



Черняк С.А.¹ ✉, Матиевская Н.В.¹, Копыцкий А.В.¹, Островская О.В.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Сравнительная характеристика пациентов с COVID-19 и бактериальной коинфекцией / носительством в разные периоды пандемии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Черняк С.А., Матиевская Н.В., Островская О.В.; написание текста, составление таблиц – Черняк С.А.; редактирование материала – Матиевская Н.В.; применение статистических методов анализа данных – Копыцкий А.В.

Подана: 28.08.2023

Принята: 25.09.2023

Контакты: chernyak.s@bk.ru

Резюме

Цель исследования. Установить клинико-лабораторные особенности пациентов с бактериальной коинфекцией / носительством в разные периоды циркуляции COVID-19, а также с учетом чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование двух групп пациентов с COVID-19, находившихся на стационарном лечении в 2022 г. (139 пациентов, группа А) и в 2020–2021 гг. (287 пациентов, группа В). Исходя из чувствительности к антибиотикам в группе А были выделены подгруппа 1 – 14 пациентов, у которых выделены 16 штаммов, резистентных к антибиотикам (АБ) из трех и более групп, и подгруппа 2 – 125 пациентов, у которых были выделены 143 изолята, чувствительных к большинству АБ; в группе В были выделены подгруппа 3 – 92 пациента, у которых выделено 99 резистентных штаммов, и подгруппа 4 – 195 пациентов, у которых были выделены 233 чувствительных штамма.

Результаты. Доля АБ-резистентных штаммов была значительно выше в группе В в сравнении с группой А (32,1% и 10,1% соответственно, $p < 0,05$). Среди пациентов с чувствительными к АБ штаммами частота выявления обсемененных микроорганизмами носоглоточной слизи и мочи была выше у пациентов в 2020–2021 гг.

Значимые различия были выявлены при сравнении пациентов 4-й подгруппы с пациентами 2-й подгруппы по возрасту (59 (48; 70) лет и 73 (57; 81) года соответственно, $p < 0,05$), наличию избыточной массы тела / ожирения (50,26% и 28% соответственно, $p < 0,05$), наличию пневмонии (88,21% и 68,8%), наличию дыхательной недостаточности (41,54% и 23,2% соответственно, $p < 0,05$), наличию острого респираторного дистресс-синдрома (13,33% и 4,8% соответственно, $p < 0,05$).

Пациенты, госпитализированные в 2020–2021 гг., в сравнении с госпитализированными в 2022 г. чаще получали глюкокортикостероиды в условиях стационара, антибиотики на амбулаторном и стационарном этапах лечения.

Заключение. Снижение частоты выделения АБ-резистентных штаммов в 2022 г. можно связать с более рациональным назначением антибактериальных и

иммуносупрессивных препаратов в лечении пациентов с COVID-19, что обосновывает постоянный мониторинг антибактериальной резистентности микроорганизмов, качества проводимой терапии у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, омикрон, бактериальная коинфекция, антибиотикорезистентность

Chernyak S.¹ , Matsiyeuskaya N.¹, Kopytsky A.¹, Ostrovskaya O.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Infectious Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Comparative Characteristics of Patients with COVID-19 and Bacterial Coinfection / Carrier During Different Pandemic Periods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection and processing of material – Chernyak S., Matsiyeuskaya N., Ostrovskaya O.; writing the text, compiling tables – Chernyak S.; editing of the material – Matsiyeuskaya N.; application of statistical methods of data analysis – Kopytsky A.

Submitted: 28.08.2023

Accepted: 25.09.2023

Contacts: chernyak.s@bk.ru

Abstract

Purpose of study. To establish the clinical and laboratory characteristics of patients with bacterial co-infection / carriage in different periods of COVID-19 circulation, as well as taking into account the sensitivity of isolated microorganisms to antibiotics.

Materials and methods. A retrospective study of two groups of patients with COVID-19 who were hospitalized in 2022 (139 patients, group A) and in 2020–2021 (287 patients, group B). Based on the sensitivity to AB in group A, the following subgroups were distinguished: subgroup 1 – 14 patients, in whom 16 strains resistant to AB from three or more groups were isolated and subgroup 2 – 125 patients, in whom 143 isolates were isolated, sensitive to most AB; in group B, the following subgroups were identified: subgroup 3 – 92 patients in whom 99 resistant strains were isolated, subgroup 4 – 195 patients in whom 233 susceptible strains were isolated.

Results. The proportion of AB-resistant strains was significantly higher in group B compared to group A (32.1% and 10.1%, respectively, $p < 0.05$). Among patients with AB-susceptible strains, the frequency of detection of nasopharyngeal mucus and urine contaminated with microorganisms was higher in patients in 2020–2021.

Significant differences were identified when comparing patients of the 4th subgroup with the 2nd subgroup by age (59 (48; 70) and 73 (57; 81) years, respectively, $p < 0.05$), the presence of overweight/obesity (50.26% and 28%, respectively, $p < 0.05$), the presence pneumonia (88.21% and 68.8%, respectively, $p < 0.05$), the presence of respiratory failure (41.54% and 23.2%, respectively, $p < 0.05$), the presence of acute respiratory distress syndrome (13.33% and 4.8%, respectively, $p < 0.05$).

Patients hospitalized in 2020–2021 in comparison with those hospitalized in 2022, they more often received glucocorticosteroids in a hospital setting, antibiotics at the outpatient and inpatient stages of treatment.

Conclusion. The decrease in the frequency of isolation of AB-resistant strains in 2022 can be associated with a more rational prescription of antibacterial and immunosuppressive drugs in the treatment of patients with COVID-19, which justifies the constant monitoring of antibacterial resistance of microorganisms, the quality of therapy for patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, omicron, bacterial coinfection, antibiotic resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция быстро распространилась по миру и стала причиной уже более 6,9 млн летальных исходов на сегодняшний день [1]. В начале пандемии COVID-19 широко назначались антибиотики (чаще всего эмпирически) как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения пациентов [2]. В то же время результаты многих исследований показали низкий уровень бактериального коинфицирования пациентов с COVID-19, колеблющийся в районе 2,5–5,1%, рост антибактериальной резистентности микроорганизмов на фоне нерационального использования антибиотиков (АБ) [3–5]. Тем не менее своевременная диагностика вторичной бактериальной или грибковой инфекции, а также грамотная этиотропная терапия очень важны, учитывая высокую смертность (достигающую 9,8%) среди пациентов с коинфекцией [4]. В настоящее время борьба с антибиотикорезистентностью микроорганизмов является важной задачей концепции национальной безопасности Республики Беларусь [6]. Большой интерес вызывает изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов с коинфекцией / носительством бактериальных микроорганизмов с разной степенью чувствительности к АБ в условиях смены штамма COVID-19 на менее патогенный омикрон.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинико-лабораторные особенности пациентов с бактериальной коинфекцией / носительством в разные периоды циркуляции COVID-19, а также с учетом чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2020–2022 гг. в условиях учреждения здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГОИКБ») с диагнозом COVID-19 находились 5907 человек, из них 3966 пациентов – в период циркуляции штаммов альфа, бета, гамма и дельта (2020–2021 гг.) и 1941 – в период циркуляции штамма омикрон (2022 г.). Из общего числа госпитализированных в ретроспективное исследование были включены 426 (7,2% от общего числа госпитализированных с COVID-19) пациентов, у которых выделен 491 бактериальный возбудитель при исследовании различного биологического материала. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, лабораторное подтверждение COVID-19 (в соответствии с действующими на момент госпитализации нормативными документами

Министерства здравоохранения Республики Беларусь), выделение бактериальных микроорганизмов из любого биологического материала пациентов.

Исходя из периодов пандемии COVID-19, а также результатов определения антибиотикочувствительности микроорганизмов пациенты были распределены на 2 группы.

Группу А составили 139 пациентов с диагнозом COVID-19, у которых в ходе бактериологической диагностики из различного биологического материала были выделены 159 штаммов бактериальных микроорганизмов, эти пациенты находились на стационарном лечении в УЗ «ГОИКБ» в 2022 г.

Исходя из чувствительности к АБ в данной группе были выделены 2 подгруппы:

- подгруппа 1 – 14 пациентов (10,1%), у которых выделены 16 (10,1%) штаммов, резистентных к АБ из трех и более групп;
- подгруппа 2 – 125 пациентов (89,9%), у которых были выделены 143 (89,9%) изолята, чувствительных к большинству АБ.

Группу В составили 287 пациентов с диагнозом COVID-19, у которых в ходе бактериологической диагностики из биологического материала были выделены 332 штамма микроорганизмов, эти пациенты находились на стационарном лечении в УЗ «ГОИКБ» в 2020–2021 гг.

Исходя из чувствительности к АБ в данной группе также были выделены 2 подгруппы:

- подгруппа 3 – 92 пациента (32,1%), у которых выделены 99 (29,8%) штаммов, резистентных к АБ из трех и более групп;
- подгруппа 4 – 195 пациентов (67,9%), у которых были выделены 233 (70,2%) штамма микроорганизмов, чувствительных к большинству АБ.

Чувствительность к антибиотикам штаммов, выделенных у пациентов, определялась автоматическим методом (анализатор VITEK 2 COMPACT), а также дискодиффузионным методом.

Описательные статистики численных показателей представлены медианами с соответствующими квартилями (приведены в виде $Me (Q1; Q3)$). Сравнение численных показателей между двумя группами выполнялось при помощи непараметрического статистического критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели были представлены в виде абсолютных долей встречаемости градаций показателей в группах и их соответствующих долей (процентов). Сравнение бинарных категориальных показателей между 2 группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при нарушении условия использования данного критерия применялся точный критерий Фишера (ТКФ). При сравнении мультиномиальных величин между 2 группами также использовался критерий однородности χ^2 Пирсона (который в случае необходимости заменялся ТКФ) с последующими попарными сравнениями долей категорий между группами при помощи критерия Бошлу с поправкой Холма на р-значения. Статистический анализ выполнялся при помощи программы StatSoft Statistica 10 и языка программирования R с пакетом расширения Exact.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографическая характеристика пациентов в группах исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов в группах исследования
Table 1
Characteristics of patients in study groups

Показатель	Группа А, n=139		Группа В, n=287		Значимые различия
	Подгруппа 1, n=14	Подгруппа 2, n=125	Подгруппа 3, n=92	Подгруппа 4, n=195	
Возраст (Me (Q1; Q3))	67 (51; 78)	73 (57; 81)	62 (51; 71)	59 (48; 70)	p=0,000*
Мужчины	7 (50%)	46 (36,8%)	60 (65,2%)	91 (46,7%)	
Женщины	7 (50%)	79 (63,2%)	32 (34,8%)	104 (53,3%)	

Примечание: * наличие статистически значимых различий между подгруппами 2 и 4.

Исходя из представленных в табл. 1 данных, значимых различий по полу между подгруппами выявлено не было, при этом в 2022 г. среди пациентов с чувствительными к АБ штаммами преобладали лица пожилого возраста в сравнении с предыдущими волнами COVID-19 (p<0,01).

Имеющаяся сопутствующая патология представлена в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о наличии значимых различий только в отношении избыточного веса и ожирения среди пациентов, имеющих чувствительные к АБ микроорганизмы, – данная патология встречалась почти в два раза чаще в 2020–2021 гг. (p<0,01). Также следует отметить, что больше половины пациентов, независимо от чувствительности к АБ выделенной микрофлоры, имели патологию сердечно-сосудистой системы (наиболее часто артериальную гипертензию – 63,6%, ишемическую болезнь сердца – 55,4%, нарушения сердечного ритма и проводимости – 17,8%).

Доля пациентов с выделенными бактериальными микроорганизмами (группа А) среди всех пациентов с COVID-19, госпитализированных в ГОИКБ в 2022 г., составила 7,24%, среди госпитализированных в 2020–2021 гг. (группа В) – 7,16% (p>0,05). В то же время доля пациентов с выделенными резистентными микроорганизмами была значительно больше среди пациентов, госпитализированных в 2020–2021 гг.

Таблица 2
Наличие сопутствующей патологии в группах пациентов
Table 2
Presence of comorbidities in patient groups

Показатель	Группа А, n=139		Группа В, n=287		Значимые различия
	Подгруппа 1, n=14	Подгруппа 2, n=125	Подгруппа 3, n=92	Подгруппа 4, n=195	
Сахарный диабет	1 (7,14%)	18 (14,4%)	16 (17,39%)	30 (15,38%)	
Онкология	2 (14,29%)	11 (8,8%)	11 (11,96%)	17 (8,7%)	
Патология CCC	12 (85,71%)	94 (75,2%)	69 (75%)	128 (65,6%)	
Ожирение и избыточный вес	7 (50%)	35 (28%)	44 (47,83%)	98 (50,26%)	p=0,0001*

Примечания: * наличие статистически значимых различий между подгруппами 2 и 4; CCC – сердечно-сосудистая система.



Таблица 3
Биологический материал пациентов в группах исследования
Table 3
Biological material of patients in study groups

Показатель	Группа А, n=159		Группа В, n=332		Значимые различия
	Подгруппа 1, n=16	Подгруппа 2, n=143	Подгруппа 3, n=99	Подгруппа 4, n=233	
Кровь		3 (2,1%)	5 (5,05%)	7 (3%)	
Мокрота	3 (18,75%)	9 (6,29%)	5 (5,05%)	4 (1,72%)	
Носоглоточная слизь	7 (43,75%)	77 (53,85%)	50 (50,51%)	174 (74,68%)	p=0002*
Моча	4 (25%)	53 (37,06%)	35 (35,35%)	42 (18,03%)	p=0002*
Кал	2 (12,5%)	1 (0,7%)	4 (4,04%)	6 (2,58%)	
Количество образцов материала у пациентов, переведенных из других стационаров	6 (37,5%)	47 (32,87%)	14 (14,14%)	29 (12,45%)	p=0,000* p=0,033**
Количество образцов материала, забранных в первые 48 часов после поступления пациентов в стационар	10 (62,5%)		67 (67,7%)		

Примечания: * наличие значимых различий между подгруппами 2 и 4; ** наличие значимых различий между подгруппами 1 и 3.

(группа В), по сравнению с госпитализированными в 2022 г. (группа А) – 32,1% и 10,1% соответственно ($p<0,01$, test χ^2).

Виды биологического материала пациентов, из которого были выделены бактериальные микроорганизмы, и сроки его забора представлены в табл. 3.

Наиболее часто у пациентов двух групп микроорганизмы выделялись из носоглоточной слизи (308 штаммов, 62,73% от общего числа бактерий), реже – в моче (134 штамма, 27,29%), мокроте (21 штамм, 4,28%), крови (15 штаммов, 3,05%), кале (13 штаммов, 2,65%). При этом в носоглоточной слизи и в моче чувствительные к АБ культуры обнаруживались чаще среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2020–2021 гг., в сравнении с пациентами, проходившими лечение в 2022 г. ($p<0,01$).

Среди пациентов с чувствительными и резистентными штаммами, переведенных из других стационаров, микроорганизмы значимо чаще регистрировались в 2022 г. ($p<0,05$). Большинство резистентных культур были получены из материалов, забранных в первые 48 часов после госпитализации, что указывает на формирование резистентности до поступления в УЗ «ГОИКБ» (либо на амбулаторном этапе, либо в других стационарах). Достоверных различий по этому показателю между 1-й и 3-й подгруппами выявлено не было.

Характеристика тяжести течения COVID-19 у пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в целом у пациентов, в посевах материалов которых выделялись чувствительные к АБ микроорганизмы, более тяжелое течение заболевания наблюдалось в период 2020–2021 гг. в сравнении с 2022 г. Так, в 4-й подгруппе значимо чаще регистрировались пневмонии ($p<0,01$), дыхательная недостаточность ($p<0,01$) и острый респираторный дистресс-синдром ($p<0,05$).

Таблица 4
Показатели тяжести течения COVID-19
Table 4
COVID-19 severity indicators

Показатель	Группа А, n=139		Группа В, n=287		Значимые различия
	Подгруппа 1, n=14	Подгруппа 2, n=125	Подгруппа 3, n=92	Подгруппа 4, n=195	
Пневмония	12 (85,71%)	86 (68,8%)	87 (94,57%)	172 (88,21%)	p=0,000*
ДН	6 (42,86%)	29 (23,2%)	48 (52,17%)	81 (41,54%)	p=0,001*
ОРДС	2 (14,29%)	6 (4,8%)	21 (22,83%)	26 (13,33%)	p=0,022*
Прокальцитонин (Ме (Q1; Q3))	0,147 (0,05; 0,94)	0,1 (0,04; 0,21)	0,07 (0,05; 0,164)	0,06 (0,05; 0,1)	
Интерлейкин-6 (Ме (Q1; Q3))	12,64 (4,3; 17,03)	15 (6,1; 19,2)	22,3 (9,06; 66,7)	20,1 (11; 39,2)	
Госпитализация в ОАиР	2 (14,29%)	10 (8%)	19 (20,65%)	18 (9,23%)	
Летальный исход	0	0	5 (5,43%)	2 (1,03%)	

Примечания: * наличие значимых различий между подгруппами 2 и 4; ДН – дыхательная недостаточность; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации.

Отсутствие большого числа значимых различий при сравнении 1-й и 3-й групп может быть связано с малым количеством пациентов в первой группе, что косвенно подтверждает более грамотный подход к назначению АБ в период пандемии, вызванной штаммом омикрон.

Также следует отметить отсутствие летальных исходов у пациентов с бактериальной коинфекцией, госпитализированных в стационар в период пандемии штамма омикрон.

Таблица 5
Лечение пациентов в группах исследования
Table 5
Treatment of patients in study groups

Показатель	Группа А, n=139		Группа В, n=287		Значимые различия
	Подгруппа 1, n=14	Подгруппа 2, n=125	Подгруппа 3, n=92	Подгруппа 4, n=195	
Антибактериальная терапия до госпитализации	3 (21,43%)	17 (13,6%)	46 (50%)	100 (51,28%)	p=0,000*
Антибактериальная терапия во время госпитализации	8 (57,14%)	41 (32,8%)	61 (66,3%)	144 (73,85%)	p=0,000*
Прием ГКС амбулаторно	1 (7,14%)	1 (0,8%)	4 (4,35%)	12 (6,15%)	p=0,038*
ГКС во время госпитализации	3 (21,43%)	18 (14,4%)	60 (65,22%)	110 (56,41%)	p=0,000* p=0,005**
Антицитокиновая терапия	2 (14,3%)	5 (4%)	16 (17,4%)	25 (12,8%)	p=0,010*

Примечания: * наличие значимых различий между подгруппами 2 и 4; ** наличие значимых различий между подгруппами 1 и 3; ГКС – глюкокортикостероиды.

Проводимая антибактериальная, противовоспалительная и антицитокиновая терапия у пациентов в группах исследования на амбулаторном и стационарном этапах лечения представлена в табл. 5.

Антибактериальная терапия как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе гораздо чаще назначалась в период 2020–2021 гг. ($p < 0,01$). В то же время уровень прокальцитонина (табл. 4) значимо не различался между подгруппами, следовательно, имело место нерациональное назначение антибиотиков в подгруппах 3 и 4, что приводило в последующем к формированию резистентности к АБ. Прием антибиотиков был широко распространен у бессимптомных носителей во всех группах (среды пациентов, имевших уровень прокальцитонина менее 0,25 мкг/л, АБ амбулаторно получали 27,8%, стационарно – 72,2%).

Амбулаторный прием глюкокортикостероидов значительно преобладал в период 2020–2021 гг. среди пациентов с чувствительной к АБ флорой ($p < 0,05$), что также могло спровоцировать развитие бактериальных осложнений на госпитальном этапе. Значимо более частое назначение глюкокортикостероидов и антицитокиновой терапии в условиях стационара в 2020–2021 гг. объяснялось более тяжелым течением COVID-19 – высокой частотой дыхательной недостаточности (особенно среди пациентов с резистентной флорой), в сравнении с периодом пандемии, вызванной штаммом омикрон, что также способствовало формированию резистентности микроорганизмов к АБ.

Необходимо учитывать такой фактор, как широкое внедрение вакцинации от SARS-CoV-2 среди населения, в том числе среди групп риска по развитию тяжелых форм заболевания, что также способствовало снижению темпов формирования АБ-резистентности у пациентов с COVID-19 к 2022 г.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля пациентов с COVID-19 и бактериальной коинфекцией значимо не различалась среди госпитализированных с коронавирусной инфекцией в 2020–2021 гг. (7,24%) и в 2022 г. (7,16%) ($p = 0,96$). Частота выявления обсемененных микроорганизмами носоглоточной слизи и мочи была выше у пациентов в 2020–2021 гг. по сравнению с 2022 г. (среди пациентов с чувствительными к АБ штаммами соответственно, $p < 0,05$).

Доля АБ-резистентных штаммов, изолированных от госпитализированных пациентов с COVID-19, была значительно выше в 2020–2021 гг. по сравнению с 2022 г. (32,1% и 10,1% соответственно, $p < 0,01$). Большинство резистентных культур (67,7% в 2020–2021 гг. и 62,5% – в 2022 г.) были получены из материалов, забранных в первые 48 часов после госпитализации, что указывает на формирование резистентности микроорганизмов либо на амбулаторном этапе, либо при лечении в других стационарах.

Среди пациентов с чувствительными к АБ микроорганизмами в период циркуляции штаммов альфа, бета, гамма и дельта (в сравнении с периодом циркуляции штамма омикрон) преобладали лица более молодого возраста (59 (48; 70) лет и 73 (57; 81) года соответственно, $p < 0,05$), чаще имеющие избыточную массу тела / ожирение (50,26% и 28% соответственно, $p < 0,05$), а также более выраженное поражение легких: наличие пневмонии у 88,21% и 68,8% госпитализированных соответственно ($p < 0,01$),

дыхательной недостаточности у 41,54% и 23,2% соответственно ($p < 0,01$), острого респираторного дистресс-синдрома у 13,33% и 4,8% соответственно ($p < 0,05$).

Пациенты как с резистентными, так и с чувствительными к антибиотикам микроорганизмами в период циркуляции штаммов альфа, бета, гамма и дельта (в сравнении с периодом циркуляции штамма омикрон) чаще получали глюкокортикостероиды в условиях стационара, АБ на амбулаторном и госпитальном этапах лечения.

Снижение частоты выделения АБ-резистентных штаммов в 2022 г. можно связать с более рациональным назначением антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов в лечении пациентов с COVID-19, что обосновывает постоянный мониторинг антибактериальной резистентности микроорганизмов, качества проводимой терапии у пациентов с COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Reported Cases and Deaths by Country or Territory [Electronic resource]. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC.* Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Ministerstvo zdravooohraneniya Respubliki Belarus. *Ob otdelnykh voprosakh okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s infekciej COVID-19: prikaz Ministerstva Zdravooohraneniya Respubliki Belarus № 488 (apr. 24, 2020).* (in Russian)
3. Chen S., Zhu Q., Xiao Y., Wu C., Jiang Z., Liu L. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: an observational study. *Clin Respir J.* 2021;15:815–825. doi: 10.1111/crj.13369
4. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M. 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
5. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect.* 2021;28(4):491–501. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.008
6. Sovet Bezopasnosti Respubliki Belarus. *O rassmotrenii proekta novoj Konceptii nacionalnoj bezopasnosti Respubliki Belarus. Postanovlenie № 1 (mar. 6, 2023) [Internet].* Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P223s0001>. (in Russian)