



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iactmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iactmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Синопальников А.И.
5 Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии
- Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б., Розанова С.М., Быкова Т.И.
17 Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики
- Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С.
27 Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

Антимикробные препараты

- Палагин И.С., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С.
44 Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол
- Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А.
55 Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее

Рекомендации

- Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В.
66 Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

Опыт работы

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
92 *In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф., Ковалев В.О.
100 Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии

Синопальников А.И.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Александр Игоревич
Синопальников
Эл. почта: aisyn@list.ru

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В статье представлен критический анализ существующей в российском и зарубежном здравоохранении тактики использования антибиотиков в лечении больных COVID-19, обсуждаются возможные причины необоснованной антибиотической агрессии у данной категории пациентов. Анализируются потенциальные негативные последствия повсеместного применения антибиотиков у пациентов, переносящих новую коронавирусную инфекцию: угрожающая жизни больных кардиотоксичность при одновременном назначении такой «популярной» кандидатной этиотропной терапии как комбинация азитромицина и гидроксихлорохина, потенциальное развитие других серьезных нежелательных лекарственных реакций (в частности, развитие антибиотик-ассоциированного псевдомембранозного колита и др.), ожидаемый значительный рост вторичной лекарственной устойчивости потенциально патогенных микроорганизмов к широко и часто назначаемым антибиотикам.

Review

COVID-19 pandemic is a «pandemic» of antimicrobial therapy

Synopalnikov A.I.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contacts:
Alexander I. Synopalnikov
E-mail: aisyn@list.ru

Key words: COVID-19, pneumonia, antibacterial therapy, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

The article presents a critical analysis of antibiotic usage tactics in the treatment of patients with COVID-19 existing in Russian and foreign healthcare, and discusses the possible causes of unjustified antibiotic aggression in this category of patients. The potential negative consequences of the widespread use of antibiotics in patients carrying a new coronavirus infection are analyzed: life-threatening cardiotoxicity in patients with the simultaneous administration of such a "popular" candidate etiologic therapy as a combination of azithromycin and hydroxychloroquine, the potential development of other serious adverse drug reactions (in particular, the development of an antibiotic-associated pseudomembranous colitis, etc.), the expected dramatic increase in the secondary drug resistance of potentially pathogenic microorganisms to widely and often prescribed antibiotics.

Чем меньше знание, тем больше догматизм.

Уильям Ослер

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к внезапному, значительному и продолжающемуся вот уже более года увеличению числа пациентов, удовлетворяющих формализованным клиническим (остролихорадочное начало заболевания, кашель, одышка) и рентгенологическим (очагово-инфильтративные изменения в легочной ткани) критериям

внебольничной пневмонии (ВП). При этом нередко, несмотря на широкий спектр болезненных состояний, начиная от очень легких симптомов инфекции верхних дыхательных путей и заканчивая опасным для жизни вирусным поражением легких, COVID-19 ассоциируется с высоким уровнем маркеров воспаления [1–3]. В связи с этим едва ли возможно на амбулаторном этапе или

Таблица 1. Характеристика «вспышек» новых вирусных инфекций [12, с изменениями]

Вирусы	Летальность, %	Пандемия	Ликвидация	Примечания
2019-nCoV (SARS-CoV-2)	?	Да**	Нет: усилия продолжаются	
pH1N1	0,02–0,4	Да	Нет: постпандемическая циркуляция, сезонная заболеваемость	
H7N9	39	Нет	Нет: усилия по эрадикации вируса из природного резервуара (домашняя птица) продолжаются	
NL63	?	?	Нет: эндемичная распространенность	
SARS-CoV	9,5	Да	Да: эрадикация из промежуточного резервуара (гималайская циветта, енотовидная собака)	58% явились следствием нозокомиальной передачи
MERS-CoV	34,4	Нет	Нет: циркуляция вируса в животном резервуаре продолжается	70% явились следствием нозокомиальной передачи
вирус Эбола (Западная Африка)	63	Нет	Да	

* Будет меняться до тех пор, пока все инфицированные не выздоровеют.

** 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19.

на момент поступления в стационар однозначно определить, имеет ли пациент с подтвержденной коронавирусной инфекцией и диагностическими признаками ВП бактериальную коинфекцию или нет. Во время госпитализации столь же трудно порой отличить тяжелое течение COVID-19 от вторичной бактериальной суперинфекции [4–6].

К сожалению, создававшиеся в разных странах временные рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией, представлявшие универсальные рецепты лекарственной терапии, невольно привели к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии, что в свою очередь могло способствовать умножению числа известных нежелательных лекарственных реакций и потенциальному росту устойчивости к антибиотикам.

COVID-19 и SARS

История ничему не учит, а только наказывает за незнание уроков.

В.О. Ключевский

В начале и в разгар пандемии COVID-19 отсутствовали согласованные представления о частоте, видах возбудителей и исходах бактериальной суперинфекции у пациентов, переносящих «вирусную пневмонию»*, вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2. В связи с этим представлялось обоснованным проведение известной аналогии с соответствующими данными, полученными при анализе пандемии SARS (тяжелый острый

* Здесь и далее автор сознательно при упоминании термина «вирусная пневмония» использует кавычки, чтобы подчеркнуть его условность и отграничить от собственно пневмонии – группы заболеваний, вызываемых главным образом бактериальными возбудителями.

респираторный синдром), вызванной коронавирусом в ноябре 2002 – июле 2003 гг. [7].

Сегодня кажется странным, но на страницах ряда оперативно подготовленных в тот период рекомендаций по ведению больных с вероятным или подтвержденным диагнозом SARS в качестве обязательного варианта терапии указывалось назначение антибиотиков, а именно схемы, по существу заимствованные из рекомендаций по эмпирической терапии ВП (бета-лактамы + макролид или «респираторный» фторхинолон) [8, 9]. Указание в подобных документах на «необходимость» применения антибиотиков могло быть объяснено (но не оправдано) исключительно поспешностью, с которой эти документы создавались. Многие практикующие врачи и эксперты и тогда вполне осознавали бесперспективность применения антибиотиков при вирусных инфекциях, в том числе с целью профилактики бактериальных ко-инфекций [10, 11]. Но та пандемия SARS оказалась скоротечной и не сопоставимой с пандемией COVID-19 по своим масштабам (в известной степени это могло быть объяснено тем, что около 60% случаев SARS явились следствием нозокомиального заражения, т.е. пик контагиозности коронавирусной инфекции 2002–2003 гг. приходился на клинический разгар болезни, когда немалое число пациентов оказывались уже в стационарах, что, в свою очередь, облегчало проведение барьерных мероприятий и делало более эффективными попытки управления инфекционным процессом (Таблица 1). В связи с этим критически оценить оправданность и эффективность включения антибиотиков в универсальные схемы терапии больных SARS в тот период так и не удалось, но этот лечебный подход, «отложившийся» в профессиональной памяти, неожиданно оказался чрезвычайно востребованным в ходе текущей пандемии COVID-19.

Так, в частности, уже в одной из первых публикаций, освещавших роль и место антибактериальной те-



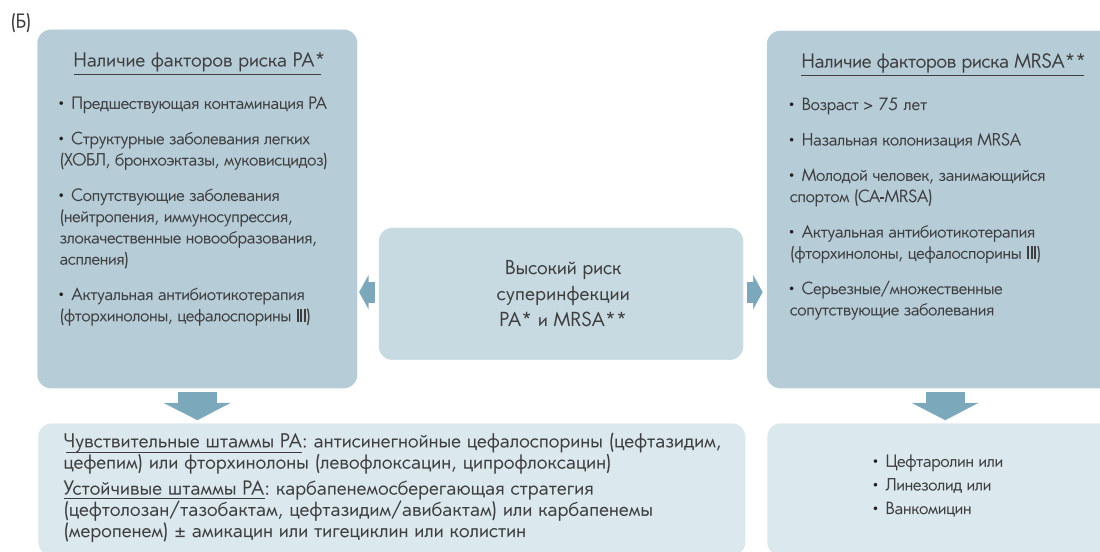
1. Цефтриаксон + азитромицин*** или левофлоксацин***
2. Амоксициллин/клавуланат + азитромицин*** или левофлоксацин***

* PA – *Pseudomonas aeruginosa*.

** MRSA – метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus*.

*** Отменить азитромицин или левофлоксацин, если тест на ангигенурию *Legionella pneumophila* sr.1 отрицательный.

CA-MRSA – community-acquired MRSA (внебольничный MRSA).



* PA – *Pseudomonas aeruginosa*.

** MRSA – метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus*.

CA-MRSA – community-acquired MRSA (внебольничный MRSA).

Рисунок 1. Эмпирическая антибактериальная терапия больных COVID-19 с отсутствием (А) и наличием (Б) факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* (PA) и метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA) [13]

рапии (АБТ) больных COVID-19, ее авторы, строго говоря, уходят от обсуждения вопроса об аргументации назначения антибиотиков, предлагая вместо этого некий универсальный алгоритм, учитывающий отсутствие или наличие известных факторов риска инфицирования рядом проблемных потенциально патогенных микроорганизмов (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*) (Рисунок 1).

COVID-19 и пневмония

Нам не дано предугадать,
Как слово наше отзовется...

Ф.И. Тютчев

Как будто предвидя, насколько драматичным окажется «противостояние» между COVID-19 и собственно пневмонией (прежде всего ВП) и как это будет сопряжено с выбором стартовой лекарственной терапии, авторы уже первых российских клинических рекомендаций по ведению взрослых больных ВП подчеркивали: «Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации». И еще: «В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.) внебольничная пневмония четко обособлена от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения...» Воспалительные процессы в легких при ряде высококонтагиозных заболеваний, вызываемых облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (*Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп* и др.) и также исключены из рубрики «Пневмония» [14, 15]. Сегодня, вне всяких сомнений, этот перечень должен быть дополнен новой коронавирусной инфекцией, для которой существует соответствующее кодирование [16].

Однако на практике любой случай COVID-19, сопровождающийся поражением легких, выявляемому при рентгенографии, а существенно чаще – при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, описывался как «ковидная пневмония». Ситуация усугублялась еще и тем, что в уже упоминавшихся Временных методических рекомендациях [16] в разделе, касающемся правил формулировки диагноза COVID-19, вслед за указанием на подтвержденную или вероятную коронавирусную инфекцию (U07.1–U07.2) предлагалось в качестве осложнения (?) указывать пневмонию/двустороннюю пневмонию, используя рубрики J12–J18 (собственно пневмонии, а точнее – ВП) в качестве дополнительных кодов.

Отсюда, если следовать законам формальной логики, указанная выше трактовка обсуждаемого клинического сценария – «поражение легких у больного COVID-19»

→ «пневмония» → «осложнение COVID-19», – по существу, побуждала врача к практически неизбежному назначению АБТ.

Одним из путей преодоления этой семантической проблемы явилась попытка использовать у больных COVID-19 термин «вирусное поражение легких» вместо неоднозначного термина «ковидная пневмония», что, по мнению авторов, его предложивших [17], способно было бы до некоторой степени минимизировать необоснованную антибиотическую агрессию. Здесь же важно подчеркнуть, что поражения легких, выявляемые в остром периоде коронавирусной инфекции, не следует рассматривать в качестве осложнения заболевания, а, напротив, нужно трактовать как один из вариантов течения COVID-19 [18, 19].

К сожалению, помимо необходимости разрешения терминологических споров существовала еще и более сложная задача – разграничение COVID-19 и собственно ВП. Так, в частности, даже в случаях развернутого симптомокомплекса – аносмия, лихорадка, персистирующий непродуктивный кашель, утомляемость, диарея, боли в животе, потеря аппетита – его чувствительность при распознавании COVID-19 не превышала 55% [20]. Эти данные подтверждают справедливость утверждения о том, что на основании анамнестических данных и клинических признаков надежно определиться с диагнозом COVID-19 и провести дифференциальную диагностику с собственно пневмонией весьма затруднительно [21].

Здесь же следует признать, что повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), являющегося неспецифическим маркером воспаления, закономерно отмечается у большинства больных COVID-19 и не оказывается полезным в дифференциальной диагностике с бактериальной инфекцией. Свидетельством не бактериального, а общевоспалительного «происхождения» гипер-СРБ-емии является, в частности, значительное снижение его концентрации наряду с нормализацией температуры тела на фоне введения тоцилизумаба [22, 23]. Более привлекательным в дифференциально-диагностическом плане представляется прокальцитонин (ПКТ) – его нормальная концентрация в сыворотке крови (< 0,5 нг/мл) предполагает малую вероятность бактериальной суперинфекции [24]. Однако при этом следует учитывать, что концентрация ПКТ может повышаться при тяжелом течении COVID-19 [22, 23], а также в случаях развития острого респираторного дистресс-синдрома, почечной недостаточности, кардиогенного шока, полиорганной недостаточности [25].

Результативность этиологической диагностики COVID-19 (ПЦР) также зачастую оказывается субоптимальной, характеризуюсь ощутимой частотой ложноотрицательных результатов (20–38%) даже по прошествии 5–8 дней с момента предполагаемого заражения, что может объясняться несовершенной технологией обнаружения нуклеиновых кислот вируса SARS-CoV-2, различной чувствительностью тест-систем разных производителей, низкой вирусной нагрузкой, неправильной техникой взятия биоматериала [26].

В связи с этим на «авансцену» диагностического процесса выдвинулась КТ органов грудной клетки, превосходящая по чувствительности ПЦР уже в первые дни с момента появления симптомов заболевания [27]. Данное обстоятельство, особенно на начальном этапе пандемии, предполагало использование КТ в рамках скрининга у пациентов с известными эпидемиологическими и клиническими «аргументами» в пользу диагноза COVID-19, но отрицательными результатами ПЦР. При этом в некоторых странах (Китай, Россия, Иран, Турция) КТ стала основным, а в ряде случаев и единственным, методом лучевого обследования лиц с симптомами инфекции дыхательных путей [28]. Казалось бы, столь широкое использование данной технологии лучевого исследования, превосходящей в чувствительности традиционную рентгенографию органов грудной клетки, должно способствовать улучшению диагностики COVID-19 уже на ранних стадиях заболевания, включая и более надежную дифференциальную диагностику с ВП [29].

Однако в дальнейшем выяснилось, что «специфические» КТ-паттерны у больных с COVID-19 могут с различной частотой встречаться и при других вирусных и бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей (Таблица 2), а выраженность/распространенность поражения легочной ткани в ряде случаев не соответствует тяжести течения и исходу коронавирусной инфекции [31]. Неслучайно позднее большинством профессиональных организаций и Центрами США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) КТ для диагностики или исключения COVID-19 в рамках рутинного скринингового обследования не рекомендовалась [32].

Таблица 2. Возможные КТ-изменения в легких при COVID-19, других вирусных и бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей [30]

КТ-паттерны	«COVID-19 пневмония»	«Не-COVID-19 вирусная пневмония»	Бактериальная пневмония
«Матовое стекло»	+++	++	+
Консолидация	++	++	+++
Центролобулярные очаги	---	++	++
«Булыжная мостовая»	++	++	+
Локализация – периферическая – ниже-базальные отделы	+++ +++	++ ++	+ +
Округлые образования	+++	+	+
Кавитация	---	-	+
Плевральный выпот	--	+	++
Лимфаденопатия	--	+	++

Представлены наиболее распространенные изменения для указанных групп заболеваний. Сила связи между изменениями на КТ и диагнозом оценивается в диапазоне от (+++) до (- -); (+++) указывает на самую сильную связь.

COVID-19 и бактериальная коинфекция

Когда сомневаешься, говори правду.

Марк Твен

Лабораторные, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют, что бактериальная коинфекция (вторичная инфекция) может значительно увеличить заболеваемость и смертность при вирусных инфекциях [33, 34]. Показано, в частности, что до 75% случаев пневмонии, осложняющей течение гриппа, имеют бактериальную этиологию [35]. Еще более демонстративным оказался «вклад» бактериальной коинфекции во время пандемии гриппа А в 1918 г.: согласно проведенным ретроспективным исследованиям, пневмония как следствие бактериальной инфекции имела место в 95% случаев смерти [36]. И хотя в более поздних публикациях частота бактериальной коинфекции, осложнявшей течение гриппа, оценивалась более скромно – от 11% до 35% [37], то во время пандемии «свиного» гриппа в 2009 г. в 29–55% случаев заболевания с летальным исходом диагностировалась нозокомиальная пневмония, обусловленная вторичной бактериальной инфекцией [38–40].

Неслучайно в последних согласительных рекомендациях Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA, 2019) указывается на целесообразность назначения АБТ взрослым больным ВП с положительным результатом анализа на вирус гриппа, поскольку сопутствующие бактериальные инфекции в данной ситуации являются обычным явлением, серьезно осложняющим течение гриппа [24].

В настоящее время установлены и основные механизмы, объясняющие своеобразный «симбиоз» респираторных вирусов (в частности, вируса гриппа) и бактерий. Вирусная инфекция способствует бактериальной инфекции несколькими способами, включая «открытие» большего количества мест для адгезии, ослабление иммунных ответов и разрушение клеток и тканей, что приводит к распространению и инвазии бактерий из числа патобионтов – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и др. [34].

Сведения о частоте бактериальной коинфекции у больных с COVID-19 не столь многочисленны и однозначны. Так, в частности, согласно результатам мета-анализа, включавшего 30 исследований и 3834 госпитализированных больных с COVID-19, подтверждение вторичной бактериальной инфекции было получено у 7% и 14% пациентов, находившихся в терапевтических отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии соответственно [41]. Авторы обращают внимание на относительно невысокую частоту сочетания новой коронавирусной и бактериальных инфекций (в противоположность пандемиям гриппа), что является контраргументом рутинному использованию антибиотиков, назначавшихся в этих исследованиях в 93–100% случаев. Сходными оказались и результаты

еще одного исследования, включавшего 989 госпитализированных больных с COVID-19, из которых у 31 (3,1%) была диагностирована внебольничная (т.е. в первые 48 ч. с момента госпитализации), а у 51 пациента (4,7%) – нозокомиальная (т.е. спустя 48 ч. с момента госпитализации) бактериальная коинфекция [42]. И здесь авторы, обращая внимание на относительную редкость коронавирусной и бактериальной коинфекции в сравнении с другими вирусными пандемиями, справедливо ставят вопрос о пересмотре традиционного взгляда на роль эмпирической АБТ в данной клинической ситуации.

Эти и другие исследования [43, 44] свидетельствуют о том, что выявление бактериальной коинфекции при COVID-19 является относительно редким событием, что контрастирует со сведениями о других вирусных респираторных пандемиях, позволяя предположить, что SARS-CoV-2 не оказывает существенного влияния на вирулентность потенциально патогенных бактерий. Здесь же следует отметить и тот факт, что медиана времени от момента появления первых симптомов коронавирусной инфекции до выделения культуры бактериального возбудителя (в тех немногочисленных случаях, когда это удается) составляет 17 дней [45]. Представленные данные входят в противоречия с многочисленными свидетельствами о повсеместно назначаемых антибиотиках, что диктует необходимость улучшения диагностики бактериальных инфекций и сокращения ненужного использования антимикробных препаратов в зонах низкого риска [46].

COVID-19 и антибиотики

Никогда лекарство не должно быть горше болезни.

В.Н. Виноградов

До настоящего времени неясно, является ли сообщаемый повсеместно низкий уровень SARS-CoV-2 и бактериальных коинфекций результатом планетарных

масштабов эмпирического применения антибиотиков, объективно возникшими трудностями при проведении соответствующих бактериологических исследований ввиду экстремальных нагрузок на системы здравоохранения в период пандемии или особым типом «несимбиотических» взаимоотношений между новым коронавирусом и потенциально патогенными бактериями. Но каким бы ни был правильный ответ, это не отменяет необходимости восстановления практики рациональной АБТ ввиду многочисленных свидетельств нежелательных лекарственных реакций, связываемых с приемом антибиотиков, и осознанием долгосрочных последствий развития резистентности к антимикробным препаратам.

Азитромицин и кардиотоксичность

Примером прямого «заимствования» не до конца осмысленного и критически оцененного опыта ведения больных SARS в период пандемии 2002–2003 гг. [8, 9] явилась активная популяризация в ряду схем т.н. кандидатной противовирусной терапии комбинации азитромицина с хлорохином/гидроксихлорохином. Формально в пользу данной схемы свидетельствовали и единичные исследования, пусть и выполненные на скромной по мощности выборке больных с COVID-19 [47]. К сожалению, данное направление «противовирусной» терапии (включая и применение указанных препаратов по отдельности) оказалось безрезультатным [48–52], но при этом возникла другая проблема, а именно, резко выросла частота случаев кардиотоксического действия препаратов, повлекшего за собой и увеличение летальных исходов заболевания [53].

Кардиотоксическое действие азитромицина связывается с его способностью удлинять интервал QT на ЭКГ, способствуя развитию таких жизнеугрожающих аритмий, как полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes) [54, 55], а также с возникновением данной аритмии при нормальных значениях интервала QT [56]. Здесь же важно подчеркнуть, что сходным проаритмогенным свойством удлинять интер-

Таблица 3. Потенциальные кардиотоксические лекарственные взаимодействия препаратов, используемых в лечении COVID-19 [57, с изменениями]

Препарат	Повреждение миокарда	Удлинение QT, torsades de pointes	Нарушения проводимости	CYP3A4
Хлорохин	+++	+++	++	Основной субстрат
Гидроксихлорохин	+++	+++	++	Возможный субстрат
Ремдесивир	?	?	?	?
Фавипиравир	-	+	-	-
Лопинавир/ритонавир	-	++	-	Основной ингибитор
Умифеновир	-	-	-	Основной ингибитор
Дарунавир/ритонавир	-	-	-	Основной ингибитор
Тоцилизумаб, сарилумаб	-	-	-	Возможный индуктор
Азитромицин	-	+++	-	Умеренный ингибитор
Моксифлоксацин	-	+++	-	Умеренный ингибитор

Синопальников А.И.

вал QT обладают и хлорохин/гидроксихлорохин, комбинация которых с азитромицином так долго оставалась популярной (Таблица 3).

Свидетельствами потенциального синергизма макролида и антималярийных препаратов во влиянии на длительность скорректированного интервала QT (QTc) являются исследования, доказывающие, что, например, по сравнению с монотерапией гидроксихлорохином, когда длительность QTc увеличивалась на 5,5 мсек., его комбинация с азитромицином приводила к удлинению QTc на 23 мсек. [58]. А предсказуемым следствием указанных изменений электрофизиологии сердца становилось растущее число жизнеугрожающих аритмий и в конечном счете увеличение числа летальных исходов. Так, согласно результатам метаанализа, включавшего 8081 госпитализированного пациента с COVID-19, получавших комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина, и 12930 госпитализированных пациентов контрольной группы, принимавших альтернативные «противовирусные» препараты, риск летального исхода для первых превосходил таковой в контрольной группе в 1,27 раз [53].

COVID-19 и *Clostridium difficile*-инфекция

Как уже говорилось выше, в настоящее время мы являемся свидетелями необоснованной антибиотической агрессии у абсолютного большинства больных с COVID-19 при минимальных доказательствах бактериальной коинфекции. При этом нередко назначаемые антибиотики (цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин) традиционно рассматриваются как фактор риска развития *C. difficile*-инфекции и псевдомембранозного колита [59]. В этом плане показательны, в частности, результаты анализа деятельности Медицинского центра в Детройте (США): если в январе число случаев *C. difficile*-инфекции составляло 3,32/10 тыс. пациентов/сут, то в марте–апреле этот показатель вырос до 3,6/10 тыс. пациентов/сут [60]. Авторами данной статьи были представлены 9 больных с COVID-19, течение которой было осложнено *C. difficile*-инфекцией. Все они были лицами пожилого/старческого возраста и получали антибиотики (цефепим, цефтриаксон, азитромицин и др.) как минимум в течение 5 дней, предшествовавших госпитализации. Четверо из этой группы (44,4%) в дальнейшем скончались, несмотря на целенаправленную АБТ ванкомицином, метронидазолом, а в одном случае и трансплантацию фекальной микробиоты.

Сходные данные были продемонстрированы и при анализе работы крупного госпиталя в Варшаве: в период пандемии COVID-19 был отмечен значительный рост заболеваемости *C. difficile*-инфекцией по сравнению с допандемическим периодом – 10,9% против 2,6%, $p < 0,001$ [61]. При этом авторы в числе возможных причин данной суперинфекции наряду с избыточным использованием антибиотиков обсуждают и возможность прямого действия SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника.

COVID-19 и устойчивость к антибиотикам

Сегодня мы вправе рассматривать устойчивость к антибиотикам как пандемию, при этом более коварную, которая имеет меньше непосредственных последствий для повседневной жизни, но способна вызвать потенциально более серьезные долгосрочные последствия [62].

Не боясь ошибиться, можно утверждать, что применение антибиотиков в период пандемии COVID-19 произведет «детонационный» эффект, обусловив значительный рост антибиотикорезистентности. Даже по самым скромным подсчетам, в настоящее время до 70% амбулаторных и госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией получают антибиотики [63, 64]. Помимо указанных выше причин, по которым пациенты с COVID-19 будут получать антибиотики, следует учесть еще одно обстоятельство. Текущая пандемия может привести к появлению большого числа выживших после COVID-19 со стойкими остаточными постковидными изменениями в легких [65]. Долгосрочные последствия у лиц, выздоровевших от среднетяжелого и тяжелого COVID-19, в настоящее время неизвестны, но обширные структурные повреждения легких, обнаруживаемые спустя несколько недель/месяцев при повторной КТ органов грудной клетки, могут послужить причиной для повторных курсов АБТ и госпитализаций, что в свою очередь также будет способствовать колонизации и инфицированию устойчивыми к антибиотикам возбудителями [66].

Вместо заключения

...призываем практических врачей и руководителей медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, отказаться от необоснованного назначения антибиотиков, в том числе в условиях стационара, где есть возможность лабораторного подтверждения бактериальной инфекции.*

В 2021 г. были опубликованы подготовленные группой нидерландских врачей и экспертов рекомендации по АБТ взрослых больных с COVID-19, отдельные положения которых имеет смысл процитировать в заключение [67]:

I. Бактериальные коинфекции при поступлении в стационар устанавливаются у 3,5% пациентов с COVID-19, а частота вторичных бактериальных инфекций во время госпитализации составляет 15%.

II. Следует максимально ограничивать назначение антибиотиков при поступлении больных с COVID-19 в стационар.

* Совместное обращение к врачебному сообществу России «О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19». www.rmj.ru

III. Следует прекратить прием антибиотиков больным с COVID-19, если при исследовании репрезентативных образцов/антигенов в моче не подтверждается присутствие бактериальной инфекции в ближайшие 48 ч. с момента поступления в стационар».

Показательно в этом плане, что еще в октябре 2020 г. в 10-й версии Временных методических реко-

мендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» азитромицин был исключен из числа препаратов, обладающих потенциальной активностью в отношении SARS-CoV-2, что в немалой степени было продиктовано пониманием тех последствий, к которым может привести его необоснованное применение.

Литература

- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liuet 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;28:395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Ahmed S., Jafri L., Hoodbhoy Z., Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: a systematic review. 2021;25(1):77-84. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23706
- COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline. Published: 1 May 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng173. Accessed March, 2021.
- Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M., Caspar von Groote T., Jayarajah U., Weerasekaraet I., et al. Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9:941. DOI: 10.3390/jcm9040941
- Ebell M.H., Chupp H., Cai X., Bentivegna M., Kearney M. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2020;27:541-553. DOI: 10.1111/acem.13965
- Yap F.H.Y., Gomersall C.D., Fung K.S.C., Ho P.-L., Ho O.-M., Lam P.K.N., et al. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):511-516. DOI: 10.1086/422641
- So L.K., Lau A.C., Yam L.Y., Cheung T.M., Poon E., Yung R.W., Yuen K.Y. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9369):1615-1617. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13265-5
- Ho W.; Hong Kong Hospital Authority Working Group on SARS, Central Committee of Infection Control. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*. 2003;361(9366):1313-1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13085-1
- Smucny J.J., Becker L.A., Glazier R.H., McIsaac W. Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis? A meta-analysis. *J Fam Pract*. 1998;47:453-460. PMID: 9866671
- Hueston W.J. Antibiotics: neither cost effective nor 'cough' effective. *J Fam Pract*. 1997;44:261-265. PMID: 9071245
- Munster V.J., Koopmans M., van Doremalen N., van Riel D., de Wit E. A novel coronavirus emerging in China – key questions for impact assessment. *N Engl J Med*. 2020;382(8):692-694. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
- Lupia T., Scabini S., Pinna S.M., Di Perri G., De Rosa F.G., Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:22-27. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.021
- Synopalnikov A.I. Definition, classification and epidemiology of community-acquired pneumonia. In book: *Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults*. Eds. Chuchalin A.G., Synopalnikov A.I. M.: Atmosfera; 2005. P. 7-14. Russian. (Синопальников А.И. Определение, классификация и эпидемиология внебольничной пневмонии. В кн.: Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. М.: Атмосфера; 2005. С. 7-14.)
- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Rachina S.A., Yakovlev S.V. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2006;8(1):54-86. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(1):54-86.)
- Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Available at: www.minzdrav.gov.ru. Accessed February, 2021. Russian. (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Доступно по адресу: www.minzdrav.gov.ru. Ссылка активна на февраль 2021 г.)
- Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudriashov O.I., Chernetsov V.A., Kriukov E.V. Algorithms

- for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-97. Russian. (Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Паценко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-97.) DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
18. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):12-16. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001
 19. Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H., Hsueh S.-C., Yen M.-Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:404-412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
 20. Menni C., Valdes A., Freydin M.B., Ganesh S., El-Sayed Moustafa J.S., Visconti A., et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv 2020.04.05.20048421*. DOI: 10.1101/2020.04.05.20048421
 21. Li Y., Wang J., Wang C., Yang Q., Xu Y., Xu J., et al. Characteristics of respiratory virus infection during the outbreak of 2019 novel coronavirus in Beijing. *Int J Infect Dis*. 2020;96:266-269. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.008
 22. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liuet 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;395:1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 23. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
 24. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
 25. Rule J.A., Hynan L.S., Attar N., Sanders C., Korzun W.J., Lee W.M., et al. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138566. DOI: 10.1371/journal.pone.0138566
 26. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O., Boon D., Lessleret J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173:262-267. DOI: 10.7326/M20-1495
 27. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296:E115-E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432
 28. Blažič I., Brkljačić B., Frija G. The use of imaging in COVID-19-results of a global survey by the International Society of Radiology. *Eur Radiol*. 2021;31:1185-1193. DOI: 10.1007/s00330-020-07252-3
 29. Thoracic Imaging in COVID-19 infection. Guidance for the reporting radiologist British Society Thoracic Imaging. Version 1. 2020. Available at: www.bsti.org.uk. Accessed March, 2021.
 30. Duzgun S.A., Durhan G., Demirkazik F.B., Akpınar M.G., Ariyurek O.M. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020;11:118. DOI: 10.1186/s13244-020-00933-z
 31. Caruso D., Zerunian M., Polici M., Pucciarelli F., Polidori T., Rucci C., et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;296:E79-E85. DOI: 10.1148/radiol.2020201237
 32. Simpson S., Kay F.U., Abbara S., Bhalla S., Chung J.H., Chunget M., et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000524
 33. Gupta R.K., George R., Nguyen-Van-Tam J.S. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1187-1192. DOI: 10.3201/eid1408.070751
 34. Morris D.E., Cleary D.W., Clakke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol*. 2017;8:1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041
 35. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-970. DOI: 10.1086/591708
 36. Zambon M.C. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol*. 2001;11:227-241. DOI: 10.1002/rmv.319
 37. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.-H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10:394-403. DOI: 10.1111/irv.12398
 38. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfection in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May-August 2009. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1071-1074. PMID: 19798021
 39. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., Beasley M.B., Suh J., et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:235-243. DOI: 10.1043/1543-2165-134.2.235
 40. Weinberger D.M., Simonsen .L, Jordan R., Steiner C.,

- Miller M., Viboudet C., et al. Impact of the 2009 influenza pandemic on pneumococcal pneumonia hospitalizations in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205:458-465. DOI: 10.1093/infdis/jir749
41. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
 42. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbitaet M., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:83-88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
 43. 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;71:2459-2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
 44. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1395-1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
 45. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liuet Z., al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 46. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):9-11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
 47. Gautret P., Lagier J.-C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
 48. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10274):605-612. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5
 49. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.-P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
 50. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R., et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2030-2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
 51. Molina J.M., Delaugerre C., Le Goff J., Mela-Lima B., Ponscarne D., Goldwirt L., de Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50:384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
 52. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., Azevedo L.C.P., Veiga V.C., Avezum A., et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
 53. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
 54. Tisdale J.E. In: Wiggins B.S., Sanoski C.A., Eds. *Emergency cardiovascular pharmacotherapy. A point of care guide.* 2012: pp. 23, 38.
 55. Owens R.C. Jr. QT Prolongation with antimicrobial agents understanding the significance. *Drugs.* 2004;64:1091-1124. DOI: 10.2165/00003495-200464100-00005
 56. Kim M.H., Berkowitz C., Trohman R.G. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1221-1222. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.50146.x
 57. Naksuk N., Lazar S., Peeraphatdit T.B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9:215-221. DOI: 10.1177/2048872620922784
 58. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J., Maher T.R., McCoy C.M., Zimetbaum P.J., Gold H.S. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1036-1041. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
 59. Brown K.A., Khanafer N., Daneman N., Fisman D.N. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2326-2332. DOI: 10.1128/AAC.02176-12
 60. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos J., et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2272-2274. DOI: 10.3201/eid2609.202126
 61. Lewandowski K., Rosotowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzba W., Ryzewska G. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med* 2021;131:121-127. DOI: 10.20452/pamw.15715
 62. Murray A.K. The novel coronavirus COVID-19 outbreak: global implications for antimicrobial resistance. *Front Microbiol.* 2020;11:1020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01020

63. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC); 2020. Available at: <https://isaric.tghn.org/>. Accessed March, 2021.
64. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.-P., Westwood D., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;1:18. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
65. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., Desai S.R., Devaraj A., Forrest I., et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75:1009-1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314
66. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B., Li Q.-Q., Xie H., Xu Q.-F., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
67. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61-66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041