].

Фізикальні зміни в легенях при бактеріальній пневмонії можуть бути різноманітними: притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітація [11]. При вірусних пневмоніях фізикальні зміни мізерні і часто відсутні, що пов'язано з переважним ураженням інтерстиціальних тканин легень. В той же час, відомо, що при бактеріальних пневмоніях, викликаних *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* та іншими атипичними збудниками, фізикальні зміни в легенях також можуть бути відсутніми [12, 13]. Таким чином, клінічні ознаки не дозволяють чітко провести диференційну діагностику вірусного і бактеріального ураження легень при SARS-CoV-2.

У більшості пацієнтів з коронавірусною хворобою спостерігається нормальна кількість лейкоцитів, у однієї третини пацієнтів – лейкопенія [14]. Для бактеріальної пневмонії харак-

терним вважається лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$ [11]. Знову таки, для пневмоній, викликаних такими атипичними збудниками, як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, характерним є відсутність лейкоцитозу [12, 13]. В той же час, лейкопенія часто має місце при бактеріальних пневмоніях у хворих на імунodefіцит і вважається фактором ризику несприятливого перебігу захворювання [11].

Conclusions. The problem of managing patients with covid-associated pneumonia is due to the fact that, to date, there is no specific criterion that would clearly distinguish viral lung disease from viral-bacterial. Traditionally, data from clinical, laboratory and instrumental research methods are used for the differential diagnosis of viral and bacterial pneumonia. A common approach to antibiotic treatment in many cases is not only unjustified, but also leads to a massive increase in antibiotic resistance with subsequent complications. In each case, the decision must be made individually, taking into account the full range of diagnostic and clinical aspects.

Keywords: covid-associated community-acquired pneumonia, antibiotic therapy.

терним вважається лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$ [11]. Знову таки, для пневмоній, викликаних такими атипичними збудниками, як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, характерним є відсутність лейкоцитозу [12, 13]. В той же час, лейкопенія часто має місце при бактеріальних пневмоніях у хворих на імунodefіцит і вважається фактором ризику несприятливого перебігу захворювання [11].

Відомо, що СРБ є типовим маркером запалення та ураження. При вірусній пневмонії, особливо в перші дні захворювання, показники СРБ можуть бути низькими, а при бактеріальній пневмонії вони зазвичай збільшуються [14]. В той же час, цей показник збільшується і в імунопатологічну стадію коронавірусної хвороби (зазвичай на 5–7 день захворювання) і, таким чином, СРБ не може мати діагностичного значення для оцінки бактеріальної *Ko*-інфекції у цей період [15]. Рівень СРБ корелює із важкістю перебігу та прогнозом при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2 [16, 17]. Однак рівень СРБ, як гострофазового показника, підвищується при будь-якому стані, що супроводжується розвитком запальної реакції, у тому числі і при вірусній інфекції. У зв'язку з цим, рівень СРБ не повинен використовуватися для обґрунтування призначення антибіотиків, бо пацієнти, які інфіковані SARS-CoV-2, можуть мати високий рівень СРБ при відсутності бактеріальної *Ko*-інфекції [18].

Експериментально доказано, що підвищення прокальцитоніну відбувається під дією ендотоксинів бактерій і корелює із ступенем важкості інфекції. При вірусній інфекції і небактеріальному

запаленні рівень прокальцитоніну не підвищується або підвищується слабо [19]. У зв'язку з цим, визначення рівня прокальцитоніну є доцільним для діагностики бактеріальної Ко-інфекції у хворих з ковід-асоційованою пневмонією [20, 21]. Значно підвищений рівень прокальцитоніну сильно підвищує ймовірність приєднання бактеріальної інфекції і вважається найбільш специфічним маркером для цього [18]. Однак, слід врахувати, що в деяких дослідженнях показано, що підвищення рівню прокальцитоніну може відбуватися і без приєднання бактеріальної інфекції, особливо у хворих з серцевою недостатністю і нирковою дисфункцією [22]. Крім того, найбільш прийнятний мінімальний рівень концентрації прокальцитоніну для відокремлення бактеріальної та вірусної інфекції, на сьогоднішній день, не встановлений [18]. Тому прокальцитонін, як і любий інший діагностичний показник, слід використовувати для ідентифікації бактеріальної інфекції у комплексі з іншими клінічними критеріями.

Як відомо, діагноз пневмонії завжди передбачає наявність локальних інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки [11]. Для ковід-асоційованої пневмонії на рентгенограмі характерним є множинні білатеральні частки ущільнення (інфільтрації) легеневої тканини з нечіткими та нерівними контурами легеневої тканини, які розташовані переважно у базальних і субплевральних відділах [23, 24]. Інформативність рентгенографії збільшується із збільшенням тривалості перебігу пневмонії. При розгорнутій картині захворювання рентгенологічне обстеження дозволяє одержати інформацію про локалізацію і об'єм пневмонії, але диференційна діагностика етіології цих змін практично неможлива [24]. Іноді рентгенологічні зміни у вигляді білатеральних часток інфільтрації можуть виявлятися у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби. При відсутності клінічних ознак активного запального процесу, на момент дослідження, і анамнестичних даних за перенесений процес нещодавно, такі зміни слід трактувати, як прояви значних залишкових змін на рентгенограмі та рекомендувати динамічний нагляд, а не призначати антибактеріальну терапію [23]. Слід також пам'ятати про те, що часто при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2, спостерігається уповільнений регрес інфільтрації та навіть парадоксальне збільшення приросту об'єму інфільтрації легеневої тканини на тлі поліпшення клінічної картини. Це розцінюється практикуючими лікарями, як негативна динаміка та приводить, за правилами, до зміни антибактеріальної терапії [23]. Однак існує думка, що у даному випадку, процес іде по шляху, так званої, організуючої пневмонії, яку, на даний час, вважають моделлю нормального відновлення легеневої тканини [25]. На жаль, стандартна рентгенографія має низьку чутливість у виявленні

початкових змін у перші дні і не може застосовуватися для ранньої діагностики ковід-асоційованих уражень легень [26].

КТ має максимальну чутливість у виявленні змін у легеневій тканині, що характерні для ковід-асоційованих пневмоній, її інформативність складає близько 93% [27].

Характерними на КТ змінами для пневмоній, викликаних SARS-CoV-2 є: двобічні інфільтрати у вигляді «матового скла» (інтерстиціальний тип інфільтрації) ± консолідація легеневої тканини (альвеолярний тип інфільтрації), що розташовані по периферії, переважно у середніх та нижніх зонах легень [28].

Симптом «матового скла» – це частка зниженої прозорості паренхіми легень, яка має незначну щільність. Цей симптом є характерним для вірусного ураження легень і свідчить про ураженні інтерстиціальної тканини. Але симптом «матового скла» не дозволяє провести етіологічну діагностику пневмоній, бо може розвиватися як при вірусних пневмоніях, не викликаних SARS-CoV-2, так і при різних неінфекційних захворюваннях [28]. Треба пам'ятати, що цей симптом, як правило, неможливо визначити на загальній рентгенограмі легень [26, 27]. Якщо у пацієнта, інфікованого SARS-CoV-2, виявлені зміни легень тільки у вигляді «матового скла», то це свідчить про чисто вірусне ураження легень і, таким чином, такий хворий не потребує антибактеріальної терапії [8].

Консолідація являє собою частку ущільнення паренхіми легень, що обумовлена накопиченням ексудату у альвеолах і найчастіше виявляється при бактеріальних пневмоніях [29]. Однак консолідація, тобто альвеолярна інфільтрація, може мати місце і без приєднання бактеріальної Ко-інфекції при прогресуванні пневмонії, викликаній SARS-CoV-2 [30, 31]. Таким чином, виявлені на КТ зміни не є абсолютно специфічними для будь-якого виду інфекції і не дозволяють виставити етіологічний діагноз поза епідеміологічної ситуації [31].

Як видно із вищеперерахованих даних, провести диференційну діагностику вірусних та бактеріальних уражень легень при ковід-асоційованих пневмоніях досить складно. Існуючи на сьогоднішній день рекомендації по цьому питанню, передбачають комплексну оцінку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Відомо, що антибіотики не діють на вірусну інфекцію. Призначення антибактеріальної терапії у пацієнтів з діагностованою ковід-асоційованою пневмонією, виправдано при наявності переконливих ознак приєднання бактеріальної інфекції [18]. До таких ознак відноситься: зміна сухого кашлю на продуктивний (особливо із виділенням гнійної мокроти) у хворого з підтвердженою SARS-CoV-2 інфекцією, значне

підвищення рівня прокальцитонину крові, підвищення рівню лейкоцитів крові $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$, наявність ознак консолідації (альвеолярної інфільтрації) паренхіми легень за даними КТ [8, 18, 29].

Слід підкреслити, що пацієнти, що мають важкий перебіг COVID-19 і госпіталізовані у ВІТ, мають більш високу ймовірність приєднання бактеріальної Ко-інфекції, тому емпірична антибіотикотерапія у цих хворих виправдана [18]. Крім того, згідно з рекомендаціями ВОЗ, допустимо проведення емпіричної антибіотикотерапії у хворих похилого віку, особливо проживаючих у будинках престарілих, і дітям у віці до 5 років [32].

Абсолютними показами для призначення антибіотиків при ковід-асоційованих пневмоніях є тільки підтверджена наявність бактеріальної інфекції, тобто позитивний результат мікробіологічного дослідження мокроти або крові [18]. Однак існує багато перешкод для втілення цього підходу до призначення антибіотиків у практиці. По-перше, при рутинному мікробіологічному дослідженні мокроти, позитивні результати не перевищують 30–50%. По-друге, досить важко розрізнити етіологічно значущих мікроорганізмів від сапрофітів, що присутні у носоглотці, при дослідженні мокроти. По-третє, для одержання результатів мікробіологічного дослідження потрібен час, як мінімум 3–5 днів. Тому у реальних клінічних умовах у більшості випадків антибактеріальну терапію призначають емпірично [11].

Емпірична антибактеріальна терапія позалікарняної вірусно-бактеріальної пневмонії проводиться з урахуванням найбільш ймовірних збудників пневмонії у хворого в залежності від важкості стану, наявності супутньої патології і ризику участі резистентних мікроорганізмів в її розвитку [11]. На жаль, існуючи на сьогоднішній день дані про найчастіші бактеріальні Ко-інфекції при коронавірусній хворобі, небагаточисленні і суперечливі. Тим не менш, у більшості досліджень найбільш частими Ко-інфекціями при коронавірусній хворобі були *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pn.* [33, 34, 35, 36].

При виникненні бактеріальної суперінфекції у хворих з середньотяжким, тяжким чи вкрай тяжким перебігом позалікарняної пневмонії коронавірусної етіології емпірична антибактеріальна терапія проводиться відповідно з існуючими національними рекомендаціями. В Україні емпірична антибіотикотерапія позалікарняної пневмонії регламентована положеннями адаптованої клінічної настанови, що затверджена Національною академією медичних наук у 2019 році [11].

Згідно з цими рекомендаціями для госпіталізованих хворих препаратами вибору є комбінація бета-лактамних антибіотиків (амінопеніциліни, переважно захищені, чи

цефалоспорины III покоління: цефтріаксон, цефотаксим) з макролідами (азитроміцин, кларитроміцин). Альтернативними антибіотиками є респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин), що призначаються або в режимі монотерапії, або у комбінації з бета-лактамними антибіотиками.

На жаль, на практиці, необгрунтовано часто лікування ковід-асоційованих пневмоній, починають з респіраторних фторхінолонів, вважаючи їх більш ефективними, ніж бета-лактами. Однак, слід пам'ятати, що незважаючи на те, що спектр дії фторхінолонів є більшим, ніж у бета-лактамних антибіотиків (діють як на «типові» так і на «атипові» мікроорганізми) переваги фторхінолонів при респіраторних інфекціях не доказані [37]. Крім того, респіраторні фторхінолони мають багато побічних ефектів, у тому числі, розвиток тендиніту та розриву сухожилля, які значно посилюються у пацієнтів похилого віку, при порушенні функції нирок і у пацієнтів, що одержують кортикостероїди [18]. У зв'язку з цим, стартова терапія позалікарняної пневмонії респіраторними фторхінолонами вважається лікарською помилкою, якщо у пацієнта в анамнезі не має алергії на бета-лактамні антибіотики чи прийому цих препаратів у останні 3 місяці до розвитку пневмонії [11].

Стартову антибактеріальну терапію слід переглядати кожні 48–72 години. При відсутності ефекту чи погіршенню стану рекомендований перехід на альтернативну схему антибіотикотерапії. Однак, слід пам'ятати, що погіршення стану у хворого може бути пов'язано не тільки з неефективністю стартового антибіотика, але й з прогресуванням вірусної пневмонії, цитокіновим штормом, розвитком судинних та інших ускладнень.

Тривалість антибактеріальної терапії при позалікарняній пневмонії, як правило, складає не менше 7 днів. В останній час з'явилися дані, які аргументують зменшення тривалості лікування антибіотиками при наявності досягнення клінічного ефекту від початкової терапії [11, 38]. У реальних клінічних умовах тривалість антибіотикотерапії при лікуванні любого виду пневмонії, як правило, значно більша. Найчастіше продовження лікування антибіотиками лікарі аргументують наявністю у хворого залишкових змін на рентгенографії. Однак відомо, що регрес рентгенографічних змін при пневмонії значно відстає від динаміки клінічних ознак [11]. При вирішенні питання про тривалість антибіотикотерапії слід дотримуватися критерій «достатності»: стійке зниження температури $< 37,5^\circ$, зниження інтоксикації, відсутність дихальної недостатності, гнійної мокроти, зниження кількості лейкоцитів крові $< 10 \times 10^9$, відсутність негативної динаміки на рентгенограмі [11].

Таким чином, літературні дані свідчать про те, що у переважній більшості випадків, хворі

з ковід-асоційованими пневмоніями не потребують антибіотикотерапії, бо вони носять вірусний характер. Тим не менш, у всьому світі відзначається необгрунтовано часте призначення антибіотиків. Необхідно пам'ятати, що раннє профілактичне призначення антибіотиків не здатне попередити приєднання бактеріальної інфекції і вплинути на прогноз при ковід-асоційованій пневмонії [39]. Крім того, нераціональне застосування антибіотиків призводить до ряду небажаних побічних ефектів, які можуть значно погіршити стан хворого, а іноді і привести до життєзагрозованих наслідків [40]. Безпре-

цедентно широке застосування антибактеріальних препаратів у період пандемії COVID-19, що спостерігається у клінічній практиці, безумовно буде сприяти значному росту антимікробної резистентності і матиме дуже серйозні наслідки у майбутньому [41]. Тому до призначення антибактеріальних препаратів при ковід-асоційованих пневмоніях слід підходити зважено, комплексно оцінюючи клініко-лабораторні та інструментальні ознаки, що свідчать про приєднання бактеріальної інфекції і, таким чином, робить призначення антибіотиків обгрунтованим.

REFERENCES

1. Rawson TM, Moore LS, Zhu N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (9): 2459–2468.
2. Hughes S, Troise O, Donaldson H, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary care setting/S. Hughes, . *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1395–1399.
3. Lansbury L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): 266–275.
4. Vaughn VM. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multihospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; May 18: 72 (10): 533–541.
5. Langford BJ. Bacterial co-infection and secondary fection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; Dec; 26 (12): 1622–1629.
6. Wang D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11) 1061–1069.
7. Sun P. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. A single meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; Jun; 92 (6): 612–617.
8. Belevskij AS. Algoritm naznacheniya antibakterialnoj terapii pri SARS-Cov-2-associirovannyh povrezhdeniyah lyogkih u pacientov s COVID-19. *Metodicheskie rekomendacii.* M.: 2020: 12 s.
9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
10. Kouhsari E. Clinical, epidemiological, laboratory, and radiological characteristics of novel Coronavirus (2019-nCoV) in retrospective studies: A systemic review and meta-analysis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2021; Jan; 39 (1): 104–115.
11. Feshenko YuI, Belosludceva KO, Golubovska OA, ta in Negospitalna pnevmoniya u doroslih osib: etiologiya, patogenez, klasifi kaciya, diagnostika, antimikrobna terapiya ta profilaktika. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah.* K. 2019; 94 s.
12. Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (3): 247–251.
13. Cilloniz C. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 86–137.
14. Mason CY. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331.
15. Gao Y. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796.
16. Tan C, Huang Y, Shi F et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 856–862.
17. Wan S. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806.
18. Nakaz MOZ Ukrayini № 638. Protokol nadannya medichnoyi dopomogi dlya likuvannya koronavirusnoyi hvorobi (COVID-19). Vid 06.04.2021 r. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06042021--638-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
19. Linscheid P. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel

product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; Dec; 144 (12): 5578–84.

20. Wolfisberg S. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Review Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022; Jan; 59 (1): 54–65.

21. Williams EJ, Mair L, de Silva TJ, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* 2021; 110: 103–107.

22. Covington E, Megan Z, Roberts I, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Review Pharmacotherapy*. 2018; May; 38 (5): 569–581.

23. Gavrilov PV, Lukina OV, Smolnikov UA, Korobejnikov SV. Rentgenologicheskie izmeneniya v lyogkih, svyazannye s novoj koronavirusnoj infekciej. *Luchevaya diagnostika*, 2020;2 (11): 29–36.

24. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging*. 2020; 64: 35–42.

25. Yudin AL. Aspects of computed tomography in diagnostics of organizing pneumonia. *REJR*. 2019; 9 (3): 176–189.

26. Ng W, Lee E, Yang J, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2 (1): 58–72.

27. Tao Ai. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296 (2): 32–40.

28. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *J. Roentgenol*. 2020; (14): 1–7.

29. Feshenko YuI. Osoblivosti urazhennya legen pri COVID-19. *Ukr. pulmonologichnij zhurnal*, 2021;1: 5–12.

30. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295: 210–217.

31. Hani C. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020; 101 (5): 263–268.

32. Rekomendacii VOZ. Klinicheskoe vedenie sluchaev COVID-19. Variativnye rekomendacii. Versiya ot 25.01.2021 g. 109 s.

33. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?. *Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53 (4): 505–512.

34. Hoque MN. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. Hoque et al. *Review Microb Pathog*. 2021; 156: 104941.

35. Sharov KS. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March- May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J Glob Health*. 2020; 10 (2): 020504.

36. Russell CD. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHOCCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021; 2 (8): 354–365.

37. Karageorgopoulos ED. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008; 178 (7): 845–854.

38. Feshhenko JuI, Dzublyk OJa. Negospital'na pnevmonija, asocijovana z COVID-19: pogljad na likuvannja. *Ukrai'ns'kyj pul'monologichnij zhurnal*, 2020; 2: 5–12.

39. Buetti N. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (2): 148–149.

40. Aldeyab MA. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit too. *Epidemiol. Infect*. 2012; 140 (9): 1714–20.

41. Huttner B. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clin Microbial Infect*. 2020; 26 (7): 808–810.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2022