

# COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем?

Н.А.Кароли , А.В.Апаркина, Е.В.Григорьева, Н.А.Магдеева, Н.М.Никитина, А.П.Ребров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

## Резюме

Антибактериальные препараты (АБП), часто назначаемые пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), иногда — даже в отсутствие показаний, неэффективны для лечения COVID-19. **Целью** работы явились оценка частоты и характера назначения АБП госпитализированным пациентам с подтвержденным COVID-19, а также определение значимости различных биомаркеров для диагностики бактериальной инфекции. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки стационарных карт пациентов ( $n = 190$ ) с подтвержденным COVID-19. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу НКИ. Сформированы 2 группы: 1-я ( $n = 30$ ) — больные COVID-19 и обострением хронических инфекционных заболеваний, у которых выполнялось острое или плановое хирургическое вмешательство; 2-я ( $n = 160$ ) — лица только с проявлениями НКИ. **Результаты.** При поступлении в стационар АБП назначались практически всем больным, кроме 1 пациентки. Наиболее часто назначаемыми АБП были макролиды (63,5 %), респираторные фторхинолоны (49,7 %), цефалоспорины III или IV поколений (57,1 %). АБП назначались в 1-е сутки при поступлении в стационар, терапия продолжалась до момента выписки. Спектр применяемых АБП несколько различался у пациентов обеих групп. Пациентам 2-й группы чаще назначались респираторные фторхинолоны и реже — цефалоспорины III–IV поколения, при этом макролиды использовались в схемах лечения пациентов обеих групп. Отмечено, что курсы респираторных фторхинолонов, получаемые пациентами 2-й группы, были более продолжительными по сравнению с таковыми в 1-й группе ( $p < 0,05$ ), при этом установлена тенденция к более длительной терапии макролидами. У лиц с признаками бактериальной инфекции при поступлении наблюдался более выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, чаще встречалось увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)  $> 20$  мм / ч, уровень прокальцитонина повышался  $\geq 0,5$  нг / мл. **Заключение.** Установлено, что АБП на стационарном этапе назначались подавляющему большинству пациентов в отсутствие четких показаний. Вероятно, АБП в качестве эмпирического лечения при COVID-19 приносят минимальную пользу и связаны с непредвиденными последствиями, в т. ч. побочными эффектами, включая повышение резистентности к АБП. Наиболее информативными маркерами присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ  $> 20$  мм / ч, уровень прокальцитонина  $> 0,5$  нг / мл.

**Ключевые слова.** COVID-19, терапия, антибактериальные препараты, резистентность к антибактериальным препаратам.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Добровольное информированное согласие** не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования. 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; 31 (6): 701–709. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709

# COVID-19 and antibacterial therapy in the inpatient settings: to whom, when, why?

Nina A. Karoli , Alena V. Aparkina, Elena V. Grigoryeva, Nadezhda A. Magdeeva, Natalia M. Nikitina, Andrey P. Rebrov

Federal State Educational Institution of High Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Bolshaya Kazachia 112, Saratov, 410012, Russia

## Abstract

Although antibiotics (ABs) are ineffective against COVID-19, they are often prescribed to patients with the new coronavirus infection. Many of these prescriptions are uncalled for. **The aim** of the work is to assess the frequency of prescribing antibiotics to hospitalized patients with confirmed COVID-19, identify the most commonly prescribed ABs, and determine the significance of various biomarkers for the diagnosis of bacterial infection. **Methods.** A retrospective analysis of 190 inpatient cases with confirmed COVID-19 was carried out. The records of COVID-19 patients who were admitted to the intensive care unit were excluded from the analysis. Two groups were formed: 30 patients (group 1) with COVID-19, emergency or elective surgery, and exacerbation of chronic infectious diseases, and 160 patients (group 2) with manifestations of COVID-19 only. **Results.** ABs were prescribed to 189 patients upon admission to the hospital. The most frequently prescribed ABs included macrolides (63.5%), respiratory fluoroquinolones (49.7%), and third or fourth-generation cephalosporins (57.1%). ABs were administered starting from the first day of admission and until the discharge. The patients in group 2 were more often prescribed respiratory fluoroquinolones and, less often, III – IV generation cephalosporins. Moreover, macrolides were used in the treatment regimens of both groups. Longer administration of respiratory fluoroquinolones to patients in group 2 than patients in group 1 ( $p < 0,05$ ) was noted. Group 2 also tended to receive longer therapy with macrolides. On admission, the patients with signs of bacterial infection had more significant leukocytosis with a neutrophilic shift, a more common increase in ESR of more than 20 mm/h and an increase in the level of procalcitonin  $\geq 0,5$  ng/ml. **Conclusion.** ABs were administered to the overwhelming majority of hospitalized patients in the absence of clear therapeutic indications. The ABs are likely to have a minimal benefit as empirical treatment of COVID-19 and are associated with unintended consequences, including adverse effects and increased antibiotic resistance. According to our data, the most informative

markers of a secondary bacterial infection in patients with COVID-19 are leukocytosis with a neutrophilic shift, an increase in ESR of more than 20 mm/h, and a procalcitonin level of more than 0,5 ng/ml.

**Key words:** COVID-19, therapy, antibiotics, antibiotic resistance.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Voluntary informed consent** was not issued (retrospective study).

For citation: Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P. COVID-19 and antibacterial therapy in the inpatient settings: to whom, when, why? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 701–709 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709

В декабре 2019 г. из китайского города Ухань поступило сообщение о случаях заболевания дыхательных путей, вызванных ранее не идентифицированным микробным агентом. Идентифицированный возбудитель оказался новым штаммом  $\beta$ -коронавируса (SARS-CoV-2), а соответствующее заболевание получило наименование «коронавирусная инфекция 2019 г.» (*COronaVirus Disease-2019* – COVID-19), или «новая короновирусная инфекция» (НКИ) [1, 2]. Чаше отмечается легкое и неосложненное течение, однако наблюдаются случаи тяжелого течения, при которых требуются госпитализация и интенсивная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка и кашель. В тяжелых случаях заболевания требуются кислородная поддержка и интенсивная терапия, могут наблюдаться такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, полиорганная недостаточность [4, 5]. Тяжелое течение ассоциировано с пожилым возрастом, более высоким процентом сопутствующих заболеваний и более высокой смертностью.

Обычно респираторные вирусные инфекции (прежде всего грипп) являются фактором риска развития бактериальных инфекций, при которых увеличиваются тяжесть заболевания и смертность [6]. В то же время имеются данные о том, что сопутствующие бактериальные инфекции не возникают у пациентов, инфицированных MERS-CoV [7] и редко возникают у лиц, инфицированных SARS-CoV-1 [8]. Хотя симптомы, клиническое течение и факторы риска тяжести заболевания, связанного с COVID-19, были проанализированы достаточно быстро [9], данные о бактериальных или грибковых сопутствующих инфекциях при COVID-19 стали появляться значительно позднее.

Показано, что сепсис, пневмония, связанные с проведением искусственной вентиляции легких, могут наблюдаться в качестве осложнения при COVID-19 [10]. Однако данных о бактериальной коинфекции у амбулаторных пациентов с НКИ, а также у госпитализированных больных недостаточно. При этом появились публикации о частом назначении антибактериальных препаратов (АБП) больным COVID-19 как на стационарном, так и амбулаторном этапах. Хотя АБП неэффективны для лечения COVID-19, они назначаются пациентам с подозрением на НКИ или подтвержденным документально заболеванием по целому ряду причин. Это и трудность исключения бактериальной коинфекции при первом

контакте с больным, и возможность развития вторичной бактериальной инфекции в течение болезни. Необходимо отметить также опасения по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции во время пандемии гриппа, а также терминологические проблемы с определением характера поражения легких при НКИ [11]. Данные зарубежных авторов о чрезмерном использовании АБП вызывают опасения в связи с осознанием врачами и специалистами здравоохранения последующего вреда, связанного с ростом бактериальной устойчивости.

Целью работы явилась оценка частоты, характера и обоснованности назначения АБП госпитализированным пациентам с подтвержденным COVID-19.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки стационарных карт пациентов ( $n = 190$ ) с подтвержденным COVID-19, поступивших на лечение в инфекционные отделения стационара. В анализ не включались данные медицинских карт пациентов с НКИ, поступавших в ОРИТ. Пациенты госпитализировались как по поводу НКИ, так и по другим причинам. Проявления только НКИ отмечены у 149 больных, также наблюдались симптомы инсульта ( $n = 5$ ), инфаркта миокарда ( $n = 4$ ), тромбоз сосудов нижних ( $n = 1$ ) и верхних ( $n = 1$ ) конечностей; у остальных больных ( $n = 30$ ) проводились острые или плановые хирургические вмешательства, выявлено обострение хронических инфекционных заболеваний (сальпингоофорит, калькулезный холецистит, пиелонефрит).

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, указывались медиана, верхний и нижний квартили ( $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ )). При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применялся тест Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов (n = 190)**

**Table 1**  
**Clinical characteristics of the patients (n = 190)**

Характеристика	Показатель, Me (Q1; Q3)
Возраст, годы	59,3 (51,0; 69,0)
Число женщин, n (%)	100 (52,6)
Длительность госпитализации, дни	12,0 (9,0; 15,0)
Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>	28,7 (25,9; 32,2)
Длительность симптомов до госпитализации, дни	7,0 (4,0; 10,0)
Частота дыхательных движений в минуту	18 (18,0; 19,0)
Частота сердечных сокращений в минуту	80,0 (76,0; 88,0)
SpO <sub>2</sub> , %	96,0 (95,0; 97,0)
Температура при поступлении, °C	Число больных, %
• < 37,0	24,2
• 37,0–38,0	54,2
• 38,5–39,0	17,4
• > 39	4,2
Сопутствующие заболевания	Число больных, n (%)
Артериальная гипертензия	121 (63,7)
Ожирение, индекс массы тела ≥ 30 кг / м <sup>2</sup>	75 (39,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (13,2)
Инсульт в анамнезе	22 (11,6)
Сахарный диабет 2-го типа	40 (21,1)
Хроническая сердечная недостаточность	47 (24,7)
Фибрилляция предсердий	22 (11,6)
Злокачественные новообразования	20 (10,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (2,2)
Хроническая болезнь почек	11 (5,8)

Примечание: SpO<sub>2</sub> – насыщение кислородом периферических капилляров.

## Результаты

Большинство пациентов были госпитализированы на 7–9-е сутки (8,3 (4,0; 10,0) суток) от начала заболевания. Преобладали пациенты с субфебрильной лихорадкой ( $\leq 38,0$  °C), повышение температуры отсутствовало у 24,2 % больных (см. табл. 1). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнена на догоспитальном этапе или при поступлении 186 (97,9 %) пациентам. Поражение легких I стадии по данным КТ (согласно [12]) выявлено у 102 (54,8 %) больных, II – у 54 (29 %), III – у 12 (6,5 %), IV – у 8 (4,3 %). У 10 (5,4 %) больных исходно характерного поражения легких не выявлено. Признаки дыхательной недостаточности (снижение уровня насыщения кислородом периферических капилляров (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 90$  %) установлены при поступлении у 17 больных, в процессе госпитализации – у 24. На искусственную вентиляцию легких при госпитализации переведены 6 (3,2 %) больных, один из них – в связи с развитием инсульта. Все эти пациенты умерли через 4 (2,75; 21,75) дня после поступления.

При поступлении в стационар АБП назначались практически всем больным. Не проводилась антибак-

териальная терапия (АБТ) лишь 1 пациентке 45 лет с поражением легких I стадии. Как видно из данных, представленных в табл. 2, наиболее часто назначались макролиды, преимущественно азитромицин, затем – респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспорины III или IV поколений. Комбинированные АБП (цефалоспорины III–IV поколения + сульбактам) назначены 81 пациенту. Также следует обратить внимание на частоту назначения карбапенемов (n = 10, из них 2 больных – послеоперационные) и ванкомицина (n = 6). Остальные АБП назначались значительно реже.

Большинство пациентов одновременно и / или последовательно получали > 1 АБП: 2 препарата были назначены 98 (51,9 %) больным, 3 – 41 (21,7 %), 4 – 16 (8,5 %), 5 АБП – 2 пациентам, 6 АБП – 2. В случае применения 1 АБП (n = 30) чаще назначался азитромицин (n = 11), цефалоспорины III (n = 9) и IV (n = 2) поколений, левофлоксацин (n = 6), кларуктам (n = 1) и ванкомицин (n = 1).

Особый интерес представляет продолжительность АБТ в стационаре. Как известно, продолжительность АБТ определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличия осложнений и т. п. При НКИ продолжительность терапии не определена. Как видно из данных табл. 2, АБТ проводилась длительно, препаратами всех групп. Максимальная продолжительность приема макролидов (без учета предшествующей назначению АБП терапии на амбулаторном этапе) составляет 16 дней, респираторных фторхинолонов – 22 дня, цефалоспоринов III поколения – 19 дней, цефалоспоринов IV поколения – 17 дней, карбапенемов – 34 дня. Практически в 100 % случаев АБП назначались в первые сутки поступления больного в стационар и продолжалась до момента выписки.

Необходимо остановиться на показаниях к проведению АБТ в стационаре. Согласно имеющимся рекомендациям, назначение АБП при COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может сопутствовать НКИ. Конечно, при поступлении пациента в стационар не всегда возможно однозначно исключить наличие вторичной бактериальной инфекции. Кроме того, с учетом специфики стационара, госпитализировались пациенты с различной терапевтической и хирургической патологией с подтвержденным COVID-19, поэтому все больные, получавшие АБП в стационаре, были распределены на 2 группы:

- 1-я (n = 30) – пациенты с хирургической патологией, обострением хронических инфекционных заболеваний, при которых могли потребоваться АБП;
- 2-я (n = 160) – лица, у которых при поступлении выявлены только проявления НКИ.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, спектр применяемых АБП у пациентов обеих групп несколько различался. Так, пациентам 2-й группы чаще назначались респираторные фторхинолоны и реже – цефалоспорины III–IV поколения / суль-

**Таблица 2**  
**Частота назначения и длительность применения антибактериальных препаратов различных групп госпитализированным больным COVID-19 (n = 189)**

**Table 2**  
**Frequency of administration and duration of administration of various groups of antibiotics to the hospitalized patients with COVID-19 (n = 189)**

Препарат	Частота назначения, n (%)	Длительность применения, Ме (Q1; Q3)
Макролиды	120 (63,5)	7,0 (5,0; 7,0)
Респираторные фторхинолоны	94 (49,7)	9,0 (6,0; 12,0)
Поколение цефалоспоринов:		
• III	95 (50,3)	10,0 (5,0; 7,0)
• III–IV / сульбактам	81 (42,9)	9,0 (6,0; 10,0)
• IV	13 (6,9)	10,5 (6,0; 13,0)
• II	6 (3,2)	10,0 (9,25; 13,00)
Карбапенемы	10 (5,3)	11,0 (6,5; 16,5)
Ванкомицин	6 (3,2)	5,0 (3,5; 8,25)
Защищенные аминопенициллины	4 (2,1)	6,0 (5,0; 8,5)
Нереспираторные фторхинолоны	3 (1,6)	–
Метронидазол	3 (1,6)	–
Фосфомицин	2 (1,1)	–
Линезолид	1 (0,5)	–

**Таблица 3**  
**Частота назначения и длительность применения антибактериальных препаратов различных групп госпитализированным больным COVID-19 в зависимости от наличия показаний (n = 189)**

**Table 3**  
**The frequency and duration of administration of various groups of antibiotics to the hospitalized patients with COVID-19, depending on the presence or absence of therapeutic indications (n = 189)**

Препарат	Частота назначения, n (%)		Длительность применения, Ме (Q1; Q3)	
	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 159)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 159)
Макролиды	22 (73,3)	97 (61,0)	5,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 7,0)
Респираторные фторхинолоны	8 (26,7)	86 (54,1)**	7,0 (3,5; 8,5)	9,0 (6,5; 12,5)*
Поколение цефалоспоринов:				
III	11 (36,7)	84 (52,8)	10,0 (8,0; 11,0)	10,0 (7,0; 13,0)
III–IV / сульбактам	24 (80)***	57 (35,8)	9,0 (5,0; 11,0)	9,0 (6,0; 10,0)
IV	2 (6,7)	11 (6,9)	–	11,0 (8,0; 13,0)
II	1 (3,3)	5 (3,1)	–	10,0 (9,5; 12,00)
Карбапенемы	2 (6,7)	8 (5,0)	–	11,0 (6,0; 17,0)
Ванкомицин	1 (3,3)	5 (3,1)	–	8,0 (5,0; 10,0)
Защищенные аминопенициллины	1 (3,3)	3 (1,9)	–	–
Нереспираторные фторхинолоны	1 (3,3)	2 (1,3)	–	–
Метронидазол	1 (3,3)	2 (1,3)	–	–
Фосфомицин	0	2 (1,3)	–	–
Линезолид	0	1 (0,6)	–	–

Примечание: достоверность различий между группами: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Note: differences between the groups was significant at: \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ .

бактам. При этом макролиды использовались в схемах лечения подавляющего числа пациентов 1-й группы, несмотря на то, что основным показанием к их назначению являются инфекции респираторного тракта. Это подтверждает, что АБП данной группы назначались именно для лечения НКИ.

По количеству назначенных АБП между пациентами 1-й (2,0 (2,0; 3,25) и 2-й (2,0 (2,0; 3,0)) групп

достоверных отличий не отмечено. По длительности терапии обращают на себя внимание статистически значимое более продолжительное применение респираторных фторхинолонов у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и тенденция к увеличению сроков АБТ макролидами.

Если у пациентов 1-й группы показания к назначению АБП понятны, то причина их назначения боль-



ным 2-й группы неясна. Критериями диагностики бактериальной инфекции в условиях НКИ рассматриваются лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ , появление гнойной мокроты, повышение уровня прокальцитонина  $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$  [12]. Наличие гнойной мокроты не отмечено ни у одного из поступивших больных 2-й группы, лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9 / \text{л}$  выявлен у 22 (13,8 %) больных, но при этом лейкоцитоз сам по себе не является абсолютным признаком бактериальной инфекции. Более точным маркером наличия бактериальной инфекции признается повышение уровня прокальцитонина  $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$  (максимальное значение в процессе госпитализации) у 19 (11,9 %) больных. Клинически бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) зафиксировано в процессе госпитализации только у 1 пациентки. У остальных больных возможный источник бактериальной инфекции не определен. В период госпитализации признаков присоединения бактериальной пневмонии по данным КТ ОГК ни у одного пациента также не наблюдалось.

При сравнении основных параметров у больных обеих групп (табл. 4) выделены пациенты (3-я группа;  $n = 17$ ), у которых при поступлении в стационар выявлены четкие проявления бактериальной инфекции (гангрена, флегмона, холецистит, пиелонефрит, перитонит).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, пациенты различались как раз по тем показателям, которые рассматриваются как наиболее информативные в отношении выявления бактериальной инфекции. Лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9 / \text{л}$  выявлен при поступлении у 58,8 % пациентов 3-й группы и 16,4 % больных 2-й группы (относительный риск (ОР) – 3,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,1–6,1;  $p < 0,001$ ). Повышение уровня прокальцитонина  $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$  при поступлении выявлено у 37,5 % пациентов 3-й группы и 9,7 % больных 2-й группы (ОР – 3,9; 95%-ный ДИ – 1,7–8,7;  $p < 0,01$ ). При госпитализации максимальный уровень прокальцитонина составил  $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$  у 50 % пациентов 3-й группы и 13,5 % больных 2-й группы (ОР – 3,7; 95%-ный ДИ – 1,9–6,4;  $p < 0,01$ ). Повыше-

ние скорости оседания эритроцитов (СОЭ)  $> 20 \text{ мм / ч}$  при поступлении также чаще отмечалось у пациентов 3-й группы (70,6 %), чем у лиц 2-й группы (23,1 %) (ОР – 3,1; 95%-ный ДИ – 2,0–4,6;  $p < 0,001$ ). С-реактивный белок (СРБ) не относится к маркерам, позволяющим с достаточной степенью достоверности выявить бактериальную инфекцию у больных НКИ. При поступлении уровень СРБ был значимо выше у пациентов с клиническими признаками бактериальной инфекции (1-я группа), при госпитализации максимальное значение СРБ статистически не различалось между пациентами обеих групп, хотя и оставалось повышенным у больных 2-й группы.

## Обсуждение

Данные о числе пациентов с COVID-19 с сопутствующими бактериальными инфекциями различаются – от 0 до 100 % (у умерших) [13]. В среднем частота выявляемой бактериальной инфекции не превышает 10 % [14]. По данным систематического обзора и метаанализа ( $n = 3\,834$ ) обнаружено, что у 4 % госпитализированных пациентов с COVID-19 за пределами ОРИТ выявлена сопутствующая бактериальная инфекция [14]. Эта доля в ОРИТ увеличилась до 14 % (по некоторым данным – до 54 %) [13–16]. Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта (59,8 %), реже – мочевыделительной системы (8,7 %) и бактериальные инфекции другой локализации [17].

Выделяются сочетанная ( $< 2$  суток от момента поступления в стационар) и вторичная ( $> 2$  суток с момента поступления в стационар) бактериальная инфекция [18]. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции встречаются редко, примерно в 1,2–3 % случаев [19–22]. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции отмечены у 8,9 % из 190 пациентов, практически у всех больных была хирургическая патология.

В большинстве случаев инфицирование при НКИ является вторичным и происходит более чем через 2 дня после госпитализации в стационар. Риск бактериального инфицирования возрастает при переводе

**Таблица 4**  
**Некоторые лабораторные показатели у больных COVID-19 разных групп; Me (Q1; Q3)**

**Table 4**  
**Selected laboratory parameters in patients with COVID-19 from both groups; Me (Q1; Q3)**

Параметр	3-я группа ( $n = 17$ )	2-я группа ( $n = 160$ )	Достоверность различий, $p$
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	10,8 (7,1; 15,1)	6,4 (4,7; 8,7)	$< 0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9 / \text{л}$	8,9 (4,4; 12,3)	4,3 (3,0; 6,3)	$< 0,01$
СОЭ, мм / ч	30,0 (19,0; 37,0)	13,0 (9,0; 20,0)	$< 0,001$
Уровень СРБ, мг / л:			
• при поступлении	94,3 (48,5; 201,2)	46,2 (20,8; 82,4)	$< 0,01$
• максимальное значение в период госпитализации	94,3 (48,5; 201,2)	57,8 (32,3; 118,8)	NS
Уровень прокальцитонина, нг / мл:			
• при поступлении	0,3 (0,1; 2,7)	0,09 (0,04; 0,2)	$< 0,001$
• максимальное значение в период госпитализации	0,5 (0,2; 3,5)	0,1 (0,05; 0,2)	$< 0,001$

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NS (no statistical differences) – статистических различий не выявлено.

пациента в ОРИТ на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным исследования [15], бактериальная респираторная коинфекция, развившаяся в течение 48 ч после поступления в ОРИТ, отмечена лишь у 8 % больных COVID-19 из 36 получавших ИВЛ, в то время как у 36 % пациентов выявлена респираторная суперинфекция через 48 ч после поступления в ОРИТ. Клинически подтвержденное бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) наблюдалось только у 1 больной. В представленное исследование не входили пациенты, получавшие ИВЛ с момента поступления. В период пребывания в стационаре ИВЛ потребовалась 6 пациентам (одному из них — в связи с развитием инсульта), все они погибли в среднем через 4 (2,75; 21,75) дня от поступления. Более 48 ч ИВЛ получали только 2 больных.

По данным систематических обзоров [14, 18, 22–25], > 70 % больных получали АБТ (преимущественно препараты широкого спектра действия), при этом подбор терапии часто проводился эмпирически. По данным обзора назначения АБП в 15 больницах Шотландии показано, что в 62,4 % случаев лечение АБП начиналось в день поступления [17], аналогичные данные получены авторами настоящей публикации. Чрезмерное назначение АБП, вероятно, связано с ожиданием развития сопутствующей бактериальной инфекции. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время доказательств для широкого эмпирического использования АБП у большинства госпитализированных больных недостаточно, т. к. общая доля бактериальных инфекций при COVID-19 достаточно низка.

У больных НКИ продемонстрирован приоритет применения АБП 3 основных групп:

- макролиды;
- респираторные фторхинолоны;
- цефалоспорины III поколения.

Далеко не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБТ у госпитализированных пациентов с НКИ. Данные различаются в зависимости от регионов исследования и клиник. Так, в Великобритании лидирующие позиции занимает применение амоксициллина или амоксициллина / клавуланата [18], в Нидерландах — цефалоспоринов II и III поколений [19], в Китае — фторхинолонов, затем — карбапенемов и цефалоспоринов [5], в Шотландии — амоксициллина, доксициклина, коамоксиклава пациентам вне ОРИТ и пиперациллин / тазобактам и меропенема — в условиях ОРИТ [17]. По данным представленного исследования комбинированная АБТ применялась у большинства пациентов, по данным зарубежных коллег — значительно реже (3,1–11,2 %) [19].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных НКИ по результатам представленного исследования и других работ [26]. Макролиды часто назначают для лечения заболеваний, вызванных атипичными патогенами. Применение макролидов, в частности азитромицина, при НКИ может быть связано с его предполагаемым противовоспалитель-

ным и иммуномодулирующим действием [27]. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В то же время при приеме азитромицина (как и других макролидов) отмечается ряд серьезных побочных эффектов [28], поэтому соотношение польза / риск должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно с учетом низкой распространенности у них атипичных патогенов [29].

В настоящее время нет единого мнения об эффективности азитромицина в отношении возбудителя COVID-19, а его использование не по основному показанию способствует нарастанию резистентности основных респираторных патогенов.

Возможности идентификации вероятного бактериального возбудителя в условиях большого числа поступающих больных с НКИ существенно ограничены. Поэтому необходимо более четко понимать и определять факторы риска развития бактериальных инфекций у госпитализированных больных НКИ, выявлять маркеры присоединения бактериальной инфекции с целью формирования более четких показаний для проведения АБТ, чем это делается в настоящее время. Все это позволит следовать стратегии рационального использования АБП для улучшения качества и безопасности их применения. К факторам риска следует отнести длительное пребывание больных в стационаре и ОРИТ, потребность в ИВЛ при тяжелом течении COVID-19, наличие хронических бактериальных инфекций (прежде всего респираторного тракта) в анамнезе [12, 14, 24]. Необходимо учесть, что развивающаяся у таких больных бактериальная инфекция аналогична другим нозокомиальным инфекциям, характерным для медицинских учреждений, но не специфична для COVID-19. При подозрении на возможное бактериальное коинфицирование при поступлении больного в стационар логично проведение эмпирической терапии АБП (в первые 24–48 ч), но после получения данных лабораторных исследований АБТ должна быть пересмотрена и незамедлительно прекращена при отсутствии критериев для ее назначения.

Необходимо отметить, что в некоторых руководствах указывается на предпочтительный / менее предпочтительный выбор АБП у пациентов с НКИ [30]. Связано это с вероятными побочными эффектами этих препаратов. Так, по данным шотландского руководства рекомендуется избегать применения коамоксиклава и фторхинолонов из-за *Clostridium difficile* и других побочных эффектов, а кларитромицина — из-за опасности увеличения интервала QT (особенно в случаях невозможности выполнения электрокардиографии). Обращается внимание на то, что пожилые пациенты составляют группу риска по развитию нежелательных эффектов, связанных с применением АБП [31].

В задачи данного исследования не входил анализ результатов микробиологического исследования, поэтому нельзя судить о характере бактериальной коинфекции в группах пациентов. В то же время по данным литературы поднимается еще один важный вопрос —

о низкой результативности микробиологических исследований. Например, в исследованиях, в которых описывался метод диагностики, все сопутствующие *Mycoplasma pneumoniae* инфекции диагностировались серологически посредством выявления иммуноглобулина М. Этот тест неспецифичен – возможно завышение показателей при диагностике инфекции [14]. Посев крови и тесты на антигены в моче редко помогали в диагностике респираторной коинфекции [31]. Так, по данным одного из исследований, в 67 % случаев происхождение выявляемой бактериемии неизвестно [18]. Кроме того, бактерии, выделенные из культур крови, были в основном связаны с загрязнением извне (например, в связи с использованием громоздких средств индивидуальной защиты) [20, 32]. Некоторые исследователи выступают за посев крови только при подозрении, что COVID-19 клинически не является основной проблемой [20], либо на основании аномально повышенных воспалительных биомаркеров, например прокальцитонина [33]. Такой стратегии стали придерживаться специалисты ряда зарубежных клиник при более поздних фазах эпидемии [19]. При поступлении, особенно во время длительного пребывания в ОРИТ, когда пациенты с COVID-19 также подвержены риску внутрибольничных инфекций, микробиологическое тестирование и эмпирическое лечение должны проводиться при наличии симптомов, признаков и параметров воспаления [34].

Подтвердилась значимость указанных в рекомендациях критериев для назначения АБТ – лейкоцитоз (имеет значение и нейтрофильный сдвиг) и повышение уровня прокальцитонина. Повышение СОЭ не рассматривается как критерий наличия бактериальной инфекции у больных COVID-19, хотя СОЭ > 20 мм / ч чаще встречается у пациентов с вероятной бактериальной инфекцией.

Наиболее перспективным с точки зрения диагностики бактериальной инфекции у больных НКИ признается определение уровня прокальцитонина [12, 32, 35]. Показано, что АБТ под контролем уровня прокальцитонина дает хорошие результаты в отношении пациентов с острым респираторным заболеванием, обострением хронической обструктивной болезни легких и сепсисом [36]. Однако неясно, добавляют ли они преимуществ сверх того, что предлагается в рекомендациях по тестам, помогающим различать вирусную и бактериальную пневмонию для принятия решений об АБТ. Наиболее подходящий порог для прокальцитонина также не определен [37]. Указывается, что уровень прокальцитонина > 0,5 нг / мл может использоваться для подтверждения бактериальной инфекции, в то время как уровень < 0,25 нг / мл не ассоциирован с бактериальной инфекцией [12, 35]. Данные исследования [38] свидетельствуют о том, что при применении в качестве ориентира уровня прокальцитонина у пациентов с COVID-19 для деэскалации АБП длительность их использования снижается на 2 дня.

Результаты исследования [39] свидетельствуют о том, что показатель уровня лейкоцитов > 8,2 × 10<sup>6</sup> клеток / мл позволяет исключить бактериальную инфекцию у 46 % больных COVID-19.

В отношении СРБ существуют рекомендации о том, что его высокий уровень у больных НКИ не свидетельствует о наличии бактериальной инфекции, в то же время низкий уровень характеризует низкую вероятность бактериальной коинфекции [30, 37].

## Заключение

В настоящее время доказательств для широкого эмпирического использования АБП у госпитализированных больных COVID-19 недостаточно, т. к. общая доля бактериальных инфекций у них достаточно низкая. АБП, вероятно, приносят минимальную пользу в качестве эмпирического лечения при COVID-19 и связаны с непредвиденными последствиями, в т. ч. побочными эффектами, включая повышение резистентности к АБП. При этом у больных НКИ требуются дифференцированный подход и назначение АБП только в условиях доказанной бактериальной коинфекции. Наиболее информативными маркерами присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ > 20 мм / ч и уровень прокальцитонина > 0,5 нг / мл.

## Литература / References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. Wang Z., Yang B., Li Q. et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. 2020; 71 (15): 769–777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272.
3. Cevik M., Bamford C.G.G., Ho A. COVID-19 pandemic – a focused review for clinicians. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 842–847. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.023.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> [Accessed: August 18, 2021].
5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2013; 7 (Suppl. 2): 105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
7. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2013; 13 (9): 752–761. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
8. Zahariadis G., Gooley T.A., Ryall P. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can. Resp. J.* 2006; 13 (1): 17–22. DOI: 10.1155/2006/862797.
9. Zhang J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (6): 767–772. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
10. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
11. Информационное письмо МАСРМ: COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. 2020. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/>



- view/394?locale=ru\_RU [Дата обращения: 18.08.21]. / Information letter MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. 2020]. Available at: [https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/394?locale=ru\\_RU](https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/394?locale=ru_RU) [Accessed: August 18, 2021] (in Russian).
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP\\_COVID-19.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf) [Дата обращения: 18.08.2021]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (May 05, 2021)]. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP\\_COVID-19.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf) [Accessed: August 18, 2021] (in Russian).
13. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus disease 19, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (10): 2736–2743. DOI: 10.1093/cid/ciaa524.
14. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
15. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P. et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81 (3): e55–57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056.
16. Dhesi Z., Enne V.I., Brealey D. et al. Organisms causing secondary pneumonia in COVID-19 patients in 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20131573v1.full.pdf> [Accessed: August 18, 2021].
17. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L. et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J. Infect.* 2020; 81 (6): 952–960. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
18. Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021; 2 (8): e354–365. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
19. Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect. Dis. (Lond.)* 2021; 53 (2): 102–110. DOI: 10.1080/23744235.2020.1839672.
20. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
21. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
22. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (10): e533–541. DOI: 10.1093/cid/ciaa1239.
23. Rawson T.M., Moore L.P., Zhu N. 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.
24. Langford B.J., So M., Raybardhan S. 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.
25. Langford B.J., So M., Raybardhan S. 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.
26. Rothe K., Feihl S., Schneider J. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
27. Al-Kuraishy H.M., Al-Naimi M.S., Lungnier C.M., Al-Gareeb A.I. Macrolides and COVID-19: an optimum premise. *Biomed. Biotechnol. Res. J.* 2020; 4 (3): 189–192. DOI: 10.4103/bbrj.bbrj\_103\_20.
28. Mason J.W. Antimicrobials and QT prolongation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (5): 1272–1274. DOI: 10.1093/jac/dkw591.
29. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
30. Seaton R.A., Cooper L., Gibbons C.L. et al. Antibiotic prescribing for respiratory tract infection in patients with suspected and proven COVID-19: results from an antibiotic point prevalence survey in Scottish hospitals. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (2): dlab078. DOI: 10.1093/jacamr/dlab078.
31. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
32. Rothe K., Feihl S., Schneider J. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
33. Hu R., Han C., Pei S. et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (2): 106051. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
34. Van Berkel M., Kox M., Frenzel T. et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 600. DOI: 10.1186/s13054-020-03291-w.
35. Williams E.J., Mair L., de Silva T.I. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* 2021; 110: 103–107. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.01.006.
36. Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M. et al. Procalcitonin (PCT) – guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57 (9): 1308–1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics> [Accessed: August 18, 2021].
38. Heesom L., Rehnberg L., Nasim-Mohi M. et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 22: 782–784. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.017.
39. Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331. DOI: 10.1093/jac/dkaa563.

Поступила: 06.09.21

Принята к печати: 13.10.21

Received: September 06, 2021

Accepted for publication: October 13, 2021

#### Информация об авторах / Author Information

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845)

249-14-37; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Nina A. Karoli, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of



Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

**Апаркина Алена Васильевна** — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: alena437539@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>)

**Alena V. Aparkina**, Candidate of Medicine, Assistant of Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: alena437539@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>)

**Григорьева Елена Вячеславовна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: lek133@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>)

**Elena V. Grigoryeva**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: lek133@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>)

**Магдеева Надежда Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845)

249-14-37; e-mail: Magnad4@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>)

**Nadezhda A. Magdeeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: Magnad4@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>)

**Никитина Наталья Михайловна** — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: nikina0219@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>)

**Natalia M. Nikitina**, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: nikina0219@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>)

**Ребров Андрей Петрович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>)

**Andrey P. Rebrov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>)

#### Участие авторов

**Кароли Н.А.** — концепция и дизайн исследования, обработка материала и написание текста

**Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М.** — сбор материала

**Ребров А.П.** — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Karoli N.A.** — research concept and design, material processing, and composing the text

**Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M.** — collection of the material

**Rebrov A.P.** — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.