

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Н.А. Кароли, Т.В. Канаева, М.В. Грашкина, А.П. Ребров

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

Цель: оценка частоты и характера назначения на амбулаторном этапе антибактериальных препаратов (АБП) больным с подтвержденным COVID-19. **Материалы и методы:** проведено анкетирование 104 пациентов с подтвержденным COVID-19 и проанализированы данные их медицинских карт. Пациенты получали лечение в различных амбулаторных учреждениях Саратова. **Результаты:** пациенты обращались за медицинской помощью преимущественно на 6–7-е сутки от начала заболевания. У большинства больных (65–62.5%) отмечено лёгкое течение COVID-19, средне-тяжёлое и тяжёлое течение установлено у 28 (26.9%) и 11 (10.6%) пациентов соответственно. АБП самостоятельно начали принимать 87 (83.6%) больных. После посещения врача АБП были дополнительно назначены ещё 6 пациентам. Преимущественно применялись препараты из групп аминопенициллинов (17 пациентов), макролидов (49 пациентов), респираторных фторхинолонов (27 больных) и цефалоспоринов (41 пациент). Комбинации двух или трёх АБП использовали у 46 (44%) больных. Самыми назначаемыми антибиотиками были азитромицин (44 пациента), левофлоксацин (27 больных) и антибиотик для парентерального введения цефтриаксон (41 пациент). **Заключение:** у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 выявлено достаточно частое применение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе без подтверждения наличия бактериальной инфекции. Подавляющее большинство больных (83.6%) начинали применять АБП самостоятельно, до обращения за медицинской помощью. При этом 44% пациентов получали комбинации из двух или трёх препаратов. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности назначения АБП пациентам с подтвержденным COVID-19 на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, антибиотики

Для цитирования: Кароли Н.А., Канаева Т.В., Грашкина М.В., Ребров А.П. Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе у пациентов с COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):80-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-80-85.

Контактное лицо: Нина Анатольевна Кароли, nina.karoli.73@gmail.com

ANTIBACTERIAL THERAPY FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN OUTPATIENTS CARE

N.A. Karoli, T.V. Kanatva, M.V. Grashkina, A.P. Rebrov

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

Objective: to assess the frequency and nature of prescribing antibiotics to patients with confirmed COVID-19 at the outpatient stage. **Material and methods:** a survey was conducted of 104 patients with confirmed COVID-19 and their medical records were analyzed. Patients received treatment in various outpatient facilities in the city of Saratov. **Results:** most of the patients sought medical help 6-7 days after the onset of the disease. Most patients (65-62.5%) had a mild course of COVID-19, and moderate and severe course was found in 28 (26.9%) and 11 (10.6%) patients, respectively. Before seeking medical help, 87 (83.6%) patients began to receive antibiotics on their own. After visiting the doctor, antibiotics were additionally prescribed to 6 more patients who had not previously taken them. Most often, aminopenicillins (17 patients), macrolides (49 patients), respiratory fluoroquinolones (27 patients) and cephalosporins (41 patients) were used. Combinations of two and sometimes three antibiotics were used in 46 (44%) patients. The most commonly prescribed antibiotics were azithromycin (44 patients), levofloxacin (27 patients), and parenteral antibiotic ceftriaxone (41 patients). **Conclusion:** in patients with an established diagnosis of COVID-19, a fairly frequent use of antibacterial drugs at the outpatient stage was revealed. The overwhelming majority of patients (83.6%) started using ABP on their own, before seeking medical help. Moreover, 44% of patients received combinations of two or three drugs. There are currently no convincing data on the feasibility of such a widespread use of ABP in outpatient practice in the vast majority of patients with diagnosed COVID-19.

Keywords: COVID-19, antibiotics**For citation:** N.A. Karoli, T.V. Kanatva, M.V. Grashkina, A.P. Rebrov Antibacterial therapy for patients with COVID-19 in outpatients care. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):80-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-80-85.**Corresponding author:** Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com

Введение

Наиболее актуальной проблемой медицины на сегодняшний день является борьба с COVID-19, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Основными сложностями ведения пациентов с COVID-19 являются отсутствие лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, общепринятых схем лечения, основанных на рандомизированных клинических исследованиях. В связи с быстро распространяющейся инфекцией и экстренностью сложившейся ситуации эксперты и врачи вынуждены искать подходы к лечению пациентов в условиях чрезвычайного дефицита времени. Повсеместно осуществляются попытки применения лекарственных препаратов с предполагаемой эффективностью, проводятся и оперативно («быстрые метаанализы») анализируются данные о результатах клинических исследований, опыте применения, создаются и постоянно обновляются клинические рекомендации.

За последние два года в России отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с целью лечения COVID-19 получают антибактериальные препараты (АБП) не только в стационарах, но и в амбулаторных условиях¹. С чем это связано? Дело в том, что уже в первой версии рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 была обозначена целесообразность применения АБП. Что послужило основанием для таких рекомендаций? В основном теоретические предпосылки того, что при вирусной инфекции существует высокая вероятность присоединения бактериальной патогенной микрофлоры и развития уже бактериального поражения нижних дыхательных путей.

Однако, как показало развитие событий, последующие исследования в разных странах это предположение (гипотеза) не подтвердилось. Так, в метаанализе 24 отдельных исследований было по-

казано, что более 70% стационарных пациентов с COVID-19 получали антибиотики. Однако в целом только у 6,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,3–9,5%) бактериальная инфекция была подтверждена [1]. Это несомненно определяет необходимость проведения анализа применения АБП в реальной амбулаторной практике.

Цель исследования — оценка частоты и характера назначения антибиотиков пациентам с подтвержденным COVID-19 в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 104 пациентов с подтвержденным COVID-19 и проанализированы данные их медицинских карт. Пациенты получали лечение в различных амбулаторных учреждениях Саратова. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистическая обработка производилась с использованием программы SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]).

Результаты

Пациенты обращались за медицинской помощью преимущественно на 6–7-е сутки от начала заболевания. Наиболее частыми жалобами пациентов на момент обращения были слабость/недомогание — у 104 (100%) пациентов, миалгии — у 96 (92.3%), нарушения обоняния — у 65 (62.5%), сердцебиение — у 57 (54.8%), боль/чувство сдавления в груди — у 48 (46.1%), сухой кашель — у 46 (44.2%), чувство нехватки воздуха (одышка) — у 31 (29.8%), боль в горле — у 20 (19.2%), насморк — у 18 (17.3%), кашель с мокротой — у 17 (16.3%), диарея — у 11 (10.5%) пациентов. Преобладали больные с субфебрильной лихорадкой (не выше 38°C), повышения температуры не выявлено у 21 больного.

Рентгенологическое исследование (компьютерная томография и/или рентгенография органов грудной полости) было выполнено 27 пациентам, у 21 из них было выявлено поражение лёгких различной степени тяжести. Госпитали-

¹ COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. [COVID-19: Obsuzhdenie spornykh momentov, kasayuschikhsya vyzvannykh virusom izmeneniy v legkikh, i podkhodov k lecheniyu. Informatsionnoe pismo MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. MASRM information letter] URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты (n=104)
Возраст, годы	56.2 [42.7; 71.5]
Женщины, n (%)	58 (55.8)
Артериальная гипертония, n (%)	55 (52.9)
Ожирение, индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	58 (55.8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (5.8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (1.9)
Сахарный диабет 1 тип, n (%)	4 (3.8)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	16 (15.4)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (9.6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (2.9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (10.6)

зировано было 19 больных, из них у 10 было диагностировано поражение лёгких.

У большинства пациентов (62.5%) отмечено лёгкое течение заболевания, среднетяжёлое и тяжёлое течение установлено у 28 (26.9%) и 11 (10,6%) пациентов соответственно. До обращения за медицинской помощью АБП самостоятельно начали принимать 87 (83.6%) больных, при этом 44 пациента принимали два и более антибиотика (последовательно или одновременно). После посещения врача АБП были дополнительно назначены ещё 6 пациентам, ранее их не получавших.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев назначение АБП терапевтами основывалось не на клиничко-лабораторных данных, а на самом факте заболевания коронавирусной инфекцией. Чаще всего использовались препараты из группы макролидов (49 больных), цефалоспоринов (41 пациент), респираторных фторхинолонов (27 больных), аминопенициллинов (17 пациентов). Причем препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Комбинации из двух или трех АБП применялись у 46 больных. Встречались самые разнообразные комбинации препаратов (меронем+цефтриаксон+азитромицин, ванкомицин+левофлоксацин) с последующей заменой левофлоксацина на азитромицин.

Самыми используемыми антибиотиками были азитромицин (44 пациента), левофлоксацин (27 больных) и антибиотик для парентерального введения цефтриаксон (41 пациент). Возможным объяснением назначения азитромицина могло бы стать его использование в комбинации с гидроксихлорохином (расчёт на его противовирусное и иммуномодулирующее действие). Однако гидроксихлорохин не был назначен ни одному пациенту. Следует отметить и

применение пациентами самостоятельно без рекомендации врача доксициклина (6 пациентов).

Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [2], тем не менее, существует определенный риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приема препарата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [3]. Аналогичные данные о повышении риска внезапной сердечной смерти были получены и при применении левофлоксацина [4,5]. Несмотря на то, что в исследуемой когорте пациентов было 42 пациента в возрасте старше 60 лет, 20 больных из которых получали азитромицин, контроль ЭКГ ни исходно, ни в процессе терапии, не был проведён ни одному пациенту.

Согласно рекомендациям, назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 целесообразно при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может развиваться на фоне новой коронавирусной инфекции (НКИ). В амбулаторных условиях, тем более при сложившейся ситуации, сложно выполнить исследование прокальцитонина (не был исследован ни у одного больного), однако в медицинской документации ни у одного пациента не было указаний на наличие гнойной мокроты. Тяжёлое поражения легочной ткани (КТЗ-КТ4) наблюдалось у 11 (10.5%) пациентов, лейкоцитоз — у 25% больных, однако сам по себе лейкоцитоз не является абсолютным признаком бактериальной инфекции.

Столь частое назначение АБП повышает риск нежелательных явлений. Так, развитие антибиотик-ассоциированной диареи наблюдались у 23 (22%) пациентов, кандидоза ротовой полости — у 2-х больных, рефрактерной к лечению АБП ангины, развившейся в ближайшее время после перенесенной НКИ, — у 2-х пациентов.

Обсуждение

В 2020 г. население земного шара столкнулось с пандемией НКИ, которая существенно изменила работу системы здравоохранения на территории Российской Федерации. На момент написания статьи COVID-19 выявлено у более 246 млн человек во всем мире (более 8 миллионов в России), а глобальный уровень смертности достиг 5 млн (более 230 тыс. в России).

Амбулаторное применение антибиотиков — это проблема, более характерная для нашей страны, так как публикации зарубежных авторов касаются, в основном, проблемы применения АБП у госпитализированных больных. Одной из причин применения АБП в амбулаторной практике (самостоятельного применения пациентами и назначения врачами), видимо, является трактовка в первые месяцы от начала пандемии характера поражения лёгких при данном заболевании — «пневмония». В дальнейшем было показано, что термин «пневмония» совершенно не отражает патогенетические и морфологические изменения, наблюдающиеся при вирусном поражении легких при COVID-19. Необходимо согласиться с мнением экспертов о том, что более правильным будет использование термина «вирусное поражение лёгких» (вирусный пневмонит)². Практический смысл в правильной трактовке терминов заключается в том, что термин «пневмония» определяет необходимость врачей назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Однако до сих пор во Временных рекомендациях по лечению НКИ термин «пневмония», «бронхопневмония» рекомендуется использовать и при формулировке диагноза, и при оформлении патологоанатомических заключений³. Такая тактика привела почти к десятикратному увеличению в нашей стране заболеваемости «внебольничной пневмонией», а в других странах в это же время отмечено сниже-

ние заболеваемости «внебольничной пневмонией». Развитие COVID-19 не является прямым показанием для назначения АБП. Однако пациенты с респираторными симптомами и изменениями в лёгких по данным рентгенологического обследования могут отвечать диагностическим критериям пневмонии. В этом случае необходимо подтвердить наличие бактериальной инфекции.

К развитию вторичной бактериальной инфекции может предрасполагать предшествующая или сопутствующая респираторная вирусная инфекция дыхательных путей. Ранее было продемонстрировано, что грипп может повысить восприимчивость к фатальной бактериальной коинфекции [6]. Однако при НКИ ситуация развивается иначе. В одном из метаанализов (30 исследований с участием 3834 пациентов) продемонстрировано, что сопутствующую бактериальную инфекцию имели только 7% госпитализированных с COVID-19 пациентов (95% ДИ 3–12%) из 2183 больных, которым проводили бактериологические исследования. Самыми распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. Таким образом, лишь у небольшой части пациентов с COVID-19 имелась сопутствующая бактериальная инфекция, что значительно меньше, чем во время предыдущих пандемий гриппа. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к назначению АБП при лечении COVID-19 [1, 7, 8].

Безусловно, существуют объективные трудности исключения в амбулаторных условиях бактериальной коинфекции у пациентов с пока неподтвержденной НКИ при первичном обращении пациента. В связи с этим важно оценивать факторы риска, способствующие развитию бактериальной инфекции (например, пациенты с хроническими бактериальными заболеваниями и др.), а также критерии диагностики бактериальной инфекции (например, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, появление гнойной мокроты, повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл) [9]. На амбулаторном этапе этим критериям будут соответствовать единичные пациенты. Также необходимо учитывать, что большинство острых респираторных заболеваний и вне пандемии НКИ являлись вирусными и не требовали в большинстве случаев назначения антибактериальной терапии [10].

Важно отметить, что в большинстве случаев антибактериальную терапию пациенты начинали самостоятельно, некоторые пациенты до посещения врача проводили 3–5-дневный курс антибактериальной терапии. К этому приводит, в том числе, и недостаточная осведомлённость общественности о различиях между вирусной и бактериальной инфекциями, убеждения, что

² COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. [COVID-19: Obsuzhdenie spornykh momentov, kasayushchikhsya vyzvannykh virusom izmeneniy v legkikh, i podkhodov k lecheniyu. Informatsionnoe pismo MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. MASRM information letter] URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 13 (14.10.2021)] [Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations]. Version 13 (14.10.2021)]

антибиотики имеют низкий риск побочных эффектов, получение порой «информации» из социальных сетей, что и служит чрезмерному применению антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. Это вновь подчеркивает необходимость рецептурного отпуска таких препаратов, как антибиотики. Например, по данным работы Chalitsios CV. Et al. (2020), в Англии показатели рецептурного назначения антибиотиков были относительно стабильными на протяжении всего периода исследования [11]. В этих условиях важное значение приобретает просветительская деятельность среди населения.

Нарастающая резистентность микробной флоры к антибиотикам — серьезная проблема глобального здравоохранения. Ситуация с резистентностью бактерий ухудшилась за последние годы, что в основном связывают с ненадлежащим использованием антибиотиков. Почти половина рецептов на противомикробные препараты в амбулаторных условиях выписывается при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей [12]. Широкое применение антибиотиков при НКИ может способство-

вать росту штаммов антибиотикорезистентных микроорганизмов [13, 14].

Заключение

У пациентов с установленным диагнозом COVID-19 выявлено достаточно частое применение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе без подтверждения наличия бактериальной инфекции. Подавляющее большинство пациентов (83.6%) начинали применять АБП самостоятельно, до обращения за медицинской помощью. При этом 44% пациентов получали комбинации из двух или трёх препаратов. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности такого широкого применения АБП в амбулаторной практике у подавляющего большинства пациентов с диагностированным COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, 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.
2. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603-11. DOI: 10.1086/508873.
3. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG., Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(20):1881—90. DOI: 10.1056/nejmoa1003833
4. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. DOI: 10.1370/afm.1601.
5. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):295-303. DOI: 10.1517/14740338.2015.989210.
6. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30-35. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
8. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097-2111. DOI: 10.1002/iub.2356.
9. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 И антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология.* 2021;6:701-709. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709.
10. Leis JA, Born KB, Theriault G, Ostrow O, Grill A, Johnston K B et al. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of covid-19. *BMJ.* 2020;371:m4125. DOI: 10.1136/bmj.m4125
11. Chalitsios CV, McKeever TM, Langley TE, Shaw DE. Impact of COVID-19 on corticosteroids and antibiotics prescribing in England: an interrupted time series analysis. *J Public Health (Oxf).* 2021;43(3):517-520. DOI: 10.1093/pubmed/fdab017.
12. Хамитов Р.Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(4):214–218. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218 .
13. McCracken M, Garner C, Joshi T. COVID-19 and antibiotic resistance – The calm before the storm... [version 1; not peer reviewed]. *AMRC Open Res.* 2020;2:28 (document). DOI: 10.21955/amrcopenres.1114927
14. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, 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.

Информация об авторах

Нина Анатольевна Кароли, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Канаева Татьяна Владимировна, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Грашкина Мария Владимировна, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Information about the authors

Nina A. Karoli, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Tatyana V. Kanaeva, resident of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Maria V. Grashkina, resident of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Получено / Received: 03.02.2022

Принято к печати / Accepted: 08.02.2022