

# Назначение антибактериальной терапии при телемедицинских консультациях «пациент-врач»

## **А.В. Владзимирский**

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва

**Ответственный за контакт с редакцией:** Владзимирский Антон Вячеславович,  
a.vladzimirsky@npcmr.ru

## **Резюме**

По международным литературным данным частота назначений медикаментозной терапии при телемедицинских консультациях «пациент-врач» составляет 11-94%. При этом до 50% телеконсультаций могут сопровождаться критичными отклонениями от клинических рекомендаций, чреватými угрозами для жизни и здоровья пациентов. Наиболее часто пациентам рекомендуются антибактериальные средства; уровень их некорректного назначения составляет 12-38%. Требуется внедрение внешней и внутренней систем контроля качества телемедицинских сервисов. Необходима научная разработка методологии применения телемедицины «пациент-врач» и включение ее в клинических рекомендации.

**Ключевые слова:** телемедицина, острые респираторные вирусные заболевания, антибиотик, электронный рецепт.

**Для цитирования:** Владзимирский А.В. Назначение антибактериальной терапии при телемедицинских консультациях «пациент-врач». Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2020; (1):45-50

### **Antibacterial therapy prescribing during direct-to-consumer telemedicine consultations**

**A.V. Vladzimirsky**

Research and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Department of Health Care of Moscow

**Contacts:** Vladzimirskiy Anton Vyacheslavovich, a.vladzimirsky@npcmr.ru

### **Summary**

Medication prescribing appears at 11-94% of direct-to-consumer telemedicine consultations. Up to 50% of teleconsultations may be accompanied by critical deviations from clinical guidelines, fraught with threats to the life and health of patients. Antibacterial therapy are recommended most often, but the level of incorrect prescribing reaches 12-38%. Implementation of external and internal quality control systems for telemedicine services is required. More researches should be done to include direct-to-consumer telemedicine consultations into clinical guidelines.

**Key words:** telemedicine, acute respiratory viral diseases, antibiotic, e-prescription.

**For citation:** Vladzimirskiy A.V. Antibacterial therapy prescribing during direct-to-consumer telemedicine consultations. Journal of Telemedicine and E-Health 2020; (1):45-50

Во всем мире отмечается неуклонный рост спроса на телемедицинские консультации в формате «пациент-врач». Некоторое время особой популярностью такие услуги пользовались у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями, так как они позволяли получить нужный рецепт на регулярно принимаемые медикаментозные препараты. При этом отпадала необходимость в личном визите к врачу (еще и на фоне того, что стоимость дистанционной консультации ниже очной). По мере стремительной глобальной цифровизации всех сфер жизни все больший удельный вес стали составлять первичные обращения за врачебной консультацией через интернет. С одной стороны, такой рост связан с желаниями потребителей получать услуги «здесь и сейчас», а с другой – он обусловлен проблемами национальных систем здравоохранения. Из-за подобных дефектов сроки ожидания очных визитов, например, к дерматологам могут исчисляться месяцами. Поэтому в ряде стран особым спросом пользуются дистанционные обращения к врачам-специалистам. В таком случае телемедицина сокращает время ожидания специализированной помощи. Более того, при прямом (хоть и дистанционном) обращении к специалисту отпадает необходимость первичного обращения к врачу общей практики; следовательно, сокращаются и затраты пациентов [1-5].

По обобщенным международным данным типичный пациент, обращающийся за телемедицинской консультацией «пациент-врач» – женщина в возрасте 30-40 лет, жительница крупного города [1-2].

Основные причины обращений за телеконсультациями [2,6]:

1) у взрослых:

- острые респираторные заболевания (ОРЗ), как вирусные, так и инфекционные, в том числе, синусит, назофарингит, отит среднего уха; сюда же относят бронхит/бронхиолит, грипп;

- кожные высыпания (акне, герпес, экзема, уртикария и т.д.);

- заболевания нижних мочевыводящих;

2) у детей:

- кожные высыпания (акне, герпес, экзема, уртикария и т.д.);

- острые респираторные заболевания (ОРЗ);

- лихорадка;

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время возникла новая форма применения телемедицинских технологий – первичная телеконсультация «пациент-врач» – которая потребовала научной разработки методологии, правил обеспечения безопасности, подходов к контролю качества. В глобальной перспективе безопасность и безвредность телеконсультаций «пациент-врач» обеспечивается системой показаний и противопоказаний, алгоритмами действий консультантов (которые основаны на клинических рекомендациях и протоколах), четкими правилами направлений пациентов на очный прием, включая вызов скорой медицинской помощи.

Телемедицинская консультация «пациент-врач» имеет несколько критичных ограничений [6-7]:

- недостаток информации (доступ к медицинским документам отсутствует или резко ограничен),

- недостаток коммуникаций (чаще всего происходит первичный и единственный контакт, нет привычных длительных коммуникаций пациента и лечащего врача)

- недостаток клинического влияния (консультант не может контролировать состояние пациента и управлять процессом лечения на протяжении времени).

В ряде стран, согласно законодательству телеконсультации «пациент-врач» могут проводиться только в ситуациях, для которых профессиональными врачебными сообществами установлена идентичность телемедицинской и очной форм взаимодействия. Сообщества и ассоциации опираются при этом на результаты научных исследований. Подавляющее большинство провайдеров руководствуются списками показаний, при которых допустимо и возможно проведение телеконсультаций «пациент-врач». Под термином «состояния» понимаются жалобы, отдельные симптомы или синдромы (по обобщенным данным их около 60).

Проблема обеспечения качества и безопасности первичных телемедицинских консультаций очень серьезна. Строгость законодательства в этой сфере типична для большинства стран мира. Финансовая успешность телемедицинских услуг «пациент-врач» связана с грамотным бизнес-планированием и работой с понятной целе-

вой аудиторией, а вовсе не с юридической вседозволенностью. Тем не менее, есть однозначные свидетельства наличия проблем с качеством и безопасностью.

В США проведен аудит деятельности 40 неправительственных программ теледерматологии. В результате выявлен значимый уровень диагностических ошибок, вызванных некачественным сбором анамнеза, «поверхностной» коммуникацией с пациентами и, как следствие, потерями ценной информации [8].

В России проведен анализ работы телемедицинских сервисов с использованием методологии симулированных пациентов. В 100% случаев был выявлен некорректный, неполный сбор анамнеза. Из-за этого были допущены ошибки – целевая диагностическая концепция достигнута только в 25% случаев, а целевые назначения сделаны только в половине ситуаций. На этом фоне в 62,5% телеконсультаций «пациент-врач» были назначены медикаментозные препараты. Установлено, что многие сервисы вовсе не практиковали систему показаний/противопоказаний [9].

Увы, ее наличие тоже не гарантирует отсутствие ошибок. Были проанализированы обращения за телеконсультациями «пациент-врач» 8112 лиц с жалобами на «грипп». Установлено, что данный диагноз был установлен только у 38% из них [10].

Взрывной рост популярности и востребованности телемедицинских консультаций «пациент-врач» во всем мире произошел в последние месяцы на фоне пандемии COVID-19. Массовое использование таких услуг требует системных шагов по контролю и обеспечению качества. Долгожданный приток клиентов не должен привести к нарастанию потока врачебных ошибок, негативных и летальных исходов. Требуется планомерные действия, научные исследования для формирования качественных и безопасных методов проведения первичных телемедицинских консультаций «пациент-врач».

В этой связи особенно актуальна проблематива допустимости медикаментозных назначений. С одной стороны, как мы показали ранее, без работающей системы показаний/противопоказаний говорить о назначении лечения вообще нельзя [9]. Но если методический вопрос отбора случаев для телеконсультаций решен, то что будет дальше?

Мы провели анализ литературных источников, чтобы системно изучить проблему частоты и корректности назначений медикаментозной терапии при телемедицинских консультациях «пациент-врач».

В подавляющем большинстве публикаций изучались вопросы назначения лекарственных средств при респираторных заболеваниях. Единичный характер носят работы о дерматологии и урологии.

В масштабном сравнении телемедицинской и очной форм консультирования доказано, что пациенты в большинстве случаев не рассматривают телемедицинскую консультацию как первый шаг для очного приема [11]. Получение по итогам телеконсультации рецепта (в том числе на антибактериальные средства) всегда статистически достоверно ассоциируется с большей удовлетворенностью услугой и более высокой рейтинговой оценкой сервиса [12-15]. И тут врач, практикующий дистанционные консультации, сталкивается еще с одним вызовом этического характера. Доктор не может и не должен идти на поводу у пациента. Недопустимо и порочно стремиться к повышению своего рейтинга за счет необоснованных, истребованных, а значит бесполезных или опасных назначений. Независимо от формы работы с пациентом врач должен оставаться профессионалом, действующим в рамках клинических рекомендаций, принципов этики и деонтологии. В глобальной перспективе именно приверженность к клиническим рекомендациям является одна из основных проблем телемедицины «пациент-врач», сдерживающим фактором ее развития.

Как было показано выше, глобально ОРЗ являются ведущей причиной обращений за телеконсультациями «пациент-врач». В таких ситуациях частота назначений пероральных препаратов следующая: антибиотики – 29-77% случаев, противовирусные средства – 40-81%, иные препараты – 11-18%; без медикаментозных назначений может пройти до 30% телеконсультаций [10,14,16-18].

Проведено сравнительное изучение результатов консультаций взрослых пациентов (18-64 года) с острыми респираторными заболеваниями; из них – почти 40 тысяч телемедицинских консультаций, 109 тысяч приемов врачами общей практики и свыше 212 тысяч осмотров в отделениях ►

экстренной помощи. Не выявлено статистически значимых отличий в частоте назначения антибактериальной терапии (в том числе, препаратов широкого спектра действия), а также – в степени приверженности клиническим рекомендациям [20]. Авторы достаточно убедительно показали эквивалентность телемедицинской и очной форм взаимодействия пациентов и врачей при острых респираторных инфекциях.

В сфере педиатрии ситуация не столь однозначна. В результате телемедицинских консультаций «пациент-врач» детей при ОРЗ пероральные антибиотики назначаются в 55% случаев, противовирусные препараты – в 7%, иные фармакологические средства – в 11%; более 26% консультаций завершаются без лекарственных назначений. Наиболее высок уровень назначений антибиотиков при синусите, отите среднего уха. В то время, как при гриппе и ОРЗ вероятность назначений антибактериальной терапии ниже; впрочем, противовирусные препараты были назначены в 81% случаев [13].

На ограниченных выборках детей разного возраста показано, что при телемедицинских консультациях «пациент-врач» антибиотики назначают реже, чем при очном осмотре (в 3-27% случаев) [11, 20]. Впрочем, корректность таких назначений, в контексте клинических рекомендаций, авторами не изучалась.

В более масштабных (десятки тысяч) по числу включенных пациентов авторы сравнивают телеконсультации и два варианта очных приемов: в отделении экстренной помощи и врачом общей практики. При дистанционном взаимодействии выявлен более высокий уровень назначений антибиотиков (52% против 31-42% при очных осмотрах), степень приверженности клиническим протоколам оказалась ниже (59% против 67-78%). Наихудшая ситуация зафиксирована для клинических случаев стрептококкового фарингита, бронхолита. Для случаев с бронхитом достоверных различий между группами наблюдения не было. А при ОРЗ очно врачи назначали антибиотики чаще (66-80% против 54% при телеконсультациях) [6].

Если вернуться к взрослому населению, то по международным литературным данным соответствие назначений антибактериальной терапии клиническим рекомендациям встречается в 62-88% телемедицинских консультаций «пациент-

врач» [6, 10, 17, 18]. При этом под соответствием понимается как рациональное назначение при наличии показаний, так и не назначение при отсутствии таковых. Достаточно легко вычислить, что частота некорректных назначений антибиотиков может колебаться от 12 до 38%, что совершенно неприемлемо. Вместе с тем, относительно отличий в удельном весе дефектов при дистанционной и очной формах консультирования мнения авторов разделены 50 на 50; то есть достоверных доказательств пока что нет.

Проанализированы результаты 20600 телемедицинских консультаций пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. В 94% из них были назначены антибиотики, соответствие действий консультантов клиническим рекомендациям отмечены в большинстве случаев. Вместе с тем авторы выявили интересный факт: в группе пациентов высокого риска (лица старше 65 лет, страдающие пиелонефритом) соответствие клиническим рекомендациям было наихудшим, антибиотики назначались в 69% случаев. Эмпирическое назначение антибактериальной терапии было крайне рискованным из-за сопутствующих заболеваний, отсутствия достоверной информации о постоянно принимаемых препаратах (отсюда – риска взаимодействия и противопоказания к назначению тех или иных антибиотиков). Добавим, что к группе риска были отнесены 6% всех проконсультированных лиц. Сдерживающим фактором для назначений было и требование клинических рекомендаций – обязательный бактериальный посев флоры перед назначением антибиотиков в данной группе пациентов [15]. Как видим, большинство консультантов его проигнорировали, поставив под угрозу жизни и здоровье своих дистанционных пациентов. В результате авторы фактически вводят новое противопоказание: при телемедицинских консультациях «пациент-врач» недопустимо эмпирическое назначение антибактериальной терапии у лиц старше 65 лет с инфекциями мочевыводящих путей. Наглядное формирование методологии!

Типичная ошибка, допускаемая при телемедицинских консультациях, это первоочередное назначение препаратов второй или даже третьей линии. Это прямое следствие критичных ограничений телеконсультаций «пациент-врач», о которых мы говорили выше. В условиях ограниченного доступа к информации о пациенте врач

делает назначение эмпирически, при этом перестраховывается и назначает (чаще всего неоправданно) более мощный препарат. Отсутствие очного взаимодействия делает невозможным лабораторную верификацию – бактериальный посев или экспресс-тест. Подобная ситуация встречается в 12-99% случаев телеконсультаций «пациент-врач» [7, 15, 16, 19]. Такая практика чревата рисками – отсутствие резервных антибиотиков, финансовые затраты, неучтенные факторы (сопутствующие заболевания, прием иных медикаментов и т.д.). Уже не говоря о том, что в эпоху стремительной эволюции резистентности микроорганизмов эмпирическое назначение антибиотиков само по себе является злом. И тут мы снова возвращаемся к методологии. Если врач в процессе телеконсультации осознает недостаток информации или обязательность очных процедур для следования клиническим рекомендациям, то он обязан направить пациента на очный прием, а не назначать медикаменты с «перестраховкой». Такая же позиция зафиксирована и в научных публикациях [6, 13].

Еще одним критерием качества назначений можно считать назначение системных кортикостероидов при острых респираторных заболеваниях. В соответствии с большинством принятых в мире рекомендаций и протоколов применение этой группы препаратов при ОРЗ недопустимо из-за выраженного преобладания рисков побочных реакций над лечебным эффектом.

Наглядный пример значимости этого критерия. Проанализированы 85972 назначения при ОРЗ, сделанные за 2 года 465 врачами одной из крупнейших телемедицинских платформ США. Чаще всего дистанционно консультировали пациентов с такими диагнозами: синусит/отит – 53%, ОРЗ – 23%, фарингит – 14%, бронхит – 8%. В целом антибиотики были назначены 64% пациентов. Системные кортикостероиды назначены в 11% случаев; из них у 65% пациентов применена монотерапия, у 34% – кортикостероид сочетался с антибактериальным препаратом [12]. Еще более неприемлемая ситуация зафиксирована в педиатрии при телемедицинских консультациях по поводу ОРЗ: из числа детей, которым была назначена антибактериальная терапия, дополнительно получили пероральные системные стероидные средства 47% (речь идет почти о 6 тысячах пациентов) [13].

И здесь снова видна методическая проблема – отсутствие внутренней системы контроля качества и мониторинга соответствия назначений клиническим рекомендациям. Так как было установлено, что подавляющее большинство врачей не назначают кортикостероиды или делают это крайне редко. Зато четко определенная группа консультантов рекомендует эти препараты в 80% случаев. Установлен и еще один негативный факт (о котором мы уже упоминали выше) [12].

Таким образом, проблема допустимости и качества назначений медикаментозной терапии при телемедицинских консультациях «пациент-врач» далека от решения.

По международным литературным данным уровень некорректного назначения антибиотиков может колебаться в пределах 12-38%. До 50% телеконсультаций могут сопровождаться критичными отклонениями от клинических рекомендаций. Научное формирование системы показаний и противопоказаний еще только началось.

## ■ ВЫВОД

Таким образом, для дальнейшего успешного развития телемедицинских услуг «пациент-врач» необходимо:

- повышать приверженность консультантов клиническим рекомендациям,
- внедрить систему внутреннего и внешнего контроля качества телемедицинских консультаций,
- вести научно-методическую разработку методологии и клинических протоколов по проведению телемедицинских консультаций «пациент-врач».

Основным условием для внесения в действующее законодательство положений, допускающих в результате телемедицинской консультации формулировку предварительного диагноза и назначение безрецептурных медикаментозных препаратов, должна стать допустимость таких действий только для нозологий, в клинические рекомендации по ведению которых внесены научно обоснованные положения о применимости телемедицинских технологий для их диагностики и лечения. ▀

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владзимирский А.В. Первичная телемедицинская консультация «пациент-врач»: первая систематизация методологии. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2017;2:109-120. [Vladzimirsky A.V. Patient Initiated Direct-to-Consumer Telemedicine Consultations: First Step For a Methodology Systematization. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoogo zdavoohraneniya=Journal of Telemedicine and E-Health*. 2017;2:109-120. (In Russian)].
2. Владзимирский А.В. Эффективность телемедицинских консультаций «пациент-врач»: status praesens. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018;3:64-70. [Vladzimirsky A.V. Efficiency of direct-to-patient telemedicine consultations: status praesens. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoogo zdavoohraneniya=Journal of Telemedicine and E-Health*. 2018;3:64-70. (In Russian)].
3. Зингерман Б.В., Шкловский-Корди Н.Е., Воробьев А.И. О телемедицине «пациент-врач». *Врач и информационные технологии*. 2017;1:61-79. [Zingerman B.V., Shklovskij-Kordi N.E., Vorob'ev A.I. About telemedicine «Patient to Doctor». *Vrach i informacionnye tekhnologii=Doctor and information technology*. 2017;1:61-79. (In Russian)].
4. Hariton E, Tracy EE. Telemedicine Companies Providing Prescription-Only Medications: Pros, Cons, and Proposed Guidelines. *Obstet Gynecol* 2019 Nov;134(5):941-945. doi: 10.1097/AOG.0000000000003529.
5. Jain T, Lu RJ, Mehrotra A. Prescriptions on Demand: The Growth of Direct-to-Consumer Telemedicine Companies. *JAMA* 2019 Jul 26. doi: 10.1001/jama.2019.9889.
6. Ray KN, Shi Z, Gidengil CA, Poon SJ, Uscher-Pines L, Mehrotra A. Antibiotic Prescribing During Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine Visits. *Pediatrics* 2019 May;143(5). pii: e20182491. doi: 10.1542/peds.2018-2491.
7. Ray KN, Shi Z, Poon SJ, Uscher-Pines L, Mehrotra A. Use of Commercial Direct-to-Consumer Telemedicine by Children. *Acad Pediatr* 2019 Aug;19(6):665-669. doi: 10.1016/j.acap.2018.11.016.
8. Yim KM, Florek AG, Oh DH, McKay K, Armstrong AW. Tele dermatology in the United States: An Update in a Dynamic Era. *Telemed J E Health* 2018 Sep;24(9):691-697. doi: 10.1089/tmj.2017.0253.
9. Морозов С. П., Владзимирский А. В., Сименюра С. С. Качество первичных телемедицинских консультаций «пациент-врач» (по результатам тестирования телемедицинских сервисов). *Врач и информационные технологии*. 2020;1: 51-62. [Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., Simenyura S. S. The quality of primary direct-to-consumer telemedicine consultations (by results of testing telemedicine services). *Vrach i informacionnye tekhnologii=Doctor and information technology*. 2020;1: 51-62. (In Russian)].
10. Rothberg MB, Martinez KA. Influenza Management via Direct to Consumer Telemedicine: an Observational Study. *J Gen Intern Med* 2020 Jan 9. doi: 10.1007/s11606-020-05640-5.
11. Gordon A.S., Adamson W.C., DeVries A.R. Virtual Visits for Acute, Nonurgent Care: A Claims Analysis of Episode-Level Utilization. *J Med Internet Res* 2017 Feb 17; 19(2): e35. doi: 10.2196/jmir.6783.
12. Dvorin EL, Rothberg MB, Rood MN, Martinez KA. Corticosteroid use for acute respiratory tract infections in direct to consumer telemedicine. *Am J Med* 2020 Mar 5. pii: S0002-9343(20)30161-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.02.014.
13. Foster CB, Martinez KA, Sabella C, Weaver GP, Rothberg MB. Patient Satisfaction and Antibiotic Prescribing for Respiratory Infections by Telemedicine. *Pediatrics* 2019 Sep;144(3). pii: e20190844. doi: 10.1542/peds.2019-0844.
14. Martinez KA, Rood M, Jhangiani N, Kou L, Boissy A, Rothberg MB. Association Between Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections and Patient Satisfaction in Direct-to-Consumer Telemedicine. *JAMA Intern Med* 2018 Nov 1;178(11):1558-1560. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4318.
15. Rastogi R, Martinez KA, Gupta N, Rood M, Rothberg MB. Management of Urinary Tract Infections in Direct to Consumer Telemedicine. *J Gen Intern Med* 2020 Mar;35(3):643-648. doi: 10.1007/s11606-019-05415-7.
16. Davis CB, Marzec LN, Blea Z, Godfrey D, Bickley D, Michael SS, Reno E, Bookman K, Lemery JJ. Antibiotic Prescribing Patterns for Sinusitis Within a Direct-to-Consumer Virtual Urgent Care. *Telemed J E Health* 2019 Jun;25(6):519-522. doi: 10.1089/tmj.2018.0100.
17. Halpren-Ruder D, Chang AM, Hollander JE, Shah A. Quality Assurance in Telehealth: Adherence to Evidence-Based Indicators. *Telemed J E Health* 2019 Jul;25(7):599-603. doi: 10.1089/tmj.2018.0149.
18. Yao P, Clark S, Gogia K, Hafeez B, Hsu H, Greenwald P. Antibiotic Prescribing Practices: Is There a Difference Between Patients Seen by Telemedicine Versus Those Seen In-Person? *Telemed J E Health* 2020 Jan;26(1):107-109. doi: 10.1089/tmj.2018.0250.
19. Shi Z, Mehrotra A, Gidengil CA, Poon SJ, Uscher-Pines L, Ray KN. Quality Of Care For Acute Respiratory Infections During Direct-To-Consumer Telemedicine Visits For Adults. *Health Aff (Millwood)*. 2018 Dec;37(12):2014-2023. doi: 10.1377/hlthaff.2018.05091.
20. Hersh AL, Stenehjem E, Daines W. RE: Antibiotic Prescribing During Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine Visits. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2). pii: e20191786B. doi: 10.1542/peds.2019-1786B.

**Сведения об авторах:**

Владзимирский А.В. – д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы», 125124, ул. Расковой, д. 16/26 стр.1 Москва, Россия, a.vladzimirsky@npcmr.ru, AuthorID: 820681

Vladzimirsky A.V. – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, GBUZ «Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health», 125124, ul. Raskovoi, 16/26 bld. 1 Moscow, Russia, a.vladzimirsky@npcmr.ru, ORCID 0000-0002-2990-7736

**Вклад автора:**

Владзимирский А.В. – дизайн исследования, обзор литературы, написание статьи, 100%

**Author Contribution:**

Vladzimirsky A.V. – research design, literature review, article writing, 100%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 01.03.20

**Received:** 01.03.20

**Принята к публикации:** 09.03.20

**Accepted for publication:** 09.03.20