

# СИНДРОМНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНЫХ ПАНЕЛЕЙ: НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Л.И. Станкевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>АО «ЛабКвест» г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

## Резюме

Глобальные проблемы здравоохранения — вирусные эпидемии и развитие антибиотикорезистентности — демонстрируют необходимость максимально точной верификации этиологического агента в случае инфекций респираторного тракта. Необходимо не только верифицировать вирусные и бактериальные патогены. Диагноз ОРВИ не отвечает современным требованиям, вирусный агент необходимо точно верифицировать. Для решения таких задач предлагается применять синдромный подход в инфекционной диагностике — назначение одновременного тестирования максимально широкого списка патогенов, включая вирусы, бактерии и, при необходимости, грибковые микроорганизмы. Анализ зарубежной практики применения таких диагностических панелей демонстрирует, что роль вирусов при инфекциях нижнего респираторного тракта сильно недооценена, а эмпирическая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия в данном случае не обоснована. Синдромный подход в диагностике повышает выявляемость этиологических агентов при респираторных инфекциях, эффективнее выявляет микст-инфекции, поддерживает рациональную антибиотикотерапию и может способствовать улучшению эпидемиологической обстановки в случае появления опасных вирусных агентов.

**Ключевые слова:** ОРВИ, ОРЗ, вирусные инфекции нижних дыхательных путей, птичий грипп (H5N1), коронавирусы, *Streptococcus pyogenes*, антибиотикорезистентность, мультиплексная ПЦР, синдромное тестирование.

DOI: 10.58953/15621790\_2023\_14\_1-2\_19

## SYNDROMIC TESTING AND MULTIPLEX RESPIRATORY PANELS: NEW APPROACH TO DETECT VIRAL VS BACTERIAL ETIOLOGY OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

L. Stankevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>LabQuest Laboratory Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Diagnostics & Pathology of the Academy of Postgraduate Education, FMBA Russia, Moscow

## Summary

Global Healthcare problems as antibiotic resistance and viral epidemics demonstrates that we need particularly verify the etiology of respiratory tract infection. Not only viruses from bacteria should be distinguished, but viral pathogens also must be exactly differentiated. To solve this task syndromic testing in clinical microbiology can be used – to test wide list of possible pathogens we use one multiplex panel includes viruses, bacteria and, if need, also fungi. Global experience of such approach demonstrates that the role of viruses is greatly underestimated during lower respiratory tract infections and the therapy with broad-spectrum antibiotics is unfounded in this case. Published data demonstrates that syndromic approach during respiratory tract infections diagnostics promotes better detection the etiological agents, more efficiency if mixt infections, support of rational antibiotic therapy and better epidemiological outcome.

**Keywords:** respiratory tract infections, etiology of lower respiratory tract infection, influenza A(H5N1), human coronavirus, *Streptococcus pyogenes*, antibiotic resistance, multiplex viral respiratory panel testing, syndromic testing in clinical microbiology.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) широко распространены по всему миру как среди детей, так и среди взрослых и поэтому представляют собой достаточно серьёзную проблему для здравоохранения. Мы все привыкли к тому, что причиной острых респираторных заболеваний обычно бывают различные вирусы и диагноз ОРВИ (острые респираторные вирусные заболевания) охватывает самую распространённую в мире группу заболеваний [12]. Симптомы респираторных инфекций во многом одинаковы и точный диагноз не может быть поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. В то время, как существенное место в числе причин заболеваний занимают бактерии, а иногда такие заболевания могут вызываться также простейшими и грибами [2,3,6].

В случае инфекций верхних дыхательных путей превалирование вирусной этиологии обычно не вызывает сомнения и, до недавнего времени, задаче расшифровки этиологического агента не придавали большого значения. Диагноз ОРВИ представлялся абсолютно достаточным, считалось, что от выяснения конкретного типа вируса тактика ведения пациента не меняется. Очевидно, что такой подход необходимо изменить. Как уже было отмечено, симптомы ОРВИ неспецифичны. Мы имеем дело с ситуацией, когда одинаковые неспецифичные симптомы вызываются совершенно разными инфекционными агентами, вызывающими заболевания разной степени тяжести и имеющие разную степень эпидемиологической опасности. Становится всё более очевидным, что взгляды на идентификацию вирусов необходимо изменить не только по причине разных клинических решений (назначение специфической этиотропной терапии, оценка риска осложнений, решение вопроса о необходимости госпитализации), но и по эпидемиологическим причинам [11]. Среди вирусов, вызывающих симптомы ОРВИ, есть те, которые представляют значительную эпидемиологическую опасность — различные штаммы вируса гриппа, коронавирус SARS-CoV-2, вирус кори и другие. Их быстрая идентификация, помимо прочего, необходима для принятия своевременных эпидемиологических мер и предотвращения эпидемий.

Этиологическая структура ОРВИ многообразна и включает более 200 различных вирусов. Среди них вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы, аденовирусы и другие инфекции, вызывающие катаральные воспаления дыхательных путей. Наиболее часто возбудителями респираторных заболеваний человека являются риновирусы, коронавирусы и вирусы парагриппа. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы и реовирусы [6,8,18,36]. Возможно сочетание (микст-

инфекция) различных возбудителей, в том числе при соединении бактериальной инфекции [7,21].

Вирусы, имеющие тропность к эпителию респираторного тракта не так уж безобидны, как может показаться. Далеко не ко всем из них удалось разработать эффективные вакцины. Кроме этого, вирусы мутируют и эволюционируют, совершенствуя свои способности к слиянию с клетками человека, адаптации к репликации в условиях организма человека, способности к подавлению нашей иммунной системы [5,10].

Эпидемия новой коронавирусной инфекции является ярким примером такой эволюции [20]. До конца прошлого века коронавирусы представляли серьёзную ветеринарную проблему, однако считалось, что эпидемические коронавирусы не относятся к числу особо опасных. В начале XXI века научному сообществу пришлось пересматривать эти представления [42]. В 2002 году вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV, Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) проник в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии. В 2012 году были открыты природные очаги вируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) на территории Аравийского полуострова. Верблюды рассматриваются в качестве промежуточных хозяев для вируса MERS-CoV и для ещё одного штамма коронавируса HCoV-229E [27].

Вирусы гриппа — ещё одна группа вирусов в фокусе внимания как представляющие потенциальную опасность для человека, несмотря на то, что грипп А и В являются наиболее изученными вирусами среди представителей группы ОРВИ [43]. Не считая нового коронавируса SARS-CoV-2, наиболее масштабными являются пандемии, вызванные вирусом гриппа А (H1N1) pdm09. В начале 2023 года особое беспокойство вызвал так называемый штамм вируса «птичьего гриппа» H5N1. За мутациями данного вируса наблюдают особенно тщательно, на это есть особые причины [15]. 1 марта 2023 года эпидемиолог Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) предупредил о риске новой пандемии птичьего гриппа. Если птичий грипп начнет передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем, то возможна глобальная пандемия сродни испанки — пандемии вируса гриппа 1918-1919 годов прошлого века. Некое подобие «гриппа» описывается у птиц с конца XIX века. Штамм выделен и описан в 1959 году: вирус содержит гемагглютинин 5 типа и нейраминидазу 1 типа — H5N1. С этого момента эпидемии названного вируса возникали на многих континентах — в Азии, Европе, Африке, Америке. В XXI веке эпидемии

у птиц и животных стали происходить чаще: летом 2022 года зафиксирована эпидемия птичьего гриппа у тюленей; осенью 2022 года — эпидемия среди норок в Испании. В 2020 году выделен и описан новый, особенно заразный штамм этого вируса — 2.3.4.4.b. К настоящему моменту этот штамм уже распространился по всему миру. Что же вселяет такое беспокойство в теме птичьего гриппа именно сейчас? Ведь H5N1 перешел к человеку в конце прошлого века: люди заражаются этим штаммом по меньшей мере с 1997 года. Однако до настоящего момента заражения всегда происходили от заболевших птиц или животных. В конце февраля 2023 года 11-летняя девочка из Камбоджи умерла от птичьего гриппа. У нескольких человек в её окружении были обнаружены похожие симптомы и сразу же встал вопрос: не имеем ли мы дело с передачей вируса от человека к человеку? Пока этот факт остаётся недоказанным, только у её отца подтвердили такой же штамм вируса. Очевидно, что этот вирус постоянно мутирует, приспосабливаясь к новым хозяевам и осваивая новые пути передачи. Вирусологи ожидают, что достаточно ещё нескольких мутаций, чтобы произошла передача от человека к человеку и это будет крайне неблагоприятная ситуация, так как смертность от вируса птичьего гриппа очень высока и значительно превосходит летальность от других респираторных вирусов (SARS, H1N1, MERS, SARS-CoV-2). По данным ВОЗ за период с 1997 по 2023 год было зафиксировано 868 человек инфицированных H5N1, при этом умерло 457 человек, что демонстрирует летальность более 50% [28].

Таким образом, на примере только двух штаммов вирусов из группы тех, которые вызывают ОРВИ, становится очевидной важность выявления, дифференцировки и регистрации конкретного этиологического агента в случае ОРВИ. Необходима точная идентификация конкретного вирусного агента как с точки зрения клинического подхода к ведению пациентов (разные группы противовирусных препаратов применяются для конкретных вирусов) [18], так и с эпидемиологическими целями [15]. Очевидно, что для принятия адекватных эпидемических мероприятий необходимо вовремя фиксировать вирусы, представляющие эпидемиологическую опасность, равно как и появление новых штаммов с опасными мутациями.

Не стоит забывать, что помимо вирусной природы респираторных заболеваний возможна бактериальная этиология воспаления. Например, стрептококковая инфекция (*Streptococcus pyogenes* — стрептококк группы А) длительное время сохраняет свою актуальность из-за широкого распространения и тяжелых последствий. В случае данного заболевания мы оказываемся

в ситуации, когда вовремя не назначенная адекватная антибиотикотерапия приводит к клинически значимым осложнениям как у детей, так и у взрослых. В отсутствии адекватной терапии осложнениями стрептококковой инфекции может быть острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит и другие иммуновоспалительные процессы [10]. В связи с этим крайне важно своевременно диагностировать эту специфическую бактериальную инфекцию и назначить адекватную терапию. Рекомендации по выбору и длительности антибактериальной терапии при тонзиллите, вызванном *Streptococcus pyogenes*, четко определены [13]. Специфичная клиническая симптоматика, особенно в дебюте инфекции, при этом отсутствует. Отличить стрептококковую ангину от воспаления эпителия ротоглотки вирусной этиологии по клинической картине на доказательной основе не представляется возможным, при этом различные виды *Streptococcus* (семейства *Streptococcaceae*) считаются одним из основных возбудителей воспаления респираторного тракта бактериальной природы [1]. Помимо указанных выше осложнений, стрептококки способны провоцировать кожные инфекции, пневмонии, менингиты, сепсис [10]. Настороженность относительно возможных тяжелых последствий инфекции *Streptococcus pyogenes*, особенно у детей, мотивирует при любом клиническом подозрении на этого этиологического агента ОРЗ, назначать антибиотики, что, в свою очередь, вносит свой негативный вклад в нерациональное использование этих препаратов, закладывая основу появления бактериальных штаммов, резистентных к антибактериальной терапии [5,21]. Таким образом, глобальная проблема антибиотикорезистентности связана, в том числе, и с проблемой эмпирического диагноза ОРЗ при отсутствии доказательной лабораторной диагностики.

Ситуация с эмпирическим принятием решения о необходимости антибиотикотерапии радикально отличается в случае инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Если в первом случае обычно ожидается возбудитель вирусной природы, то роль вирусной этиологии в случае инфекций нижних отделов респираторного тракта традиционно была сильно недооценена. Назначение антибиотиков при появлении клинических подозрений на пневмонию является распространенной практикой [19,35]. Пандемия коронавируса SARS-CoV-2 внесла свои коррективы в понимание проблемы вирусной пневмонии. Но даже и в этот период на фоне коронавирусной пневмонии, применение антибиотиков оказалось распространённой практикой, которая не оправдала себя [16,21].

Причины такого эмпирического подхода относи-

тельно диагностики и терапии инфекций как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей во многом определялись отсутствием доступных методов специфической диагностики. С появлением и развитием молекулярно-биологических методов диагностики, в том числе ПЦР, прямая идентификация микроорганизмов давно уже стала возможной [17]. Однако при традиционном подходе происходило последовательное назначение тестов в соответствии с предположением клинициста об этиологическом агенте. В случае получения отрицательного результата — новые назначения для выявления возбудителей других инфекций и так далее. Недостатки такого подхода: длительность диагностического процесса, получение результата в диагностически нерелевантные сроки и высокий процент случаев с неустановленным этиологическим агентом. Оптимизация диагностического поиска в случае инфекционных заболеваний подразумевает синдромный подход в диагностике. При оценке симптоматики инфекционного заболевания определяется характерный синдром, согласно выявленным симптомам/синдромам, выбирается перечень возможных ожидаемых возбудителей (панель) и осуществляется одновременное назначение тестов для выявления всего списка вероятных возбудителей. Преимущества такого диагностического подхода: высокая вероятность установления этиологического агента в сжатые и клинически релевантные сроки, а также повышение эффективности терапии за счет быстрой замены эмпирических назначений на таргетные. Реализация синдромного подхода в мо-

лекулярной диагностике стала возможной с момента запуска производства синдромных ПЦР тест-панелей. В приложении к ОРЗ это означает одновременное тестирование для выявления всей группы потенциальных вирусных возбудителей и наиболее вероятных бактериальных инфекционных агентов.

В международной практике такой подход практикуется уже более десяти лет благодаря, например, разработке ПЦР-диагностики на чипах, позволяющих одновременно тестировать несколько десятков патогенов в очень короткие сроки [29]. Интересные данные были получены еще в период до появления нового коронавируса, когда ожидание вирусной этиологии в случае инфекции нижних дыхательных путей не было таким высоким как сейчас, из-за COVID-19. Анализ опубликованных данных показал, что выявляемость при использовании синдромных панелей в среднем в 3,5 раза выше (от 1,2 до 6,5 раз), по сравнению с традиционными методами диагностики [24,32-34,38,45] (Рис. 1). Также мультиплексное тестирование позволяет точнее выявлять микст-инфекции. Синдромное тестирование показало, что до 40% острых респираторных инфекций представляют собой микст-инфекции (Рис. 2). Выявление ко-инфекций значимо как для принятия противоэпидемических мер (сортировка, изоляция), так и для принятия решений о проводимой терапии [25,26,31,36,37,38,41,44]. Как уже было упомянуто выше, мультиплексная диагностика изменила представление о роли вирусов в развитии инфекций нижнего респираторного тракта (ИНРТ), включая

**Рисунок 1.**

*Повышение выявляемости этиологических агентов при инфекциях дыхательных путей при использовании мультиплексных диагностических панелей (ПЦР, респираторная панель (РП) BioFire, предоставлено Biomerieux) – сводная диаграмма анализа литературных данных.*

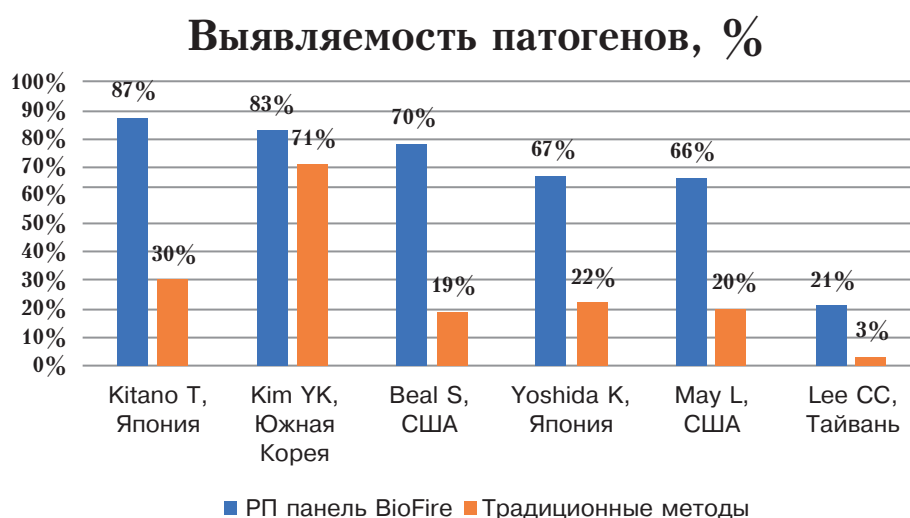


Рисунок 2.

Выявление ко-инфекций при инфекциях дыхательных путей при использовании мультиплексных диагностических панелей (ПЦР, предоставлено Biomerieux) – сводная диаграмма по анализу литературных данных.



внебольничную пневмонию у взрослых [30]. Крупное проспективное исследование, проведенное в 11 странах, в котором были проанализированы результаты обследования более 3000 взрослых пациентов с инфекциями нижнего респираторного тракта с равной по численности контрольной группой, продемонстрировало неожиданное распределение этиологических агентов при инфекциях респираторного тракта. Было показано следующее соотношение инфекционных агентов у пациентов с ИНРТ и пациентов с внебольничной пневмонией:

- вирусные этиологические агенты выявлены в 38% и 30% случаев соответственно;
- микст-инфекция (вирусно-бактериальная) выявлена в 10% и 7% случаев соответственно;
- бактериальные этиологические агенты выявлены в 11% и 23% случаев соответственно.

Также было показано, что вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус никогда или крайне редко выявлялись в контрольной группе, что подтверждает роль этих возбудителей в этиологии ИНРТ. А вот для риновирусов, метапневмовирусов и коронавируса показано редкое бессимптомное носительство в контрольной группе, что доказывает их роль в этиологии внебольничной пневмонии. Среди бактериальных патогенов наиболее часто встречались *Streptococcus pneumoniae* (5,5% всего, 9,2% у пациентов с внебольничной пневмонией) и *Haemophilus influenzae* (5,4% и 14,2%, соответственно), то есть патогенов с низким уровнем антибиотикорезистентности. Этот факт необходимо принимать во внимание для поддержки тактики назначения антибиотиков узкого спектра действия в случае ИНРТ, что соответствует международному своду правил рациональной антибиотикотерапии

(«MINDME» [23]), одно из которых гласит, что требуется использовать самый узкий спектр антибиотиков («Narrowest spectrum required»). Таким образом, было получено лабораторное обоснование того, почему антибиотики далеко не всегда эффективны в терапии ИНРТ: лишь у одного из пяти пациентов с ИНРТ выделяется бактериальный патоген [30].

В мире насчитывается более 10 крупных производителей синдромных ПЦР-панелей [29]. Лучшие зарубежные практики (например, чиповая технология BioFire) демонстрируют наличие панелей исследования для респираторных инфекций (как верхних, так и нижних дыхательных путей), включающие в себя тестирование более 20 (23-27) респираторных патогенов одновременно, включая не только вирусы, но и атипичные бактерии, которые плохо культивируются на стандартных средах бактериологическими методами – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*. Стоит отметить, что виды бактерий *Streptococcus* включены также в панели синдронового тестирования возбудителей менингита. Панели тестирования для пневмонии включают в себя помимо детекции самих патогенов, мишени обнаружения генов резистентности у возбудителей (устойчивость к метициллину, бета-лактамам, карбапенемам). Это является залогом таргетной рациональной антибиотикотерапии и вносит значительный вклад в решение проблемы оптимизации применения антибиотиков в каждом конкретном клиническом случае, а также в решение глобальной проблемы здравоохранения по превенции антибиотикорезистентности. Среди российских производителей наборов молекулярно-биологических исследований тоже стало нормой предлагать мульти-

плексное тестирование группы вирусов ОРВИ. Благодаря пандемии вируса SARS-CoV-2 задача верификации вирусного агента стала рассматриваться как стандартный подход при респираторных инфекциях. С уходом проблемы COVID-19 тестирование меняет свой фокус и возвращается на широкие синдромные диагностические панели, которые позволяют точно верифицировать этиологического агента при инфекциях респираторного тракта. Особенно хочется отметить пока единственное на нашем рынке предложение от лаборатории ЛабКвест – синдромная панель (R790), включающая одновременное тестирование не только 15-ти типов вирусов – грипп А и В, парагрипп, риновирус, метапневмовирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, включая SARS-CoV-2, но и бактериального возбудителя – *Streptococcus pyogenes*, что придаёт такому подходу к тестированию диагностическую значимость. Результаты исследования назофарингеального мазка с помощью панели для дифференциальной диагностики инфекций верхних дыхательных путей в лаборатории ЛабКвест выдаются в пределах 24 часов, что значительно повышает клиническую ценность такого исследования.

Синдромный подход как при разработке диагностических тестов, так и в процессе клинической лабораторной диагностики инфекций респираторного тракта, демонстрирует значительные преимущества для клинической практики: существенно снижается время до получения результата (выявления инфекционного агента), повышается выявляемость патогенов, улучшается управление эпидемиологической обстановкой, рационализируется подход к антибиотикотерапии.

## Выводы

1. Симптоматически схожие состояния респираторных инфекций могут иметь как вирусную, так и бактериальную природу. Очевидно, что необходимы лабораторные исследования как для решения проблемы верификации вирусных и бактериальных агентов, так и для точной верификации вирусов.
2. Роль вирусов в этиологии инфекций нижнего респираторного тракта, включая внебольничные пневмонии у взрослых, может быть сильно недооценена и требует контроля.
3. Синдромный подход в инфекционной диагностике с использованием новых технологических подходов – мультиплексное тестирование патогенов, вызывающих одинаковые синдромокомплексы – является оптимальным выбором для ведения инфекций респираторного тракта в клинической практике.

## Список литературы

1. Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе // *Клиницист*. – 2020. – №1-2. – С.14-23.
2. Аликеева Г. К. Венгеров Ю. Я., Южук Н.Д. *Инфекционные болезни. Учебник / 2-е изд.* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с.
3. Антипушина Д.Н., Зайцев А.А., Путков С.В. с соавт. Анализ частоты выявления респираторных вирусов, *Mycoplasma Pneumonia* и *Chlamydia* у больных, госпитализированных с нетяжелой внебольничной пневмонией. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2016. № 2., приложение 1., С. 13.
4. Баранаева Е.А. *Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2016. – № 2. – С. 6-15.
5. Белов В.С. А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибиотикотерапия // *Антибиотики и химиотерапия* – 2018. – №7-8. – С.68-75.
6. Белоцерковская Ю.Г., Казаков С.П., Синопальников А.И. Бронхиальная астма, ассоциированная с *Chlamydia pneumoniae* – инфекцией. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2007. – Том 9. – № 3. – С.233-243.
7. Бургасова О.А., Краева Л.А., Петрова И.С., Келли Е.И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS- вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus equi* // *Инфекционные болезни*. – 2015. – № 1 – С. 71-74.
8. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под ред. О.И.Киселева, Л.М.Цымбаловой, В.И.Покровского*. – М., 2012. – 496 с.
9. Игнатьева Е.В., Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19. // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*, том 8, № 2. – 2022, – С.110-121 (Соавт.) doi: 10.34883/PE.2022.8.2.011
10. Иськова И. А., Кляритская И.Л., Цапак Т.А., Кривой В.В. Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика // *Крымский Терапевтический журнал*. – 2021. – №1. – С.32-36.
11. Купченко А.Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – №1. – С.6-12.

12. Негодова Е.В. Распространенность респираторных заболеваний среди детей гарнизона, роль стафилококковой инфекции в этиологии заболеваний органов дыхания//Главный врач Юга России. - 2011. - Т. 24, вып. 1. - С. 15-17.
13. Новосад Е.В., Бевза С.Л., Обольская Н.М. и др. Носительство  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А у детей: проблема дифференциальной диагностики// Детские Инфекции. - 2018. - №2. - С.52-57.
14. Папенко Ю.В., Казаков С.П., Хоркай В. Особенности диагностики и лечения атипичных легочных заболеваний в российском госпитале в Косово. // Военно-медицинский журнал. - 2004. - № 3. - С.38-39.
15. Семененко Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2022. - №4. - С. 4-15.
16. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 - «пандемия» антибактериальной терапии// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2021. - № 1. - С.5-15.
17. Скворцов С.В., Казаков С.П. Полимеразная цепная реакция в клинико-диагностической практике многопрофильных лечебных учреждений. //Методические рекомендации. - М.: ГВКГ им.Н.Н.Бурденко, 2000. - 50 с. .
18. Тимченко В. Н., Суховецкая В. ф., Чернова Т. М. и др. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2020. - №1. - С.100-106.
19. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2010. - № 12. - С. 186-225.
20. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae)//Инфекция и иммунитет.- 2020. - №2. - С.221-246.
21. Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В., Казаков С.П. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных Covid-19.// Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - 2021., Том 2, № 2 (4). - С. 54-58.
22. Южук Н. Д., Хадарцев О. С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенности их эпидемического процесса// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018. - №2. - С. 44-51.
23. Bansal R. Jain A., Goyal M. et al. Antibiotic abuse during endodontic treatment: A contributing factor to antibiotic resistance //Journal of family medicine and primary care. - 2019. - Vol. 8. - P.3518-3524.
24. Beal S., Posa G., Gaffar, M. et al. (2020). Performance and Impact of a CLIA, Point-of-care Respiratory PCR Panel in a Pediatric Clinic//The Pediatric Infectious Disease Journal. - Vol. 39. - P. 188-191.
25. Brotons P., Villaronga M., Henares D. et al. Clinical impact of rapid viral respiratory panel testing on pediatric critical care of patients with acute lower respiratory infection// Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020 Oct 8:S0213-005X(20)30285-8. doi: 10.1016/j.eimc.2020.08.017.
26. Chen Y., Lai H., Hou I. et al. Rapid respiratory panel test for non-COVID-19 pathogen examinations among frontline medical personnel in Taiwan// Environ Health Prev Med. 2021 Feb 13;26(1):22. doi: 10.1186/s12199-021-00945-1.
27. Corman V., Eckerle I., Memish Z. A et al. Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels// Proc Natl Acad Sci U S A. - 2016. - Vol. 113. - P.9864-9869.
28. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2023, 5 January 2023.
29. Dien Bard J., McElvania E. Panels and syndromic testing in clinical microbiology// Clin Lab Med. - 2020. - Vol. 40. - P. 393-420.
30. Ieven M., Coenen S., Loens K. et al. GRACE consortium. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries.// Clin Microbiol Infect. - 2018. - Vol. 24. - P.1158-1163.
31. Ham J., Song K., Lee N. Incidence and distribution of respiratory microorganisms causing acute respiratory infections at the university hospital of Korea//Clin Lab. 2020 Dec 1;66(12). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200441.
32. Kim Y., Lee J., Kim S. et al. rapid molecular tests for detecting respiratory pathogens reduced the use of antibiotics in children//Antibiotics2021, 10, 283. doi.org/10.3390/antibiotics10030283.
33. Kitano T., Nishikawa H., Suzuki R. et al. The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory

- infections in Japan*// *J Infect Chemother.* - 2020. - Vol.26. - P.82-85.
34. Lee C., Chang J., Mao X. et al. Combining procalcitonin and rapid multiplex respiratory virus testing for antibiotic stewardship in older adult patients with severe acute respiratory infection// *J Am Med Dir Assoc.* - 2020. - Vol.21. - P.62-67.
35. Lim W., Baudouin S., George R. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009// *Thorax* 2009;64(Suppl III):iii1-iii55. doi:10.1136/thx.2009.121434.
36. Loevinsohn G., Hardick J., Sinywimaanzi P. et al. Respiratory pathogen diversity and co-infections in rural Zambia// *Int J Infect Dis.* - 2021. - Vol. 102. - P.291-298.
37. Marccone D., Carballal G., Reyes N. et al. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection// *Rev Argent Microbiol.* - 2021. - Vol.53. - P.20-26.
38. May L., Tatro G., Poltavskiy E. et al. Rapid multiplex testing for upper respiratory pathogens in the emergency department: a randomized controlled trial// *Open Forum Infect Dis.* 2019 Nov 5;6(12):ofz481. doi: 10.1093/ofid/ofz481.
39. Pan F., Wang B., Zhang H. et al. The clinical application of Filmarray respiratory panel in children especially with severe respiratory tract infections// *BMC Infect Dis.* 2021 Feb 27;21(1):230. doi: 10.1186/s12879-021-05900-7.
40. Tebruegge M., Curtis N. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2012. - Vol.31. - P.626-627.
41. Kitano T., Nishikawa N., Suzuki R. et al. The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory infections in Japan// *Journal of Infection and Chemotherapy.* - 2020. - Vol. 26. - P. 82-85.
42. Vijgen L., Keyaerts E., Moës E. et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event// *J. Virol.* - 2005. - Vol. 79. - P.1595-1604.
43. Wong K., Jain S., Blanton L. et al. Influenza associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012// - *Pediatrics* . 2013. - Vol.132. - P. 796-804.
44. Yang S., Li H., Tang Y. et al. Multiplex tests for respiratory tract infections: the direct utility of the filmarray respiratory panel in Emergency Department//*Can Respir J* . 2020 Jul 25;2020:6014563. doi: 10.1155/2020/6014563
45. Yoshida K., Hatachi T., Okamoto Y. et al. Application of multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and antibiotic use in children with respiratory infections in a PICU// *Pediatr Crit Care Med.* 2021 Dec 1;22(12):e644-e648. doi: 10.1097/PCC.0000000000002794.