



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.iacmac.ru

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

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

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

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://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, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

- 196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

- 202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

- 213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

- 220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

- 226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

- 236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

- 248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

- 254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

- 261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

- 268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

- 274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

- 283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Кароли Н.А., Ребров А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Контактный адрес:

Нина Анатольевна Кароли
Эл. почта: nina.karoli.73@gmail.com

Ключевые слова: COVID-19, антибиотикорезистентность, *S. difficile*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В настоящее время недостаточно доказательств необходимости широкого эмпирического использования antimicrobных препаратов (АМП) у большинства амбулаторных и госпитализированных больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), так как общая доля вторичных бактериальных инфекций при ней достаточно низкая. В этом обзоре литературы обобщены данные об изменении антибиотикорезистентности в период пандемии COVID-19, особенно среди нозокомиальных возбудителей группы ESKAPE. Также обсуждаются другие последствия чрезмерного применения АМП у больных COVID-19, включая развитие инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*, а также нежелательные эффекты АМП.

Review

Some issues of safety of antimicrobial therapy in COVID-19 patients

Karoli N.A., Rebrov A.P.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Contacts:

Nina A. Karoli
E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

Key words: COVID-19, antibiotics, antimicrobial resistance, *S. difficile*.

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

Currently, there is a lack of evidence for empiric use of antimicrobial agents in most patients with COVID-19 in outpatient and hospital settings as the overall proportion of secondary bacterial infections in COVID-19 is quite low. This literature review summarizes data on changes in antimicrobial resistance over the course of COVID-19 pandemic, especially in nosocomial ESKAPE pathogens. The other significant consequences of excessive and unnecessary administration of antibiotics to COVID-19 patients including risk of *Clostridioides difficile* infection and adverse effects of antimicrobial agents are also discussed.

Введение

В течение многих лет ведущие эксперты в области общественного здравоохранения и национальной безопасности били тревогу по поводу растущей угрозы устойчивых к антибиотикам бактерий. Чем больше используется antimicrobных препаратов (АМП), тем быстрее развиваются бактерии, способные противостоять им, что приводит к появлению так называемых супербактерий – бактерий, которые чрезвычайно трудно или невозможно вылечить существующими лекарствами. Сведение к минимуму неадекватного применения АМП имеет решающее значение

для замедления распространения устойчивых, иногда смертельных, патогенов.

Частота бактериальной коинфекции при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) варьирует по разным данным от 3% до 30% [1–3]. Однако отсутствие надежных эпидемиологических данных в начале пандемии, а также экстраполяция опасений по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции во время предшествующих эпидемий вирусных инфекций способствовали широкому использованию антибиотиков при лечении пациентов

с COVID-19. Необходимо также отметить актуальные для нашей страны терминологические проблемы с определением характера поражения легких при COVID-19 [4]. Результаты отдельных исследований и систематические обзоры свидетельствуют, что более 70% пациентов с COVID-19 получали антибактериальную терапию (АБТ), преимущественно препараты широкого спектра действия, в основном эмпирически, нередко до получения подтверждения COVID-19 [5–15]. Чаще всего АМП назначали пациентам, госпитализированным в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Так, по данным ряда исследований, 86–97% пациентов в ОРИТ получали антибиотики [6, 8, 9, 16–18]. Также активно АБТ проводилась в стационарных условиях (74,8%), меньше – в смешанных стационарных/амбулаторных условиях (59,3%) [6]. По нашим данным, частота назначения АМП в стационарах достигает 90–100% [19].

В то же время данные одного из систематических обзоров показывают, что в первые 6 месяцев пандемии средняя частота назначения антибиотиков была сходной между пациентами с тяжелым или критическим заболеванием (75,4%) и пациентами с легким или среднетяжелым течением (75,1%) [20]. Аналогичные данные о высокой частоте назначения АМП (77%) пациентам с легким течением COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях, сообщали и другие авторы [21].

Широкое эмпирическое использование АМП может привести к развитию нежелательных явлений, включая развитие устойчивости к ним в долгосрочной перспективе [7, 22–24]. Следовательно, крайне важно сократить широко распространенное неоптимальное использование антибиотиков, в том числе и при COVID-19. Необоснованные назначения АМП приводят к предотвратимым побочным реакциям на лекарства и повышению устойчивости к АМП, что представляет глобальную угрозу общественному здоровью. Устойчивость к АМП относится к адаптации микробных патогенов, что приводит к неэффективности лекарств, персистирующим инфекциям и повышенному риску тяжелого течения заболевания и передачи инфекции [25].

Нами был проведен обзор литературы с целью обобщения данных об изменении антибиотикорезистентности в период пандемии COVID-19, а также обсуждения других последствий чрезмерного применения АМП у больных COVID-19.

Для подготовки обзора использовались базы данных PubMed, ResearchGate, eLibrary. В качестве ключевых слов использовались «COVID-19», «SARS-CoV-2», «antibiotics», «антибиотик», «антибиотикорезистентность», «побочные эффекты», «antibiotic resistance», «side effects». Для составления этого обзора были рассмотрены оригинальные статьи, в которых обсуждались доказательства и значение бактериальных инфекций у больных COVID-19, а также проводимая АБТ. Этот обзор также включал тематические исследования, серии

случаев, наблюдательные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с декабря 2019 г. по август 2021 г.

Проблема антибиотикорезистентности: общие положения

Антибиотикорезистентность – серьезная и неотложная проблема общественного здравоохранения. Как было подсчитано в период до COVID-19, к 2050 г. резистентность к антибиотикам станет причиной смерти 10 млн человек, превышая смертность от рака (8,2 млн), диабета (1,5 млн) и других факторов, и будет стоить 100 трлн долларов США [26]. В Европе антибиотикорезистентность приводит к дополнительным расходам на здравоохранение в размере 1,1–1,5 млрд евро в год. К 2050 г. прогнозируются глобальные потери в размере 1,1–3,8% мирового годового валового внутреннего продукта из-за инфекций, устойчивых к АМП. Также прогнозируется, что к 2030 г. в странах с низким уровнем доходов около 24 млн человек окажутся в условиях крайней нищеты, а каждый шестой умрет от инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам возбудителями [24–27]. Беспокойство вызывает повышенная заболеваемость инфекциями, вызванными микроорганизмами, устойчивыми к недавно разработанным АМП, например к карбапенемам, или к АМП «последней линии», таким как колистин. В то время как число случаев резистентности продолжает увеличиваться, доступность недавно разработанных АМП на рынке снижается. При сохранении такой тенденции большинство назначаемых в настоящее время антибиотиков, применяемых для лечения инфекций человека и животных, перестанут быть эффективными в течение десятилетия, что приведет к состояниям, подобным тем, что были в эпоху до появления антибиотиков [27].

Резистентность к антибиотикам естественным образом возникает как механизм, с помощью которого микроорганизмы адаптируются к выживанию в неблагоприятных средах, таких как среды, содержащие АМП. Высокая скорость роста большинства бактерий в сочетании с микробной геномной мутацией и явлением естественного (дарвиновского) отбора приводят к появлению микроорганизмов, приспособленных к действию этих антибиотиков. Хотя этот процесс происходит естественным образом, ненадлежащее (чрезмерное/неправильное) использование АМП (и дезинфицирующих средств/биоцидов) во многих областях является основным фактором, способствующим возникновению антибиотикорезистентности [25, 27].

Проведенные исследования свидетельствуют, что пандемия COVID-19 изменит эти данные в значительно худшую сторону, а число смертей, связанных с антибиотикорезистентностью, будет гораздо больше из-за глобального изменения моделей потребления антибиотиков в период пандемии [24, 25–29]. Следовательно, контроль применения АМП, систематический подход, на-

правленный на оптимизацию применения АМП, имеет чрезвычайное значение.

Спектр устойчивых микроорганизмов широко варьирует от региона к региону. Например, данные за 2019 г. Глобальной системы надзора за резистентностью к антибиотикам и их применением (GLASS) показывают, что устойчивость к ципрофлоксацину при лечении инфекций мочевыводящих путей колеблется от 8,4% до 92,9% для *Escherichia coli* и от 4,1% до 79,4% для *Klebsiella pneumoniae* [30]. В течение последнего десятилетия наблюдался резкий рост антибиотикорезистентности, особенно среди грамотрицательных бактерий [24]. Особый интерес представляет появление множества резистентных штаммов, включая микроорганизмы группы ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterales (*Enterobacter* spp. и другие устойчивые виды, включая *E. coli* и *Proteus* spp.). Возбудители группы ESKAPE являются ведущей причиной внутрибольничных инфекций во всем мире [24]. Недавно ВОЗ классифицировала вызывающие озабоченность патогены на 3 категории: критические, высокоприоритетные и среднеприоритетные [24] на основе заболеваемости, смертности, наличия вариантов лечения и разрабатываемых лекарственных препаратов. Следует отметить, что устойчивые к цефалоспорином III поколения Enterobacterales и устойчивые к карбапенемам *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, а также устойчивые к карбапенемам Enterobacterales были классифицированы как критические приоритетные патогены. Эти возбудители особенно распространены в странах Ближнего Востока [24].

В странах с высоким уровнем доходов антибиотикорезистентность является серьезной проблемой. В США 2,8 млн случаев устойчивых к антибиотикам инфекций регистрируются каждый год с более чем 35 тыс. смертельных исходов (Центры США по контролю и профилактике заболеваний [CDC], 2019). Оценка распространенности резистентности затруднена в странах с низким уровнем доходов из-за отсутствия данных [31–32].

Антибиотикорезистентность и COVID-19

Многие эксперты по антибиотикорезистентности выражают обеспокоенность по поводу безопасности использования антибиотиков у пациентов с COVID-19 и призывают к усилению программ управления АМП. С самого начала пандемии COVID-19 некоторые страны проводят мониторинг и сообщают об устойчивости к АМП, чтобы сохранить большую часть достижений за последнее десятилетие в отношении резистентности. Данные, представленные этими странами, свидетельствуют, что во время пандемии отмечается рост антибиотикорезистентности, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов [7, 24, 26, 33–38]. В отчет ВОЗ включена информация о более чем 3 млн лабораторно подтвержденных бактериальных инфекций, вы-

званных патогенами из списка приоритетных ВОЗ в 70 странах [35].

Влияние пандемии COVID-19 на резистентность варьирует в зависимости от условий оказания медицинской помощи и политики общественного здравоохранения в стране. По данным одного из исследований, из общего числа госпитализированных пациентов с вторичными инфекциями 47,1% были инфицированы полирезистентными микроорганизмами [39]. Самая высокая резистентность отмечена у изолятов *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения, цефтриаксону (91,7%), фторхинолонам (82%), ингибиторозащищенным бета-лактамам, пиперациллину/тазобактаму (79,2%) и цефоперазону/сульбактаму (76,4%). Резистентность *K. pneumoniae* к эртапенему, меропенему и имипенему составила 79%, 72% и 66,8% соответственно. Изоляты *A. baumannii* продемонстрировали высокую устойчивость почти ко всем протестированным антибиотикам, с самой высокой устойчивостью к цефтазидиму (96%), за которым следуют меропенем (94%), фторхинолоны (93,5%), имипенем (92%) и пиперациллин/тазобактам (91%). По данным другого исследования, резистентные к цефалоспорином энтеробактерии были наиболее распространенной группой микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [9], на них приходилась большая доля инфекций, возникающих на 15–28-й день госпитализации (49%) и после 28-го дня госпитализации (50%) по сравнению с внебольничными инфекциями (27%) и инфекциями на 4–14-й день госпитализации (41%). При этом если на ранних сроках (ко-инфекция) наиболее распространенным источником инфекций, вызванных резистентными к цефалоспорином энтеробактериями, была моча (74%), то дыхательные пути являлись наиболее частым источником вторичной инфекции (55%).

По данным некоторых исследователей, частота антибиотикорезистентности в период пандемии увеличилась в 6 раз по сравнению с 2017 г. [24]. В период с 2019 по 2020 г. чувствительность *K. pneumoniae* к цефалоспорином, ципрофлоксацину и меропенему снизилась более чем на 10% [40]. Опыт ОРИТ в Мэриленде (США) показал быстрое распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с COVID-19 в период с мая по июнь 2020 г. Вероятными факторами были признаны высокий уровень потребления антибиотиков, критические состояния, перенаселенность и несоблюдение профилактических мер [41]. Исследователи из Италии сообщили о нозокомиальной вспышке *Candida auris* и высокой частоте колонизации/инфицирования устойчивыми к карбапенемам *P. aeruginosa* в ОРИТ одной из больниц, специализирующихся на COVID-19 [42]. В работе Polly M. и соавт. отмечено увеличение количества устойчивых к карбапенемам штаммов *A. baumannii* и MRSA как в ОРИТ, так и в других отделениях стационара [43]. В то же время есть данные, что MRSA редко встречался среди изолятов *S. aureus* в течение

первых 14 дней госпитализации, однако их частота увеличивалась в более поздние сроки [9]. По данным южнокорейских исследователей, во время пандемии COVID-19 частота MRSA в отделениях увеличилась до 0,9 случаев инфекции/1000 пациенто-дней (+4,7%, $p < 0,001$); однако распространенность в ОРИТ снизилась до 4,3 случаев инфекции на 1000 пациенто-дней (-31,4%, $p < 0,001$) [44].

В работе Sharifipour E. и соавт. у всех 19 пациентов, находившихся в ОРИТ с COVID-19, были обнаружены бактериальные инфекции, включая 17 штаммов *A. baumannii* (90%) и 2 штамма *S. aureus* (10%). Семнадцать из 17 штаммов *A. baumannii* были устойчивы к исследуемым антибиотикам, за исключением колистина (резистентность – 52%) [45].

Об увеличении числа резистентных к АМП бактерий у больных COVID-19 сообщают и другие авторы [9, 16, 33, 38, 39, 44, 46, 47]. Например, в одном ретроспективном исследовании показано, что частота колонизации карбапенеморезистентными *K. pneumoniae* увеличилась с 6,7% в 2019 г. до 50% в марте–апреле 2020 г. [48]. По данным белорусских коллег, штаммы *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов с COVID-19, характеризовались множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам, в том числе высокой устойчивостью к колистину, связанной с инактивацией регуляторного гена *mgrB*, а также устойчивостью к комбинациям антибиотиков, чего не наблюдалось в допандемийный период [49]. По данным российских исследователей, в 2020 г. выявлен резкий рост числа изолятов, устойчивых к антибиотикам: *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения и карбапенемам – на 40% и 65%, к тигециклину – на 7%; *A. baumannii* к фторхинолонам, карбапенемам, ампициллину/сульбактаму – на 29%, 30% и 55% соответственно, к триметоприму/сульфаметоксазолу – на 40%; *P. aeruginosa* к аминогликозидам – на 15%, цефалоспорином III поколения – на 20%, карбапенемам – на 25%, доля панрезистентных штаммов увеличилась на 15% [50].

По данным Li J. и соавт., уровень резистентности к карбапенемам у *A. baumannii* и *K. pneumoniae* был 91,2% и 75,5% соответственно [51]. В исследовании Bahcesi I. и соавт. показано, что *A. baumannii* оказалась наиболее устойчивой бактерией, резистентной ко всем антибиотикам, кроме колистина и тигециклина [52]. *A. baumannii* является грамтрицательным патогеном, который вызывает различные нозокомиальные инфекции, включая пневмонию, связанную с ИВЛ, инфекции кровотока, связанные с центральным катетером, и катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей [53]. Вспышки инфекций, вызванных *A. baumannii*, как правило, возникают в ОРИТ у пациентов в критическом состоянии [53]. Карбапенемы считаются АМП первой линии для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамтрицательными бактериями [53]. Резистентность к карбапенемам возникла у *A. baumannii* вскоре после появления и терапевтического применения карбапенемов

и распространилась по всему миру [47, 53]. Появление устойчивых к карбапенемам штаммов *A. baumannii* вызывает серьезную озабоченность в клинической практике, так как снижает возможность лечения пациентов. В 2013 г. CDC отнесли *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью к «серьезной угрозе»; однако в 2019 г. этот возбудитель был отнесен в группу «неотложная угроза». Этот уровень угрозы увеличился из-за отсутствия новых антибиотиков, а также широкого распространения устойчивости среди изолятов в медицинских учреждениях [47, 53].

Важно отметить, что доля резистентных изолятов растет по мере увеличения продолжительности пребывания в стационаре, особенно это касается роста устойчивости к ванкомицину среди энтерококков, устойчивости к цефтриаксону и карбапенемам среди представителей порядка Enterobacterales [9]. Большинство авторов считают, что основными факторами повышенной устойчивости к АМП во время пандемии COVID-19 в стационарах являются горизонтальное распространение резистентных штаммов и использование антибиотиков широкого спектра действия [42].

Управление АБТ важно, чтобы выйти из этой глобальной пандемии и не столкнуться с увеличением потребности в эффективных антибиотиках [7, 24, 25, 33, 34, 36, 37]. Если резистентность к азитромицину, цефтриаксону и другим антибиотикам широкого спектра действия станет распространенной из-за их массового использования во время пандемии, то на рынке будет очень мало альтернативных антибиотиков, и эти альтернативные антибиотики, вероятно, будут недоступны для большинства пациентов, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов [20].

Основным способом решения проблемы ненадлежащего использования антибиотиков является внедрение в стационары специальных программ, включающих в себя мероприятия, направленные на повышенный контроль различных аспектов, связанных с назначением АМП. Такие программы (Antimicrobial Stewardship Programme) хорошо зарекомендовали себя по всему миру. Об их эффективности говорят многочисленные систематические обзоры и метаанализы. Данная стратегия также реализуется в некоторых стационарах в РФ в виде программы стратегии контроля антибактериальной терапии (программа СКАТ) [54]. Опыт одной из испанских клиник, которая внедрила меры по рациональному использованию АМП, показывает, что эмпирическое лечение пневмонии при поступлении в больницу было назначено 33,7% пациентов с COVID-19. Потребление АМП увеличивалось со скоростью +3,5% в течение 6 недель после введения общенационального карантина, после чего еженедельно снижалось на -6,4%. Существенных изменений в частоте внутрибольничной кандидемии или полирезистентных микроорганизмов, связанных с внутрибольничными инфекциями кровотока, не наблюдалось [55]. Аналогичные данные об эффективности программ рационального

применения антибиотиков были получены и в одной из клиник Тель-Авива [56]. Необходимо отметить, что общий процент назначения АМП в отделениях этой клиники был значительно ниже, чем в других странах (30,9%). При этом доля пациентов, получавших хотя бы один АМП, была значительно ниже в отделениях COVID-19 по сравнению с аналогичными отделениями в 2018 г. и 2019 г. (волна 2: 30,2% против 45,6% и 44,9% соответственно; волна 3: 30,5% против 47,8% и 50,1% соответственно, $p < 0,001$). Отмечалось снижение доли заболевших, получавших антибиотики, в третьей волне по сравнению с первой волной (37,8% в первой волне против 30,5% в третьей волне, $p = 0,1$), при этом не отмечалось увеличения больничной летальности.

Таким образом, потенциальные последствия неоптимального управления АМП в эпоху COVID-19 следует обязательно учитывать органам здравоохранения при разработке подходов к ведению пациентов с COVID-19. Большое значение имеет сохранение приверженности рациональному использованию АМП, особенно в контексте пандемии.

Обсуждая вопросы антибиотикорезистентности в период пандемии COVID-19, необходимо остановиться и на аспекте широкого использования дезинфицирующих средств для рук и антибактериального мыла в качестве мер защиты от SARS-CoV-2. Некоторые из таких средств могут содержать вспомогательные химические вещества, которые практически не улучшают их дезинфицирующую функцию, но, напротив, могут провоцировать развитие устойчивости бактерий к АМП. За счет эффлюксных белков-транспортеров бактерии могут становиться устойчивыми к дезинфицирующим средствам, и эти же самые молекулы вносят свой вклад в развитие антибиотикорезистентности. В любом случае важно придерживаться инструкций производителя по надлежащему использованию дезинфектантов, чтобы избежать селекции бактерий с повышенной переносимостью АМП или резистентностью к ним [57].

Антибиотикоассоциированное поражение кишечника при COVID-19

Clostridioides difficile является полирезистентным патогеном, который признан основной причиной диареи в медицинских учреждениях и считается одной из наиболее важных причин высокой смертности, связанной с применением АМП. В США *C. difficile* вызвал около 500 тыс. случаев инфекций и 29 тыс. смертей [58], в то время как в Европе 152905 случаев инфекций *C. difficile* и 8382 случаев смерти, связанных с ней, происходят каждый год [59]. Риск развития инфекции *C. difficile* в 8–10 раз выше во время и в течение 4 недель после АБТ, в 3 раза выше в последующие 2 месяца [60]. Инфекция *C. difficile* связана с АМП широкого спектра действия, часто используе-

мыми для лечения COVID-19. Наиболее «опасными» в плане развития инфекции *C. difficile* признаны моксифлоксацин, цефоперазон и азитромицин [61], которые нередко используют в схемах терапии COVID-19. В связи с этим инфекция *C. difficile* представляет собой серьезную проблему для пациентов с COVID-19 [62–63].

В настоящее время у нас нет четкой картины распространенности и факторов риска развития инфекции *C. difficile* у пациентов с COVID-19 и, что важно, данных об исходах у пациентов с этими коинфекциями недостаточно. Помимо чрезмерного применения АМП, пациенты с более высоким риском тяжелого течения COVID-19 часто также имеют такие факторы риска инфекции *C. difficile*, как пожилой возраст, ослабленная иммунная система, применение ингибиторов протонной помпы [62–64]. Само по себе лечение COVID-19, которое часто включает длительное пребывание в больнице, также может увеличить риск развития инфекции *C. difficile*, связанной с оказанием медицинской помощи [63]. Инфекция *C. difficile* была выявлена у пациентов, получавших антибиотики в рамках лечения COVID-19 [62, 65–66]. Необходимо отметить, что не все авторы подтверждают высокую частоту инфекции у больных COVID-19. Так, например, в работе Hawes A. проведено сравнение частоты выявления инфекции в период до пандемии и в первую ее волну [67]. Исследование не выявило повышения заболеваемости инфекцией *C. difficile* во время первой волны COVID-19.

В ноябре 2021 г. появился систематический обзор, который включал 13 исследований [64]. Все исследования ретроспективно включали данные за период с февраля 2020 г. по февраль 2021 г. Зарегистрированные показатели заболеваемости инфекцией *C. difficile* варьировались от 1,4 до 4,4 случаев на 10000 пациенто-дней. В 7 исследованиях были представлены данные о количестве пациентов с COVID-19, у которых развилась инфекция *C. difficile*, и общее количество пациентов с COVID-19 за период исследования. Общая объединенная доля пациентов с COVID-19, у которых была инфекция *C. difficile*, составляла 1%. Среди исследований, сообщающих о развитии инфекции *C. difficile* у пациентов с COVID-19 и без него, большинство из них сообщили о снижении или неизменности показателей по сравнению с доковидным периодом.

Некоторые авторы указывают, что данные о частоте инфекции *C. difficile* у пациентов с COVID-19 могут быть занижены, поскольку COVID-19 может привести к гиподиагностике инфекции *C. difficile* из-за неверной интерпретации желудочно-кишечных симптомов [64]. Роль бессимптомной колонизации *C. difficile* в прогрессировании симптоматической инфекции *C. difficile* по-прежнему остается до конца не определенной. Этот аспект может быть чрезвычайно важен в связи с высоким уровнем колонизации *C. difficile* у госпитали-

зированных пациентов и в учреждениях длительного ухода (например, домах престарелых, домах инвалидов и т.д.), где до 51% жителей могут быть колонизированы [68]. Повреждение кишечника вследствие инфекции SARS-CoV-2 также может способствовать возникновению инфекции *C. difficile*, особенно у пациентов, уже колонизированных *C. difficile*. Наконец, долгосрочное воздействие COVID-19 на пациентов все еще неизвестно. Хотя SARS-CoV-2 обладает высокой тропностью к верхним отделам дыхательной системы, он может также поражать все органы, экспрессирующие АПФ2 и TMPRSS2 (желудочно-кишечный тракт, сердце, почки и дистальная сосудистая сеть) [69]. Поэтому вполне возможно, что пациенты, пережившие инфекцию SARS-CoV-2, особенно пожилые, могут быть более восприимчивы к заболеваниям и новым инфекциям, с дополнительными рисками подвергнуться воздействию антибиотиков и заболеть инфекцией *C. difficile*. Кроме того, данные нескольких исследований подтверждают, что нарушение равновесия кишечной микробиоты также играет важную роль в колонизации *C. difficile* [70–71]. Таким образом, реконвалесценты COVID-19, особенно те, у кого были желудочно-кишечные проявления и получавшие лечение АМП, могут иметь микробиоту со сниженной устойчивостью к колонизации *C. difficile* и, следовательно, могут быть более склонны к инфекции *C. difficile*.

Учитывая чрезмерное использование АМП при COVID-19 целый ряд профессиональных сообществ выпускает рекомендации, ограничивающие их применение при подтвержденном COVID-19 [35, 72]. Рекомендации ориентируют врачей на назначение АМП только в случае доказанной бактериальной инфекции (прежде всего, конечно, речь идет об инфекции дыхательных путей). В случае эмпирического начала приема АМП препараты должны быть отменены, как только наличие COVID-19 будет подтверждено.

Необходимо отметить, что некоторые руководства указывают на предпочтительный/менее предпочтительный выбор АМП у пациентов с COVID-19 [72]. Связано это с вероятными побочными эффектами этих препаратов. Например, Шотландское руководство рекомен-

дует избегать применения амоксициллина/клавуланата и фторхинолонов из-за возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с *C. difficile* и других побочных эффектов, а кларитромицина – из-за опасности удлинения интервала QT (особенно при невозможности проведения ЭКГ). Обращается внимание, что пожилые пациенты составляют группу риска по развитию нежелательных эффектов, связанных с применением АМП [72].

Заключение

Понимание масштабов и характера антибиотикорезистентности имеет большое значение для эффективной борьбы с ней. Необходимо провести широкие эпидемиологические исследования для оценки и профилирования бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19, чтобы антибиотики не назначались без должной необходимости. Целесообразно усилить образовательные кампании, направленные на информирование населения о недопустимости использования АМП без назначения врача, о возможных последствиях такого «самолечения». Пандемия COVID-19 продемонстрировала недостатки в системах здравоохранения по всему миру. Один из «уроков» заключается в том, что несмотря на достижения медицины, мы остаемся невероятно уязвимыми к инфекциям при ограниченном или полном отсутствии стандартных методов лечения. Об этом стоит подумать в контексте резистентности, поскольку устойчивые патогены эволюционируют и ведут нас к эре неизлечимых инфекций. Существует необходимость в непрерывных исследованиях в области понимания и контроля инфекционных агентов, а также в разработке новых функциональных АМП. Инвестиции в укрепление систем здравоохранения и обеспечение готовности к пандемиям и другим вспышкам инфекционных заболеваний являются одним из лучших способов сдерживания антибиотикорезистентности. Нынешняя пандемия преподносит важный урок о необходимости адекватных, усиленных и эффективных систем эпидемиологического надзора и отчетности. Это также полезно для эффективного контроля над АМП.

Литература

1. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus Disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2736-2743. DOI: 10.1093/cid/ciaa524
2. Lehmann C.J., Pho M.T., Pitrak D., Ridgway J.P., Pettit N.N. Community-acquired coinfection in Coronavirus Disease 2019: a retrospective observational experience. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1450-1452. DOI: 10.1093/cid/ciaa902
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
4. Synopalnikov A.I. COVID-19 pandemic is a «pandemic» of antimicrobial therapy. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2021;23(1):5-15. Russian. (Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – "пандемия" антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия.* 2021;23(1):5-15.) DOI: 10.36488/смас.2021.1.5-15
5. 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(9):2459-2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
6. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
7. Rodríguez-Baño J., Rossolini G.M., Schultsz C., Tacconelli E., Murthy S., Ohmagari N., et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(10):1122-1129. DOI: 10.1093/trstmh/traab048
8. Martin A.J., Shulder S., Dobrzynski D., Quartuccio K., Pillinger K.E. Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients. *J Pharm Pract.* 2021;8971900211030248. DOI: 10.1177/08971900211030248
9. Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B., et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201
10. Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021;14(5):570-576. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.001
11. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I., et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 2021;70(4):001350. DOI: 10.1099/jmm.0.001350
12. Wang L., Amin A.K., Khanna P., Aali A., McGregor A., Bassett P., et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):796-803. DOI: 10.1093/jac/dkaa475
13. Moretto F., Sixt T., Devilliers H., Abdallahou M., Eberl I., Rogier T., et al. Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? *Int J Infect Dis.* 2021;105:256-260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.051
14. Suranadi I.W., Sucandra I.M.A.K., Fatmawati N.N.D., Wisnawa A.D.F. A retrospective analysis of the bacterial infections, antibiotic use, and mortality predictors of COVID-19 patients. *Int J Gen Med.* 2022;15:3591-3603. DOI: 10.2147/IJGM.S351180
15. Coenen S., de la Court J.R., Buis D.T.P., Meijboom L.J., Schade R.P., Visser C.E., et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):155. DOI: 10.1186/s13756-021-01024-4
16. d'Humières C., Patrier J., Lortat-Jacob B., Tran-Dinh A., Chemali L., Maataoui N., et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250728. DOI: 10.1371/journal.pone.0250728
17. Stevens R.W., Jensen K., O'Horo J.C., Shah A. Antimicrobial prescribing practices at a tertiary-care center in patients diagnosed with COVID-19 across the continuum of care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(1):89-92. DOI: 10.1017/ice.2020.370
18. Mustafa L., Tolaj I., Baftiu N., Fejza H. Use of antibiotics in COVID-19 ICU patients. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(4):501-505. DOI: 10.3855/jidc.14404
19. Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Smirnova N.D., Rebrov A.P. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 during the outpatient and inpatient stages. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2022;67(112):24-31. Russian. (Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Мадеева Н.А., Никитина Н.М., Смирнова Н.Д., Ребров А.П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(1-2):24-31.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31
20. Cong W., Poudel A.N., Alhusein N., Wang H., Yao G., Lambert H. Antimicrobial use in COVID-19 patients in the

- first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: a scoping review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):745. DOI: 10.3390/antibiotics10060745
21. Mah-E-Muneer S., Hassan M.Z., Biswas M.A.A.J., Rahman F., Akhtar Z., Das P., et al. Use of antimicrobials among suspected COVID-19 patients at selected hospitals, Bangladesh: findings from the first wave of COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):738. DOI: 10.3390/antibiotics10060738
 22. Nieuwlaat R., Mbuagbaw L., Mertz D., Burrows L.L., Bowdish D.M.E., Moja L., et al. Coronavirus Disease 2019 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1657-1659. DOI: 10.1093/cid/ciaa773
 23. van Duin D., Barlow G., Nathwani D. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: a debate. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2(3):dlaa053. DOI: 10.1093/jacamr/dlaa053
 24. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: a cross-study. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 2): 150873. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.150873
 25. Owoicho O., Tapela K., Djomkam Zune A.L., Nghochuzie N.N., Isawumi A., Mosi L. Suboptimal antimicrobial stewardship in the COVID-19 era: is humanity staring at a postantibiotic future? *Future Microbiol*. 2021;16:919-925. DOI: 10.2217/fmb-2021-0008
 26. Lucien M.A.B., Canarie M.F., Kilgore P.E., Jean-Denis G., Fénélon N., Pierre M., et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.087
 27. Ansari S., Hays J.P., Kemp A., Okechukwu R., Murugaiyan J., Ekwanzala M.D., et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab038. DOI: 10.1093/jacamr/dlab038
 28. Pelfrene E., Botgros R., Cavaleri M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):21. DOI: 10.1186/s13756-021-00893-z
 29. Pierce J., Stevens M.P. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis*. 2021;113:103-108. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.001
 30. World Health Organization. Antimicrobial Resistance. 2020. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Accessed June 29, 2022.
 31. Tadesse B.T., Ashley E.A., Ongarello S., Havumaki J., Wijegoonewardena M., González I.J., et al. Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):616. DOI: 10.1186/s12879-017-2713-1
 32. Mustapha A., Nikau J., Isa T. COVID-19 and antibiotic resistance: parallel pandemics and different intercessions. *Microbes and Infectious Diseases*. 2021;2(1):15-24. DOI: 10.21608/mid.2020.49732.1087
 33. Lai C.C., Chen S.Y., Ko W.C., Hsueh P.R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324
 34. Adebisi Y.A., Alaran A.J., Okereke M., Oke G.I., Amos O.A., Olaoye O.C., et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: a review. *Infect Dis (Auckl)*. 2021;14: 11786337211033870. DOI: 10.1177/11786337211033870
 35. World Health Organization. Record Response to WHO's call for Antimicrobial Resistance Surveillance Reports in 2020. Available at: www.who.int/news/item/09-06-2021-record-response-to-who-s-call-for-antimicrobial-resistance-surveillance-reports-in-2020. Accessed October 15, 2021.
 36. Rezasoltani S., Yadegar A., Hatami B., Asadzadeh Aghadaei H., Zali M.R. Antimicrobial resistance as a hidden menace lurking behind the COVID-19 outbreak: the global impacts of too much hygiene on AMR. *Front Microbiol*. 2020;11:590683. DOI: 10.3389/fmicb.2020.590683
 37. Founou R.C., Blocker A.J., Noubom M., Tsayem C., Choukem S.P., Dongen M.V., et al. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci OA*. 2021;7(8):FSO736. DOI: 10.2144/fsoa-2021-0012
 38. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097-2111. DOI: 10.1002/iub.2356
 39. Vijay S., Bansal N., Rao B.K., Veeraraghavan B., Rodrigues C., Wattal C., et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: Indian experience. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1893-1903. DOI: 10.2147/IDR.S299774
 40. Rusic D., Vilovic M., Bukic J., Leskur D., Seselja Perisin A., Kumric M., et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. *Life (Basel)*. 2021;11(3):220. DOI: 10.3390/life11030220
 41. Patel A., Emerick M., Cabunoc M.K., Williams M.H., Preas M.A., Schrank G., et al. Rapid spread and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1234-1237. DOI: 10.3201/eid2704.204036
 42. Magnasco L., Mikulska M., Giacobbe D.R., Taramasso L., Vena A., Dentone C., et al. Spread of carbapenem-resistant Gram-negatives and *Candida auris* during the COVID-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms*. 2021;9(1):95. DOI: 10.3390/microorganisms9010095
 43. Polly M., de Almeida B.L., Lennon R.P., Cortês M.F., Costa S.F., Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections

- in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32-38. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.09.018
44. Jeon K., Jeong S., Lee N., Park M.J., Song W., Kim H.S., et al. Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):535. DOI: 10.3390/antibiotics11040535
45. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
46. Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T., et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88. DOI: 10.1017/ice.2020.368
47. Gaspar G.G., Ferreira L.R., Feliciano C.S., Campos Júnior C.P., Molina F.M.R., Vendruscolo A.C.S., et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e00902021. DOI: 10.1590/0037-8682-0090-2021
48. Tiri B., Sensi E., Marsiliani V., Cantarini M., Priante G., Vernelli C., et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med*. 2020;9(9):2744. DOI: 10.3390/jcm9092744
49. Tapalskij D.V., Karpova E.V., Akulenok O.M., Okulich V.K., Generalov I.I., Leskova N.Yu., et al. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* against the background of the COVID-19 pandemic: experience of the multidisciplinary hospital. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2021;10(3):15-22. Russian. (Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Акуленок О.М., Окулич В.К., Генералов И.И., Лескова Н.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(3):15-22.) DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22
50. Esaulenko N.B., Tkachenko O.V. Changes in the sensitivity of the bacterial flora in patients with COVID-19. Results of own research. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021;66(S4):80. Russian. (Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В. Изменение чувствительности бактериальной флоры у больных COVID-19. Результаты собственных исследований. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(S4):80.)
51. Li J., Wang J., Yang Y., Cai P., Cao J., Cai X., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1
52. Bahceci I., Yildiz I.E., Duran O.F., Soztanaci U.S., Kirdi Harbawi Z., Senol F.F., et al. Secondary bacterial infection rates among patients with COVID-19. *Cureus*. 2022;14(2):e22363. DOI: 10.7759/cureus.22363
53. Abdollahi A., Aliramezani A., Salehi M., Norouzi Shadahi M., Ghourchian S., Douzaghi M. Co-infection of ST21P carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with SARS-CoV-2 in the patients admitted to a Tehran tertiary referral hospital. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):927. DOI: 10.1186/s12879-021-06642-2
54. The AMS program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines. Eds. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Procenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018. 156 p. Russian. (Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. 156 с.)
55. Guisado-Gil A.B., Infante-Domínguez C., Peñalva G., Praena J., Roca C., Navarro-Amuedo M.D., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption and hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):816. DOI: 10.3390/antibiotics9110816
56. Henig O., Keha O., Meijer S.E., Chikly A., Weiss-Meilik A., Egoz E., et al. Antibiotic use during the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital with an ongoing antibiotic stewardship program. *Antibiotics*. 2021;10:1056. DOI: 10.3390/antibiotics10091056
57. Bengoechea J.A., Bamford C.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12560. DOI: 10.15252/emmm.202012560
58. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-834. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913
59. Wiuff C., Banks A.L., Fitzpatrick F., Cottom L. The need for European surveillance of CDI. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:13-25. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_2
60. Hensgens M.P.M., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:742-748. DOI: 10.1093/jac/dkr508
61. Ferreira Ed.O., Penna B., Yates E.A. Should we be worried about *Clostridioides difficile* during the SARS-CoV2 pandemic? *Front Microbiol*. 2020;11:581343. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581343
62. Lakkasani S., Chan K.H., Shaaban H.S. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2299-2300. DOI: 10.3201/eid2609.202505

63. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection (CDI): possible implications for elderly patients. *Anaerobe*. 2020;64:102233. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233
64. Granata G., Petrosillo N., Al Moghazi S., Caraffa E., Puro V., Tillotson G., et al. The burden of *Clostridioides difficile* infection in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 2022;74:102484. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102484
65. 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(9):2272-2274. DOI: 10.3201/eid2609.202126
66. Páramo-Zunzunegui J., Ortega-Fernández I., Calvo-Espino P., Diego-Hernández C., Ariza-Ibarra I., Otazu-Canals L., et al. Severe *Clostridium difficile* colitis as potential late complication associated with COVID-19. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(7):e176-e179. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0166
67. Hawes A.M., Desai A., Patel P.K. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? *Anaerobe*. 2021;70:102384. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102384
68. Furuya-Kanamori L., Marquess J., Yakob L., Riley T.V., Paterson D.L., Foster N.F., et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*. 2015;15:516. DOI: 10.1186/s12879-015-1258-4
69. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4
70. Horvat S., Rupnik M. Interactions between *Clostridioides difficile* and fecal microbiota in in vitro batch model: growth, sporulation, and microbiota changes. *Front Microbiol*. 2018;9:1633. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01633
71. Pérez-Cobas A.E., Moya A., Gosalbes M.J., Latorre A. Colonization resistance of the gut microbiota against *Clostridium difficile*. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(3):337-357. DOI: 10.3390/antibiotics4030337
72. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Reduction in Antimicrobial Prescribing (ScRAP). Available at: www.sapg.scot/guidance-qi-tools/quality-improvement-tools/scottish-reduction-in-antimicrobial-prescribing-scrap/. Accessed July 2021.