

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.24-002+616.154: 577.175.446+612.127.2]-074

DOI: 10.17816/pmj40265-77

АССОЦИИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОГО ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ПОКАЗАТЕЛЕЙ САТУРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С.С. Байрамова¹, О.В. Цыганкова^{1,2*}, К.Ю. Николаев¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск,

²Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

ASSOCIATIONS BETWEEN INDICATORS OF NEW SEMI-QUANTITATIVE EXPRESS-TEST FOR PROCALCITONIN AND INDICATORS OF SATURATION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

S.S. Bairamova¹, O.V. Tsygankova^{1,2*}, K.Yu. Nikolaev¹

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk,

²Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

© Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., 2023

тел. + 7 983 323 95 81

e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

[Байрамова С.С. – младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, ORCID: 0000-0002-4488-2493;

Цыганкова О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0207-7063; Николаев К.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

© Bairamova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., 2023

tel. + 7 983 323 95 81

e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

[Bairamova S.S. – junior researcher, Laboratory of Emergency Therapy, ORCID: 0000-0002-4488-2493; Tsygankova O.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, senior researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Researches of Therapeutic Diseases, ORCID: 0000-0003-0207-7063; Nikolaev K.Yu. – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

Цель. Оценить ассоциации показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и уровней сатурации у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией.

В связи с высокими темпами роста заболеваемости тяжелой внебольничной пневмонией, влекущей инвалидизацию трудоспособного населения и уносящей тысячи жизней, возникает потребность в ранней верификации степени тяжести и своевременном начале лечения. Традиционные клинические, рентгенологические, лабораторные и бактериологические критерии воспалительных реакций (лихорадка, нарастание легочной инфильтрации, лейкоцитоз, выявление в мокроте или гемокультурах потенциальных возбудителей) не являются специфичными для пневмонии. Сходные клинико-рентгенологические проявления могут также отмечаться при других патологических состояниях, например, при ателектазе, инфаркте легкого, застойной сердечной недостаточности, а также остром респираторном дистресс-синдроме.

В связи с этим изучение новых диагностических маркеров внебольничной пневмонии является актуальным направлением в современной терапевтической диагностике. Являясь быстрым и высокочувствительным методом, экспресс-тест на прокальцитонин способен стать ценным прогностическим маркером тяжелого течения внебольничной пневмонии. Интерес вызывает связь прокальцитонина с показателем, ассоциированным с дыхательной недостаточностью – уровнем сатурации.

Материалы и методы. В одномоментном сравнительном исследовании участвовало 123 пациента, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония». В первые сутки с момента поступления всем пациентам проведено общеклиническое обследование, обзорная рентгенография органов грудной клетки, а также при помощи полуколичественного экспресс-теста определен уровень прокальцитонина плазмы и уровень сатурации. Пациенты были разделены на две группы: с сатурацией $< 94\%$ ($n = 43$) и $\geq 94\%$ ($n = 80$). Группа пациентов с меньшими показателями сатурации состояла из 23 (53,5 %) женщин и 20 (46,5 %) мужчин. Группа пациентов с показателями сатурации $\geq 94\%$ состояла из 42 (52,5 %) женщин и 38 (47,5 %) мужчин. Средний возраст включенных составил $56,7 \pm 19,1$ и $45,6 \pm 20,7$ г. ($M \pm SD$) соответственно, $p = 0,005$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты. У больных с низкими значениями сатурации ($< 94\%$) отмечались более высокие показатели ЧСС ($p = 0,001$) и ЧДД ($p = 0,001$), а уровни эритроцитов ($p = 0,001$), гемоглобина ($p = 0,003$) и альбумина ($p = 0,001$) были существенно ниже, чем у пациентов с более высокими показателями сатурации $\geq 94\%$. Для больных с признаками дыхательной недостаточности и показателями сатурации $< 94\%$ характерным оказалось более выраженное повышение уровня экспресс-теста на прокальцитонин ($p = 0,001$). По данным регрессионного анализа показатели экспресс-теста на прокальцитонин ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, а ЧСС на 11 % повышают риск низкой сатурации у больных с внебольничной пневмонией.

Выводы. Низкие значения сатурации крови кислородом ($< 94\%$) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией прямо ассоциированы с высокими значениями нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин (более 2 нг/мл), что может быть использовано для индивидуальной стратификации риска.

Ключевые слова. Прокальцитонин, прокальцитонин экспресс-тест, внебольничная пневмония, сатурация, дыхательная недостаточность.

Objective. To evaluate the associations between the indicators of a new semi-quantitative express-test for procalcitonin and saturation levels in hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

Due to a high rate of growth of the incidence of severe community-acquired pneumonia, which leads to disability of the working population and claims thousands of lives, there is a need for early verification of the severity degree and a timely initiation of treatment. Traditional clinical, radiologic, laboratory and bacteriological criteria for inflammatory reactions (fever, increased pulmonary infiltration and leukocytosis, detection of potential pathogens in sputum or hemocultures) are not specific for pneumonia. Similar clinical and radiologic manifestations can also be noted in other pathological conditions, for example, in atelectasis of the lung, lung infarction, congestive heart failure, as well as acute respiratory distress syndrome. In this regard, the study of new diagnostic markers of community-acquired pneumonia is an actual direction in modern therapeutic diagnostics. Being a fast and highly sensitive method, the

express test for procalcitonin can be a valuable predictive marker for the severe course of community-acquired pneumonia. Of interest is the relationship of procalcitonin with an indicator reflecting the presence of respiratory failure – the level of saturation.

Materials and methods. A single-stage comparative study involved 123 patients admitted to the hospital with a confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia. On the first day after admission to the hospital, all patients underwent a general clinical examination, an overview X-ray of the chest organs, and determination of the plasma procalcitonin level using a semi-quantitative express-test as well as the saturation level. According to the results of the examination, the patients were divided into two groups: patients with saturation < 94 % ($n = 43$), and patients with saturation ≥ 94 % ($n = 80$). The group of patients with saturation values < 94 % consisted of 23 (53.5 %) women and 20 (46.5 %) men. The group of patients with saturation values ≥ 94 % consisted of 42 (52.5 %) women and 38 (47.5 %) men. The mean age of the patients was 56.7 ± 19.1 and 45.6 ± 20.7 ($M \pm SD$) years, respectively, $p = 0.005$. Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS 13.0 software package.

Results. Patients with low saturation values (< 94 %) had higher heart rate ($p = 0.001$) and respiratory rate ($p = 0.001$), and the levels of erythrocytes ($p = 0.001$), hemoglobin ($p = 0.003$) and albumin ($p = 0.001$) were significantly lower than in patients with higher saturation levels ≥ 94 %. For patients with signs of respiratory failure and saturation indices < 94 %, a more pronounced increase in the level of express-test for procalcitonin was characteristic ($p = 0.001$). According to regression analysis, the express-test for procalcitonin ≥ 2 ng/ml by 13.8 % (CI 1.5–131.3), age by 3 %, and heart rate by 11 % increase the risk of low saturation in patients with community-acquired pneumonia.

Conclusion. Low values of blood oxygen saturation < 94 % in hospitalized patients with community-acquired pneumonia are directly associated with high values of the new semi-quantitative express-test for procalcitonin (more than 2 ng/ml), that can be used for individual risk stratification.

Keywords. Procalcitonin, procalcitonin express-test, community-acquired pneumonia, saturation, respiratory distress.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является четвертой по значимости причиной смерти во всем мире [1]. В России за 2018 г. показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 г., намечена тенденция (19,1 %) к росту числа заболевших ВП; смертность при ВП превышает 12 % [2]. Практически каждый пятый пациент, госпитализированный с ВП, нуждается в интенсивной терапии [3]. Несмотря на то, что более 75 % госпитализированных пациентов с ВП достигают клинического улучшения, через год после госпитализации возможен летальный исход одного из двух пациентов с клинически неблагоприятным течением (смертность в течение года составляет до 51 %) [4].

Одной из причин отсутствия тенденции к улучшению исходов ВП является недо-

оценка тяжести состояния больного при поступлении в стационар вследствие недостаточности изученных вопросов прогнозирования осложненного течения заболевания на ранних этапах [5]. С этой целью неоднократно предпринимались попытки создания шкалы клинической оценки риска, например, CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age) [6], CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age) [7], PSI (Pneumonia Severity Index) [8], но, несмотря на удобство использования, ни одна из шкал не продемонстрировала достаточной точности прогнозирования [9].

Известно, что ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие биомаркеры определяют патогенетические механизмы развития заболевания, играют важную роль в течение пневмонии, и их концентрация повышается в крови до выра-

женных клинических проявлений [5]. Одним из самых ранних, но по-прежнему широко применяемых биомаркеров бактериальной инфекции, в частности ВП, является СРБ (С-реактивный белок) – белок острой фазы воспаления. Несмотря на доступность определения, СРБ имеет ряд существенных недостатков – зарегистрировать высокие значения СРБ можно не ранее чем через 12 ч от начала заболевания, к тому же СРБ не является специфическим маркером ВП, повышаясь при ряде других состояний – злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и многих вирусных инфекциях [10–12].

По мнению ряда авторов, прокальцитонин (ПКТ) является одним из наиболее значимых маркеров, отражающих тяжесть бактериальной инфекции [13; 14]. ПКТ стал известен как потенциальный предиктор бактериальной инфекции при сепсисе и менингите еще в 2000 г. [15; 16]. Многочисленные исследования, включавшие преимущественно пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, продемонстрировали высокую прогностическую ценность повышения ПКТ при бактериальной инфекции в сравнении с концентрацией СРБ и числом лейкоцитов [17; 18]. Немаловажно, что при вирусной инфекции уровень ПКТ не достигает высоких значений, что связывают с ингибирующим влиянием интерферона-гамма на выработку ПКТ [19]. Широкое распространение определения уровня ПКТ получило также в связи с исследованиями, продемонстрировавшими его быстрый ответ на инфекцию: через 2–3 ч после начала заболевания начиналась выработка ПКТ, а максимальный результат достигался через 6 ч [20].

Период полураспада ПКТ составляет 22–35 ч, что позволяет отследить снижение показателей при улучшении состояния пациента [21]. Оценка тяжести внебольничной пневмонии не ограничивается определением в сыворотке крови уровней СРБ и ПКТ,

в настоящее время активно изучаются такие биомаркеры, как лактатдегидрогеназа [22; 23], проадреномедуллин [24], ангиопоэтин-1/-2 [25], пресепсин [26], MHLA-DR (моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген-DR) [27], но они пока не получили столь широкого распространения. Вместе с тем в научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные определению диагностического значения ПКТ в сравнении с другими маркерами воспаления у больных ВП [28]. Нами не найдено работ, посвященных изучению ассоциаций между ПКТ и сатурацией у больных с ВП. В связи с этим оценка ПКТ экспресс-теста как маркера, отражающего наличие дыхательной недостаточности у больных с ВП, имеет большое практическое значение.

Цель исследования – оценка ассоциаций показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и показателей сатурации у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 123 последовательных пациента, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония». В исследование включены пациенты обоих полов старше 18 лет, не получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. Медиана (*Me*) от начала заболевания составляла 7 дней [нижний квартиль – 4; верхний квартиль – 10 дней]. У всех участников исследования получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения: острые и /или обострение хронического инфекционного заболевания на момент включения в исследование, верифицированное онкологическое заболевание, аллергические заболевания органов дыхательной системы, «стрессовая»

гипергликемия, предиабет, сахарный диабет 1-го типа и другие более редкие типы диабета, острый коронарный синдром менее чем за полгода до включения в исследование, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака менее чем за 30 суток до включения в исследование, тяжелая степень почечной недостаточности, определяемая при значении рСКФ (СКД-ЕРІ) менее 15 мл/мин/1,73 м², печеночная недостаточность (тяжелой степени по Чайлд – Пью, класс С), тяжелые травмы, ожоги, полостные операции менее чем за 30 суток до включения в исследование, проведение терапии антибиотиками менее чем за 30 суток до включения в исследование, беременность и период лактации, наркомания, алкоголизм.

В первые сутки с момента поступления в стационар проводилось физикальное, лабораторное, общеклиническое (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) и рентгенологическое обследование. Обзорная рентгенография органов грудной клетки выполнена на аппарате SIEMENS (Германия). Также в первые сутки от момента госпитализации до начала антибактериальной терапии всем исследуемым определено значение ПКТ плазмы при помощи нового иммунохроматографического полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин (ПКТ–ЭТ) («ПрокальцитонинТест», «БиоТест», Россия). Интерпретация результатов этого экспресс-теста осуществлялась по степени интенсивности окрашивания тестовой полосы (диапазон градуировки полос ПКТ–ЭТ от 0 до 10 нг/мл). Значения теста менее 0,5 нг/мл расценивались как отрицательные, диапазон 0,5–2 нг/мл – как «пограничные», высокими считались значения экспресс-теста более 2 нг/мл [29; 30].

Наряду с ПКТ–ЭТ определялась количественная концентрация ПКТ в плазме методом твердофазного иммуноферментного

анализа («Прокальцитонин ИФА–Бест»). насыщение гемоглобина кислородом (сатурация) определялось при помощи пульсоксиметра Little Doctor MD300C23 (Китай). Медиана сатурации составляла 95 %, отрезная точка (нижний квартиль) составляла 94 %. Известно, что показатели сатурации ≥ 95 расцениваются как норма, значения 90–94 % – как дыхательная недостаточность (ДН) I степени, диапазон 75–89 % – ДН II степени, показатели < 75 % – ДН III степени [30]. По результатам обследования и оценки клинического статуса пациенты были разделены на две группы: с сатурацией < 94 % ($n = 43$) и ≥ 94 % ($n = 80$). Группа пациентов с показателями сатурации < 94 % состояла из 23 (53,5 %) женщин и 20 (46,5 %) мужчин. Те, у кого сатурация была ≥ 94 %, были представлены 42 (52,5 %) женщинами и 38 (47,5 %) мужчинами. Данное исследование является частью научной работы, посвященной госпитализированным пациентам с ВП, где ПКТ–ЭТ изучался в группах лиц с одно- и двусторонней пневмонией, сегментарной и полисегментарной, тяжелой и средней степени тяжести, а также в зависимости от коморбидной патологии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для переменных с отличным от нормального распределения применялся непараметрический U -критерий Манна – Уитни (%). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. Связи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа по Спирмену и множественной регрессии. При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Во всех процеду-

рах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБУЧЕНИЕ

Определено, что сравниваемые группы не различались по полу ($p = 0,534$), цифрам систолического и диастолического артериального давления (АД), температуре тела, уровням лейкоцитов, гематокрита, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов в общем анализе крови. Также анализ клинико-лабораторной картины не выявил различий в показателях скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, общего белка, калия, натрия, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, международного нормализованного отношения (МНО).

Статистически значимые различия у пациентов с различными уровнями сатурации выявлены в следующих показателях – возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), уровни эритроцитов и гемоглобина в общем анализе крови, альбумина в биохимическом анализе крови. Так, у больных с показателями сатурации $< 94\%$ возраст был выше, чем при сатурации $\geq 94\%$ ($p = 0,005$). Также у больных с низкими значениями сатурации ($< 94\%$) отмечались более высокие показатели ЧСС ($p = 0,001$) и ЧДД ($p = 0,001$), а уровни эритроцитов ($p = 0,001$), гемоглобина ($p = 0,003$), гематокрита ($p = 0,038$) и альбумина ($p = 0,001$) были существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 1.

Выявлено, что среди больных с ВП без дыхательной недостаточности в сравнении с теми, кто имел данное осложнение, отрицательные значения ПКТ–ЭТ регистрирова-

лись в 1,4 раза чаще – 75,0 и 53,5 % ($p = 0,001$), пограничные значения ПКТ–ЭТ – в 1,7 раза чаще – 23,8 и 14,0 % ($p = 0,001$) соответственно. Значения ПКТ–ЭТ, равные или превышающие 2 нг/мл, но менее 10 нг/мл выявлялись только у 9,3 % пациентов с ДН в нашем исследовании, в группе сравнения таких пациентов не было ($p = 0,001$). Результаты ПКТ–ЭТ, равные или более 10 нг/мл, фиксировались в 18 раз чаще у пациентов с ДН, чем у тех, кто ее не имел, – 23,2 и 1,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Количественные значения ПКТ ожидаемо оказались выше у пациентов с ДН – 0,13 [0,04; 6,3] и 0,09 [0,0; 0,29] % ($p = 0,016$). Результаты представлены в табл. 2.

Для определения наиболее значимых ассоциаций сатурации с клинико-лабораторными показателями у пациентов ВП проведен множественный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовалась бинарная переменная – наличие или отсутствие показателей сатурации $< 94\%$, в качестве независимых переменных в анализ были включены ПКТ–ЭТ ≥ 2 нг/мл, возраст, показатели гемоглобина в общем анализе крови и ЧСС. Нами получены высокие квалификационные характеристики регрессионной модели ($\chi^2 = 53,0$; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют, что ПКТ–ЭТ ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, ЧСС на 11 % повышают вероятность наличия низкой сатурации у больных с ВП. Многофакторная модель корректно сгруппировала 82 % случаев.

В доступной литературе не обнаружено работ, посвященных изучению ассоциаций ПКТ и сатурации у больных с ВП. Исходя из того, что традиционно пульсоксиметрия проводится в целях диагностики дыхательной недостаточности (ДН), далее мы приводим результаты работ, посвященных изучению связей ПКТ и ДН. Несколько схожие

Таблица 1

Характеристика пациентов с показателями сатурации < 94 % и ≥ 94 %

Показатель	SpO ₂ < 94 %, n = 43		SpO ₂ ≥ 94 %, n = 80		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст (M ± SD), лет	56,7 ± 19,1		45,6 ± 20,7		0,005
АД систолическое, Me [25 %,75 %], мм рт. ст.	120,0 (110,0; 130,0)		120,0 (115,0; 130,0)		0,351
АД диастолическое, Me [25 %,75 %], мм рт. ст.	80,0 (70,0; 80,0)		70,0 (42,5; 70,0)		0,161
ЧСС (M ± SD), в мин	93,6 ± 12,0		82,4 ± 7,7		0,001
ЧДД, Me [25 %,75 %], в мин	18,0 (17,0; 19,0)		17,0 (16,0; 18,0)		0,001
Температура тела, Me [25 %,75 %], °C	37,5 (36,8; 38,0)		37,3 (37,0; 37,9)		0,798
Эритроциты (M ± SD), 10 ¹² /л	3,8 ± 0,6		4,2 ± 0,6		0,001
Гемоглобин (M ± SD), г/л	116,5 ± 18,9		126,3 ± 16,4		0,003
Гематокрит (M ± SD), %	36,1 ± 5,4		40,1 ± 8,7		0,038
Лейкоциты, Me [25 %,75 %], 10 ⁹ /л	9,1 (6,4; 14,2)		8,9 (6,5; 11,6)		0,472
Лимфоциты (M ± SD), %	18,4 ± 9,4		22,6 ± 10,8		0,230
Моноциты, Me [25 %,75 %], %	9,1 (6,2; 11,5)		8,9 (6,5; 10,9)		0,906
Тромбоциты, Me [25 %,75 %], 10 ¹² /л	182,5 (121,7; 254,0)		229,0 (164,0; 276,0)		0,038
СОЭ, Me [25 %,75 %], мм/ч	21,0 (12,0; 30,7)		19,0 (11,2; 34,7)		0,966
СРБ, Me [25 %,75 %], мг/л	9,4 (5,3; 18,0)		7,3 (3,7; 24,0)		0,669
Фибриноген, Me [25 %,75 %], г/л	5,0 (3,9; 6,7)		4,6 (3,8; 6,1)		0,215
Общий белок (M ± SD), г/л	67,7 ± 9,9		70,5 ± 9,8		0,164
Альбумин (M ± SD), г/л	33,6 ± 6,3		38,1 ± 4,2		0,001
Калий (M ± SD), мМ/л	4,4 ± 0,5		4,3 ± 0,6		0,416
Натрий (M ± SD), мМ/л	137,9 ± 4,8		139,4 ± 2,8		0,085
АЛТ, Me [25 %,75 %], ед/л	23,9 (14,6; 39,4)		19,0 (14,5; 37,4)		0,327
АСТ, Me [25 %,75 %], ед/л	30,3 (19,3; 49,1)		23,3 (18,5; 32,6)		0,080
Креатинин, Me [25 %,75 %], мкмоль/л	75,0 (66,5; 92,2)		71,0 (64,0; 82,0)		0,146
Глюкоза плазмы, Me [25 %,75 %], ммоль/л	5,3 (4,7; 6,2)		5,3 (4,9; 5,9)		0,972
МНО, Me [25 %,75 %], ед.	1,0 (0,9; 1,2)		1,0 (0,9; 1,2)		0,887

Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение

Таблица 2

Показатели ПКТ-ЭТ у больных с показателями сатурации < 94 % и ≥ 94 %

Показатель	SpO ₂ < 94 %, n = 43		SpO ₂ ≥ 94 %, n = 80		p
	абс.	%	абс.	%	
ПКТ-ЭТ < 0,5 нг/мл	23	53,5	60	75,0	0,001
0,5 нг/мл ≤ ПКТ-ЭТ < 2 нг/мл	6	14,0	19	23,8	0,001
2 нг/мл ≤ ПКТ-ЭТ < 10 нг/мл	4	9,3	0	0	0,001
ПКТ-ЭТ ≥ 10 нг/мл	10	23,2	1	1,2	0,001

Примечание: ПКТ-ЭТ – прокальцитонин экспресс-тест; SpO₂ – сатурация.

с нашими данные обнаружены в публикации W.H. Self et al. [30]. В проведенном многоцентровом перспективном когортном исследовании участвовало 2320 пациентов ВП. Целью исследователей была оценка рисков подключения респираторной поддержки у больных с ВП с признаками дыхательной недостаточности. По результатам данной работы установлена прямая связь между значениями ПКТ и риском респираторной поддержки у данной категории больных. Авторами установлено, что каждый прирост ПКТ на 1 нг/мл на 2 % увеличивал риск подключения респираторной поддержки. Также установлено, что при концентрации ПКТ 10 нг/мл и выше риск инвазивной респираторной поддержки пациентов с ВП составлял 22,4 %.

В публикации Е.Ю. Кочегаровой и В.П. Колосова представлено исследование, в котором изучалась прогностическая значимость ПКТ у 70 больных, госпитализированных по поводу ВП. Обнаружено, что у больных ВП, осложненной дыхательной недостаточностью, уровень ПКТ был выше в 2 раза [28]. В исследовании Y. Wang et al. (2019) изучена значимость ПКТ в оценке тяжести и прогнозе ВП. По результатам исследования определено, что уровень ПКТ прямо ассоциирован с тяжелым течением ВП, а также с летальными исходами ВП. По мнению этих исследователей, определение ПКТ в первые сутки с момента поступления в стационар является эффективным показателем оценки тяжести и прогноза ВП [31]. Представленные выше данные совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании, и подтверждают мнение о том, что ПКТ ассоциируется с таким осложнением, как ДН, и является диагностически значимым маркером осложненного течения ВП. В нашем исследовании в клинических условиях оценен принципиально новый экспресс-тест на ПКТ и определены его возможности в прогнози-

ровании ДН у больных ВП. Выявленная ассоциация высоких уровней показателей ПКТ–ЭТ и низких показателей сатурации может способствовать оперативному и своевременному выбору тактики ведения пациентов, поступающих в стационар по поводу ВП.

Выводы

Показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин («Прокальцитонин Тест») выше у пациентов с внебольничной пневмонией, признаками дыхательной недостаточности и показателями сатурации < 94 % по сравнению с теми, у кого дыхательная недостаточность отсутствует. Высокие показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин, наряду с традиционными маркерами тяжести – увеличением ЧДД, увеличением ЧСС, прямо ассоциированы с внебольничной пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью. По данным регрессионного анализа показатели экспресс-теста на прокальцитонин ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, а ЧСС на 11 % повышают риск низкой сатурации у больных внебольничной пневмонией.

Библиографический список

1. *Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. et al.* Global, regional and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Роспотребнадзор: официальный сайт, available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/static_details.php?ELEMENT_ID=11277.

3. *Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., Beavin L.A., Wunderink R.G., Niederman M.S., Ramirez J.A.* The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest.* 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
4. *Peyrani P., Arnold F.W., Bordon J., Furmanek S., Luna C.M., Cavallazzi R., Ramirez J.* Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest.* 2020; 157 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
5. *Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николоев К.Ю.* Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести. *PMЖ. Медицинское обозрение* 2022; 6 (7): 344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.
6. *Patel S.* Calculated decisions: CURB-65 score for pneumonia severity. *Emerg Med Pract.* 2021; 23 (2): CD1–CD2.
7. *Jekarl D.W., Lee S., Kim M., Kim Y., Woo S.H., Lee W.J.* Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33 (9): e22996. DOI: 10.1002/jcla.22996.
8. *Covino M., Manno A., De Matteis G., Taddei E., Carbone L., Piccioni A., Simeoni B., Fantoni M., Franceschi F., Murri R.* Prognostic Role of Serum Procalcitonin Measurement in Adult Patients Admitted to the Emergency Department with Fever. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (7): 788. DOI: 10.3390/antibiotics10070788.
9. *Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L.* Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. *Schuetz P., Mueller B.* Procalcitonin to Guide Antibiotic Decisions-Reply. *JAMA* 2018; 320: 406–407.
11. *Schuetz P., Branche A., Mueller B.* Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy—Authors' reply. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18: 497–498.
12. *Ito A., Ishida T.* Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (9): 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
13. *Finch S., Keir H.R., Dicker A.J., Chalmers J.D.* The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? *Respirology.* 2017; 22 (6): 1062–1072. DOI: 10.1111/resp.13106.
14. *Pantzaris N.D., Spilioti D.X., Psaromyalou A., Koniari I., Velissaris D.* The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res.* 2018; 10 (7): 545–551. DOI: 10.14740/jocmr3458w.
15. *Velissaris D., Zareifopoulos N., Lagadinou M., Platanaki C., Tsiotsios K., Stavridis E.L., Kasartzian D.I., Pierrakos C., Karamouzos V.* Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (1): 466–479. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24416.
16. *Bobuon C.* A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (2): S146-7. DOI: 10.1007/BF02900727.
17. *Karakioulaki M., Stolz D.* Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20 (8): 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
18. *Baek M.S., Park S., Choi J.H., Kim C.H., Hyun I.G.* Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients with Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2020; 35 (12): 1405–1410. DOI: 10.1177/0885066619826045.
19. *Mierzchala-Pasierb M., Lipińska-Gedi-ga M.* Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51 (4): 299–305. DOI: 10.5114/ait.2019.88104.
20. *Kyriazopoulou E., Liaskou-Antoniou L., Adamis G. et al.* Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in

Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203 (2): 202–210. DOI: 10.1164/rccm.202004-1201OC.

21. Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В. Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; 63 (1–2): 32–37. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.

22. Frenzen F.S., Kutschan U., Meiswinkel N., Schulte-Hubbert B., Ewig S., Kolditz M. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (3): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.007.

23. Torres A, Cilloniz C., Blasi F. et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med.* 2018; 137: 6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007.

24. Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2022; 35 (2): 128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.

25. Gutbier B., Neubauß A.K., Reppe K., Ehrler C., Santel A., Kaufmann J. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (2): 220–231. DOI: 10.1164/rccm.201708-1733OC.

26. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.

27. Zhuang Y., Li W., Wang H., Peng H., Chen Y., Zhang X. et al. Predicting the Outcomes of Subjects With Severe Community-Acquired Pneumonia Using Monocyte Human Leukocyte

Antigen-DR. *Respir Care.* 2015; 60 (11): 1635–1642. DOI: 10.4187/respcare.03953.

28. Николаев К.Ю., Цыганкова О.В., Байрамова С.С. Значимость нового полуколичественного экспресс теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии. *Медицинский алфавит* 2020; (27): 11–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-11-13.

29. Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Прогнозирование течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2010; (37): 42–46 available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovaniye-techeniya-vnebolnichnoy-pnevmonii>.

30. Гришин О.В., Гришин В.Г. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых. *Медицинский алфавит* 2020; (25): 13–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21.

31. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J., Woodworth A., Balk R., Fakhran Sh. et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2016; 150 (4): 819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.

32. Wang Y., Zhang S., Li L. et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 80: 53–7. DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005

REFERENCES

1. Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet.* 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

2. Infekcionnaya zaboлеваemost' v Rossijskoj Federacii za yanvar' – dekabr' 2018g. Rospotrebnadzor: oficial'nyj sajt, available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
3. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., Beavin L.A., Wunderink R.G., Niederman M.S., Ramirez J.A. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
4. Peyrani P., Arnold F.W., Bordon J., Furmanek S., Luna C.M., Cavallazzi R., Ramirez J. Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest*. 2020; 157 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
5. Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Y. New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2022; 6 (7): 344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351 (in Russian).
6. Patel S. Calculated decisions: CURB-65 score for pneumonia severity. *Emerg Med Pract*. 2021; 23 (2): CD1–CD2.
7. L Jekarl D.W., Lee S., Kim M., Kim Y., Woo S.H., Lee W.J. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33 (9): e22996. DOI: 10.1002/jcla.22996.
8. Covino M., Manno A., De Matteis G., Taddei E., Carbone L., Piccioni A., Simeoni B., Fantoni M., Franceschi F., Murri R. Prognostic Role of Serum Procalcitonin Measurement in Adult Patients Admitted to the Emergency Department with Fever. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (7): 788. DOI: 10.3390/antibiotics10070788.
9. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. Schuetz P., Mueller B. Procalcitonin to Guide Antibiotic Decisions-Reply. *JAMA* 2018; 320: 406–407.
11. Schuetz P., Branche A., Mueller B. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy—Authors' reply. *Lancet Infect. Dis*. 2018; 18: 497–498.
12. Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (9): 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
13. Finch S., Keir H.R., Dicker A.J., Chalmers J.D. The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? *Respirology*. 2017; 22 (6): 1062–1072. DOI: 10.1111/resp.13106.
14. Pantzaris N.D., Spilioti D.X., Psaromyalou A., Koniari I., Velissaris D. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res*. 2018; 10 (7): 545–551. DOI: 10.14740/jocmr3458w.
15. Velissaris D., Zareifopoulos N., Lagadinou M., Platanaki C., Tsiotsios K., Stavridis E.L., Kasartzian D.I., Pierrakos C., Karamouzos V. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (1): 466–479. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24416.
16. Bobuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (2): S146–7. DOI: 10.1007/BF02900727.
17. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20 (8): 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
18. Baek M.S., Park S., Choi J.H., Kim C.H., Hyun I.G. Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients with Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2020; 35 (12): 1405–1410. DOI: 10.1177/0885066619826045.
19. Mierzchala-Pasierb M., Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procal-

citonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51 (4): 299–305. DOI: 10.5114/ait.2019.88104.

20. Kyriazopoulou E., Liaskou-Antoniou L., Adamis G. et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203 (2): 202–210. DOI: 10.1164/rccm.202004-1201OC (in Russian).

21. Lazareva N.B., Zburavleva M.V., Prokofiev A.B., Shikh E.V. Potential Possibilities of Monitoring the Procalcitonin Concentration During Antibacterial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy.* 2018; 63 (1–2): 32–37. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.

22. Frenzen F.S., Kutschan U., Meiswinkel N., Schulte-Hubbert B., Ewig S., Kolditz M. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (3): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.007.

23. Torres A., Cilloniz C., Blasi F. et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med.* 2018; 137: 6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007.

24. Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2022; 35 (2): 128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.

25. Gutbier B., Neubauß A.K., Reppe K., Ehrler C., Santel A., Kaufmann J. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (2): 220–231. DOI: 10.1164/rccm.201708-1733OC.

26. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin)

for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.

27. Zhuang Y., Li W., Wang H., Peng H., Chen Y., Zhang X. et al. Predicting the Outcomes of Subjects With Severe Community-Acquired Pneumonia Using Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR. *Respir Care.* 2015; 60 (11): 1635–42. DOI: 10.4187/respcare.03953.

28. Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V., Bayramova S.S. Significance of the new semi-quantitative rapid procalcitonin test in determining the severity of community-acquired pneumonia. *Medicinskij alfavit = Medical alphabet.* 2020; (1): 11–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-11-13 (in Russian).

29. Kochegarova E.Yu., Kolosov V.P. Prognostication of community-acquired pneumonia course. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2011; (40): 48–51, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-techniya-vnebolnichnoy-pnevmonii> (in Russian).

30. Grishin O.V., Grishin V.G. Clinical use of pulse oximetry in adults. *Medicinskij alfavit = Medical alphabet.* 2020; (25): 13–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21 (in Russian).

31. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J., Woodworth A., Balk R., Fakhran Sh. et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2016; 150 (4): 819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.

32. Wang Y., Zhang S., Li L. et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 80: 53–57. DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН по Государственному заданию «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их

диагностике, профилактике и лечению» рег. № 122031700094-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 21.01.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Байрамова, С.С. Ассоциации показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и показателей сатурации у пациентов с внебольничной пневмонией / С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова, К.Ю. Николаев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 65–77. DOI: 10.17816/pmj40265-77

Please cite this article in English as: Bairamova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu. Associations between indicators of new semi-quantitative express-test for procalcitonin and indicators of saturation in patients with community-acquired pneumonia. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 65-77. DOI: 10.17816/pmj40265-77