

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351

Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести

С.С. Байрамова¹, О.В. Цыганкова^{1,2}, К.Ю. Николаев¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: тяжелая внебольничная пневмония (ВБП) вносит существенный вклад в структуру инвалидизации и смертности населения, в связи с чем ее своевременная диагностика и лечение способствуют профилактике осложнений и сохранению трудоспособности. Потенциальным биомаркером для ранней диагностики тяжелой ВБП является прокальцитонин (ПКТ) плазмы.

Цель исследования: оценка уровня ПКТ, определенного новым полуколичественным экспресс-тестом (ЭТ), как биомаркера, ассоциированного со степенью тяжести ВБП.

Материал и методы: в исследование включено 123 пациента, госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония». В первые 24 ч с момента госпитализации всем пациентам проведены общеклинические обследования, обзорная рентгенография органов грудной клетки, при помощи нового полуколичественного ЭТ и количественного теста определен уровень ПКТ плазмы. По результатам обследований пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в профильное пульмонологическое отделение со средней степенью тяжести пневмонии (n=117) и госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), имеющие тяжелую степень тяжести заболевания (n=6); средний возраст составил 49,1±21,1 и 55,7±17,5 года соответственно (p=0,460).

Результаты исследования: для больных с ВБП, госпитализированных в профильное отделение, были характерны отрицательные и пограничные значения ПКТ ЭТ: показатели <0,5 нг/мл зафиксированы у 70,1% пациентов, уровни в диапазоне ≥0,5, но <2 нг/мл — у 21,4% (p=0,001). Для пациентов с ВБП в ОРИТ характерными оказались положительные значения ПКТ ЭТ: ≥2 нг/мл, но <10 нг/мл — у 16,7%, ≥10 нг/мл — у 66,7% (p=0,001). Показатели количественного ПКТ были значительно выше у пациентов с тяжелой ВБП — 10,80 [4,21; 61,63] нг/мл и 0,14 [0,09; 0,67] нг/мл (p=0,003). Для ПКТ ЭТ ≥2 нг/мл в отношении тяжелой ВБП оптимальная чувствительность составила 83,3%, специфичность — 91,5%, площадь под ROC-кривой — 0,87. Диагностическая значимость оценена как очень хорошая.

Заключение: новый ПКТ ЭТ плазмы может быть использован на первых этапах диагностики тяжелой ВБП у стационарных больных, что позволит оптимизировать их маршрутизацию в рамках лечебно-профилактического учреждения и, соответственно, определить выбор тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полуколичественный прокальцитонин экспресс-тест плазмы, внебольничная пневмония, тяжесть состояния.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю. Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.

New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity

S.S. Bayramova¹, O.V. Tsygankova^{1,2}, K.Yu. Nikolaev¹¹Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: severe community-acquired pneumonia (CAP) makes a significant contribution to the structure of population disability and mortality, therefore, its timely diagnosis and treatment are conducive to the prevention of complications and the preservation of working capacity. A potential biomarker for the early diagnosis of severe CAP is plasma procalcitonin (PCT).

Aim: to evaluate the PCT level, determined by a new semi-quantitative rapid test (RT), as a biomarker associated with the CAP severity.

Patients and Methods: the study included 123 patients hospitalized with a diagnosis of community-acquired pneumonia. In the first 24 hours of hospitalization, all patients underwent general clinical examination and chest X-ray examination. The level of PCT plasma was determined using a new semi-quantitative RT and quantitative test. According to the results of the examinations, the patients were divided into 2 groups: hospitalized in the specialized pulmonology department with moderate severity of pneumonia (n=117) and hospitalized in the intensive care unit (ICU) with severe disease severity (n=6); the mean age was 49.1±21.1 and 55.7±17.5 years, respectively (p=0.460).

Results: for patients with CAP hospitalized in the specialized department, negative and borderline values of PCT RT prevailed: indicators <0.5 ng/mL were recorded in 70.1% of patients, levels ranged ≥0.5, but <2 ng/mL — in 21.4% (p=0.001). Positive values of PCT RT prevailed in patients with in the ICU: ≥2 ng/mL, but <10 ng/mL — in 16.7%, ≥10 ng/mL — in 66.7% (p=0.001). The indicators of quantitative PCT were

significantly higher in patients with severe CAP — 10.80 [4.21; 61.63] ng/mL and 0.14 [0.09; 0.67] ng/mL ($p=0.003$). PCT RT ≥ 2 ng/mL with respect to severe CAP, the optimal sensitivity was 83.3%, specificity — 91.5%, the area under the ROC curve — 0.87. The diagnostic significance was assessed as very good.

Conclusion: the new plasma PCT RT can be used at the first stages of the diagnosis of severe CAP in inpatients, which will optimize intrahospital routing of patients in medical and preventive treatment facility and, respectively, determine the treatment tactics.

KEYWORDS: semi-quantitative plasma procalcitonin rapid test, community-acquired pneumonia, condition severity.

FOR CITATION: Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu. New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):344–351 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, в частности внебольничная пневмония (ВБП), являются четвертой по значимости причиной смерти во всем мире [1, 2]. По данным Росстата за 2018 г., показатель заболеваемости ВБП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 г., т. е. отмечена тенденция к росту (на 19,1%) числа заболевших ВБП. В 2020 г. в России было зафиксировано 2,7 млн случаев заболеваний ВБП, что в 2,5 раза выше, чем в 2019 г., такой прирост, вероятно, был обусловлен вспышкой SARS-CoV-2-инфекции [3]. В настоящее время заболеваемость и потребность в госпитализации по причине тяжелого течения пневмонии растут. Согласно статистике эпиднадзора США до 20% пациентов с ВБП требуют госпитализации в стационар, у 21% отмечается тяжелая форма ВБП с необходимостью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а 26% нуждаются в искусственной вентиляции легких [4].

Тяжелая ВБП — это особая форма заболевания различной этиологии с проявлениями выраженной дыхательной недостаточности и/или признаками тяжелого сепсиса, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и требующая интенсификации терапии [5]. Зарегистрированное в России число летальных случаев от ВБП в 2020 г. увеличилось почти в 12 раз по сравнению с 2019 г. (65 232 и 5484 случая среди всего населения соответственно), составив 44,45 на 100 тыс. населения [6, 7]. Учитывая высокую летальность от тяжелой пневмонии, одним из первоочередных положений является оценка степени тяжести заболевания, оценка прогноза и принятие решения о месте нахождения пациента в пределах лечебно-профилактического учреждения [6]. Изучение различных клинических, лабораторных, генетических маркеров для прогнозирования течения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний является актуальной задачей современной медицины [8–10]. Для своевременной оценки риска неблагоприятного исхода и, соответственно, тяжести состояния госпитализированного пациента с ВБП используются различные методики. Самыми ранними, но по-прежнему не утратившими актуальности являются шкалы клинической оценки PSI (Pneumonia Severity Index), CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age) и CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age). Позднее для оценки тяжести ВБП были созданы другие шкалы, такие как SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH), A-DROP (Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance, blood Pressure) и CAP-PIRO (Community-Acquired Pneumonia, Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction), которые не получили широкого распространения ни в России, ни за рубежом. К сожалению, вышеупомянутые шкалы как самостоятельные

инструменты прогнозирования не обладают достаточной точностью, а результаты оценки состояния пациентов с их помощью не являются убедительным основанием для перевода пациента в ОРИТ [7, 11]. В связи с этим в клиническую практику повсеместно входит определение биомаркеров для верификации тяжелой ВБП. Потенциальными биомаркерами, позволяющими с высокой вероятностью прогнозировать смертность и госпитализацию в ОРИТ больных с ВБП, являются С-реактивный белок (СРБ) [11, 12], проадренomedулин [13], лактатдегидрогеназа и прокальцитонин (ПКТ) [13, 14].

По мнению ряда авторов, ПКТ может служить универсальным биомаркером, отражающим тяжесть ВБП [11, 13–15]. Вместе с тем в доступной нам научной литературе представлены единичные работы, посвященные изучению связи между ПКТ и тяжелой ВБП [16–19]. В связи с этим оценка ПКТ при помощи ПКТ экспресс-теста (ПКТ ЭТ) как универсального биомаркера, определяющего тяжесть ВБП, имеет большое практическое значение [20].

Цель исследования: оценка уровня ПКТ, определенного новым полуколичественным ЭТ, как биомаркера, ассоциированного со степенью тяжести ВБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное исследование вошло 123 пациента, госпитализированных в ГБУЗ НСО «ГКБСМП № 2» с диагнозом «внебольничная пневмония» (в соответствии с критериями Российского респираторного общества 2014 г.), среди них мужчины и женщины старше 18 лет, амбулаторно не получавшие антибактериальную терапию. Медиана времени от начала заболевания составила 7 дней, а верхний и нижний квартили — 4 и 10 дней соответственно. Всеми участниками исследования подписано добровольное информированное согласие. *Критерии невключения:* 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 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 сут до включения в исследование, тяжелая степень почечной недостаточности, определяемая при значении расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) 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 сут до включения в исследование, проведение терапии антибиотиками менее чем за 30 сут до включения в исследование.

В первые 24 ч с момента госпитализации всем пациентам проведены сбор анамнеза и физикальное обследование, выполнены общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенографическое исследование органов грудной полости. Также в 1-е сутки госпитализации и до начала антибактериальной терапии всем исследуемым определено значение ПКТ плазмы при помощи иммунохроматографического полуколичественного ПКТ ЭТ («Прокальцитонин Тест», научно-производственное объединение «БиоТест», Россия); интерпретация результатов осуществлялась по интенсивности окрашивания тестовой полосы (диапазон градуировки полос ПКТ ЭТ от 0 до 10 нг/мл). Показатели <0,5 нг/мл нами расценивались как отрицательные, в диапазоне от 0,5 до <2 нг/мл — как пограничные, высокими считались значения экспресс-теста от 2 до <10 нг/мл, очень высокими — ≥ 10 нг/мл [15, 16, 19]. Наряду с ПКТ ЭТ определялась количественная концентрация ПКТ в плазме методом твердофазного иммуноферментного анализа («Прокальцитонин ИФА-Бест»). Риск летального исхода больных с ВБП рассчитывали по шкале CRB-65.

Исходя из степени тяжести состояния, определенной на основании комплексной клинико-лабораторной оценки, в том числе данных рентгенографии, показателей общего анализа крови, биохимических параметров, с учетом набранных баллов по шкале CRB-65, пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в профильное пульмонологическое отделение ($n=117$) и госпитализированные в ОРИТ ($n=6$). Группа пациентов, находящихся в профильном отделении, состояла из 61 (52,1%) женщины и 56 (47,9%) мужчин, средний возраст $49,1 \pm 21,1$ года. Группа пациентов, маршрутизированных в ОРИТ, состояла из 4 (66,7%) женщин и 2 (33,3%) мужчин, средний возраст $55,7 \pm 17,5$ года. Группа тяжелых больных ($n=6$) была исходно госпитализирована в ОРИТ, пациентов, переведенных в ОРИТ в ходе госпитализации, в данном исследовании не было.

Среди больных, госпитализированных в профильное отделение, признаки дыхательной недостаточности (ДН) отмечались у 58 человек: ДН I степени — у 45 (38,5%) человек, ДН II степени — у 13 (11,1%). Среди тяжелых больных, госпитализированных в ОРИТ, признаки ДН I степени обнаружены у 1 (16,7%) пациента, ДН II степени — у 5 (83,3%).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 20.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); при ненормальном распределении — медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Для сравнения переменных в двух группах в случае нормального распределения признаков использовался t-тест Стьюдента, для переменных с отличным от нормального распределением применялся непараметрический U-критерий Манна — Уитни. При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Связи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Зависимость чувствительности и специфичности ПКТ ЭТ от прогностических оценок строилась с использованием ROC-кривой при проведении ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определено, что сравниваемые группы не различались по возрасту, температуре тела, показателям лейкоцитов в общем анализе крови. Анализ клинико-лабораторной картины выявил статистически значимые различия в следующих показателях: артериальное давление (АД) систолическое и диастолическое, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация (SpO_2), уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови показатели количественного ПКТ, общего белка, альбумина, СРБ и натрия также имели различия (табл. 1). Стоит отметить, что группы не различались по сроку забора крови на ПКТ от начала заболевания ($p=0,721$), уровню некоторых острофазовых показателей (фибриногена ($p=0,192$) и уровню лейкоцитов ($p=0,050$), причем различия последнего находились на грани статистической значимости).

При стратификации риска летального исхода у пациентов с ВБП по шкале CRB-65 наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 4 баллов, риск летального исхода возрастает по мере увеличения суммы баллов [10]. Обнаружено, что у 79 (67,5%) больных, находящихся в профильном отделении, вероятность летального исхода не превышала 1,2%, у 38 (32,5%) человек риск составил 8,15%. Для пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, риск летального исхода до 8,15% зафиксирован у 5 (83,3%) больных, у 1 (16,7%) больного значение риска составило 31%. Таким образом, мы определили, что большее количество пациентов с тяжелой ВБП имели количество баллов по шкале CRB-65 ≥ 1 и, соответственно, более высокий риск летального исхода, чем пациенты с нетяжелой ВБП ($p=0,001$) (табл. 2).

Выявлено, что для больных с ВБП, госпитализированных в профильное отделение, были характерны отрицательные и пограничные значения ПКТ ЭТ: показатели <0,5 нг/мл зафиксированы у 70,1% пациентов, уровни в диапазоне $\geq 0,5$, но <2 нг/мл наблюдались у 21,4% ($p=0,001$). Для пациентов с ВБП в ОРИТ характерными оказались положительные значения ПКТ ЭТ: ≥ 2 нг/мл, но <10 нг/мл — у 16,7%, ≥ 10 нг/мл — у 66,7% больных ($p=0,001$). Показатели количественного ПКТ были значительно выше среди пациентов с тяжелой ВБП: 10,80 [4,21; 61,63] нг/мл и 0,14 [0,09; 0,67] нг/мл ($p=0,003$). Таким образом, значительное повышение ПКТ ЭТ напрямую связано со степенью тяжести ВБП (табл. 3).

Для определения диагностической значимости нового полуколичественного ПКТ ЭТ в детекции тяжелых ВБП использовали ROC-анализ (см. рисунок). Для ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл в отношении тяжелой ВБП оптимальная чувствительность составила 83,3%, специфичность — 91,5%, площадь под ROC-кривой — 0,87. Диагностическая значимость оценена как очень хорошая.

Мы провели корреляционный анализ для оценки взаимосвязи показателей полуколичественного ПКТ ЭТ с клинико-биохимическими и инструментальными показателями у пациентов с нетяжелой и тяжелой ВБП (табл. 4).

При корреляционном анализе по Спирмену выявлены значимые положительные связи общего уровня ПКТ ЭТ и ЧСС (0,234, $p=0,011$); ЧДД (0,273, $p=0,003$); со степенью ДН (0,289; $p=0,002$) и количеством баллов по шкале CRB-65 (0,264; $p=0,004$) и отрицательные корреляции с уровнем оксигенации крови (-0,349, $p=0,001$); общим белком

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВБП, госпитализированных в профильное отделение и ОРИТ**Table 1.** Characteristics of patients with CAP hospitalized in the specialized department and ICU

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП Patients with mild CAP (n=117)	Пациенты с тяжелой ВБП Patients with severe CAP (n=6)	p
Мужчины / Men, n (%)	56 (47,9)	2 (33,3%)	0,087
Возраст, лет / Age, years, M±SD	49,1±21,1	55,7±17,5	0,460
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg, Me [Q1; Q3]	120,0 [110,0; 130,0]	85,0 [77,5; 122,5]	0,012
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg, Me [Q1; Q3]	80,0 [70,0; 80,0]	70,0 [42,5; 70,0]	0,040
ЧСС в минуту / HR per minute, M±SD	85,15±9,5	108,5±11,3	0,001
ЧДД в минуту / RR per minute, Me [Q1; Q3]	17,0 [17,0; 18,0]	25,0 [21,7; 26,2]	0,001
SpO ₂ %, Me [Q1; Q3]	95,0 [94,0; 97,0]	82,5 [72,0; 90,2]	0,001
Температура тела, °C / Body temperature, °C, Me [Q1; Q3]	37,4 [37,0; 38,0]	38,2 [37,25; 38,5]	0,231
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC count, 10 ⁹ /L, Me [Q1; Q3]	8,9 [6,5; 12,0]	13,4 [8,4; 20,3]	0,050
Эритроциты, 10 ¹² /л / RBC count, 10 ¹² /L, M±SD	4,1±0,6	3,4±0,7	0,005
Гемоглобин, г/л / Hgb count, g/L, M±SD	124,0±16,7	102,0±27,7	0,003
Тромбоциты, 10 ¹² /л / Platelets, 10 ¹² /L, Me [Q1; Q3]	224,0 [160,0; 272,0]	118,0 [65,7; 175,7]	0,006
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h, Me [Q1; Q3]	18,0 [12,0; 32,0]	31,0 [26,0; 46,5]	0,042
СРБ, мг/л / CRP, mg/L, Me [Q1; Q3]	10,8 [5,5; 12,0]	24,0 [10,6; 48,0]	0,012
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L, Me [Q1; Q3]	4,7 [3,7; 6,3]	6,0 [4,2; 9,1]	0,192
Общий белок, г/л / Total protein, g/L, M±SD	70,4±9,4	55,2±8,9	0,001
Альбумин, г/л / Albumin, g/L, M±SD	37,0±4,9	26,3±7,2	0,001
Калий, мМ/л / Potassium, mmol/L, Me [Q1; Q3]	4,4 [4,0; 4,6]	4,1 [4,0; 4,5]	0,248
Натрий, мМ/л / Sodium, mmol/L, M±SD	139,3±3,1	131,6±5,0	0,001
АЛТ, Ед/л / ALT, u/l, Me [Q1; Q3]	21,8 [14,6; 38,2]	19,0 [14,2; 46,3]	0,897
АСТ, Ед/л / AST, u/L, Me [Q1; Q3]	23,7 [19,2; 37,5]	65,0 [15,7; 91,7]	0,257
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L, Me [Q1; Q3]	73,5 [65,0; 83,0]	93,5 [62,7; 161,5]	0,408
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,8; 6,0]	5,5 [4,0; 8,1]	0,706
ПКТ количественный, нг/мл / Quantitative PCT, ng/mL, Me [Q1; Q3]	0,14 [0,09; 0,67]	10,80 [4,21; 61,63]	0,003

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; SPO₂ — сатурация; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин, АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note. BP — blood pressure; HR — heart rate; RR — respiratory rate; SPO₂ — saturation; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; PCT — procalcitonin, ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Таблица 2. Распределение пациентов с ВБП в зависимости от оценки по шкале CRB-65**Table 2.** Distribution of patients with CAP depending on the CRB-65 score

Оценка по шкале CRB-65, баллы CRB-65 score, points	Профильное отделение (n=117) Profile department (n=117)	ОРИТ (n=6) / ICU (n=6)	Риск летального исхода, % Risk of fatal outcome, %	p
0	79 (67,5%)	0	1,2	0,001
1-2	38 (32,5%)	5 (83,3%)	8,15	0,001
3-4	0 (0%)	1 (16,7%)	31	0,001

(-0,211; p=0,022) и альбумином (-0,221; p=0,017) в группе пациентов, получающих лечение в профильном отделении.

У пациентов, находящихся в ОРИТ, корреляций ПКТ ЭТ с изучаемыми параметрами не зафиксировано.

Таблица 3. Показатели полуколичественного ПКТ ЭТ и количественного ПКТ у больных с тяжелой и нетяжелой ВБП
Table 3. Indicators of semi-quantitative PCT RT and quantitative PCT in patients with severe and non-severe CAP

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП Patients with mild CAP (n=117)	Пациенты с тяжелой ВБП Patients with severe CAP (n=6)	p
ПКТ ЭТ <0,5 нг/мл / PCT RT <0.5 ng/mL, n (%)	82 (70,1)	1 (16,7)	0,001
0,5 нг/мл ≤ПКТ ЭТ <2 нг/мл / 0.5 ng/mL ≥PCT RT <2 ng/mL, n (%)	25 (21,4)	0 (0)	0,001
2 нг/мл ≤ПКТ ЭТ <10 нг/мл, n (%) / 2 ng/mL ≥PCT RT <10 ng/mL, n (%)	3 (2,6)	1 (16,7)	0,001
ПКТ ЭТ ≥10 нг/мл / PCT RT ≥10 ng/mL, n (%)	7 (6,0)	4 (66,7)	0,001
ПКТ ЭТ положительный (≥0,5 нг/мл) / PCT RT positive (≥0.5 ng/mL), n (%)	35 (29,9)	5 (83,3)	0,001
ПКТ количественный, нг/мл / Quantitative PCT, ng/mL, Me [Q1; Q3]	0,14 [0,09; 0,67]	10,80 [4,21; 61,63]	0,003

Примечание. ПКТ — прокальцитонин, ПКТ ЭТ — прокальцитонин экспресс-тест.

Note. PCT — procalcitonin, RT — procalcitonin rapid test.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовательский интерес, касающийся роли ПКТ в качестве маркера бактериальной инфекции легких, отражается в большом количестве публикаций по этой проблематике. Также ПКТ рассматривается для ранней диагностики инфекционных осложнений после больших оперативных вмешательств и сепсиса. Его уровень в крови >0,5 нг/мл рассматривается как универсальный маркер системного бактериального воспаления [21, 22]. Взаимосвязи уровней ПКТ и степени тяжести ВБП составили предмет научного интереса в работе W.H. Self et al. [23]. Было проведено многоцентровое перспективное когортное исследование с участием 2320 больных с ВБП, где оценивались риски вазопрессорной поддержки и искусственной вентиляции легких. Авторами установлена прямая связь между значениями ПКТ и степенью тяжести ВБП. Так, при концентрации ПКТ ≥10 нг/мл риск вазопрессорной поддержки и искусственной вентиляции легких у больных с ВБП составлял 22,4%. В исследовании [24] изучалась прогностическая ценность ПКТ у 350 больных, госпитализированных с ВБП. Обнаружено, что у больных с летальным исходом значения ПКТ были существенно выше, чем у выживших пациентов. По мнению авторов, ПКТ может служить достоверным прогностическим биомаркером в моделировании исхода у лиц, госпитализированных по поводу ВБП.

Таким образом, максимально раннее определение ПКТ может быть полезно в качестве срочного диагностического теста для определения тактики лечения, маршрутизации с потенциальным снижением рисков развития осложнений и смертности у пациентов с системной инфекцией бактериального генеза. В России для определения ПКТ экспресс-методом имеется единственная запатентованная и финансово доступная полуколичественная тест-система [20], которая и составила предмет изучения в нашем исследовании в связи с различными клинико-лабораторными параметрами ВБП разной степени тяжести у госпитализированных пациентов.

Нами в клинических условиях показано, что более высокие значения ПКТ ЭТ регистрируются у тех пациентов, которые имеют неблагоприятные изменения общеклинических маркеров степени тяжести ВБП (более низкие показатели систолического и диастолического АД, уровня сатурации крови кислородом, более высокие значения ЧСС и ЧДД) и госпитализированы в ОРИТ, в то время как клас-

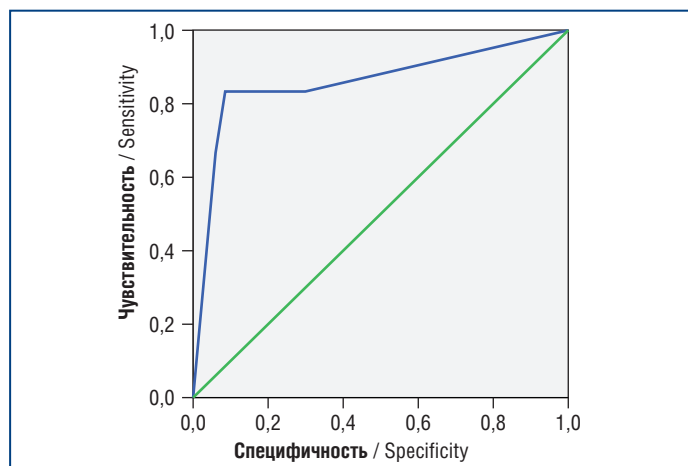


Рисунок. ROC-кривая для высоких значений ПКТ ЭТ (≥2 нг/мл) в отношении риска госпитализаций больных с ВБП в ОРИТ

Figure. ROC curve for cut-off values of PCT RT (≥2 ng/mL) regarding to the risk of patient hospitalization with CAP in the ICU

сические острофазовые маркеры (уровни СРБ, фибриногена, лейкоцитов) у пациентов, которые были маршрутизированы в отделение пульмонологии и ОРИТ, не отличались. Последнее объясняется данными литературы, свидетельствующими о том, что механизм продукции ПКТ при индукции бактериальной инфекции запускается быстрее и отличается от характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как фактор некроза опухолей α, интерлейкины 6 и 10, СРБ [6, 12, 17].

Выявленные особенности подтверждены при корреляционном анализе в группе пациентов с пневмонией средней степени тяжести (госпитализированные в профильное отделение): прямая корреляция ПКТ ЭТ и ЧСС, ЧДД со степенью ДН и количеством баллов по шкале CRB-65 и обратные корреляции с уровнем оксигенации крови, общим белком и альбумином. Данное пилотное исследование может служить отправной точкой для масштабных рандомизированных научных проектов, оценивающих не только концентрацию ПКТ ЭТ у пациентов, маршрутизированных в различные отделения стационара, но и их прогноз, в том числе уровень летальности. Отсутствие статистически значимых корреляционных связей в группе пациентов с тяжелой

Таблица 4. Корреляционные связи ПКТ ЭТ с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у больных с нетяжелой и тяжелой ВБП**Table 4.** Correlations of PCT RT with clinical, laboratory and instrumental indicators in patients with mild and severe CAP

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП / Patients with mild CAP (n=117)		Пациенты с тяжелой ВБП / Patients with severe CAP (n=6)	
	r	p	r	p
Возраст / Age	0,117	0,208	-0,185	0,725
Систолическое АД / Systolic BP	-0,131	0,160	-0,033	0,950
Диастолическое АД / Diastolic BD	-0,132	0,146	0,270	0,680
ЧСС / HR	0,234	0,011	0,427	0,404
ЧДД / RR	0,273	0,003	-0,367	0,475
SpO ₂	-0,349	0,001	-0,624	0,183
Степень ДН / Respiratory distress stage	0,289	0,002	0,141	0,789
Температура тела / Body temperature	0,114	0,222	0,494	0,320
Лейкоциты / WBC count	-0,021	0,822	0,494	0,320
Эритроциты / RBC count	-0,140	0,133	0,463	0,355
Гемоглобин / Hgb count	-0,052	0,577	0,309	0,552
Тромбоциты / Platelet count	-0,076	0,415	-0,791	0,111
СОЭ / ESR	0,090	0,365	-0,889	0,111
СРБ / CRP	-0,003	0,978	0,001	0,998
Фибриноген / Fibrinogen	0,029	0,768	0,339	0,510
Общий белок / Total protein	-0,211	0,022	-0,123	0,816
Альбумин / Albumin	-0,221	0,017	-0,154	0,770
Калий / Potassium	0,065	0,530	0,247	0,637
Натрий / Sodium	-0,187	0,067	0,309	0,552
АЛТ / ALT	0,057	0,553	0,617	0,192
АСТ / AST	0,130	0,176	0,001	0,987
Креатинин / Creatinine	0,037	0,695	0,494	0,320
Глюкоза / Glucose	0,026	0,787	0,062	0,908
CRB-65	0,264	0,004	0,224	0,670

Примечание. r — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Note. r is Spearman's rank correlation coefficient.

пневмонией в нашей работе, вероятно, обусловлено малым количеством пациентов, что является ограничением проведенного исследования, и требует дальнейшего изучения на больших выборках. Нами получена хорошая диагностическая значимость значений ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл в оценке необходимости госпитализации в ОРИТ по данным ROC-анализа с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Важно отметить, что вирусные инфекции, даже имеющие тяжелое течение, аллергические нарушения, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, отторжение трансплантата обычно не приводят к заметному повышению ($>2,0$ нг/мл) содержания ПКТ [17, 19, 21].

Полученные нами данные о значимости нового ПКТ ЭТ как фактора, который необходимо учитывать при марш-

рутизации пациентов в условиях стационара, согласуются с результатами других исследователей, подчеркивающих прогностическую ценность количественного определения ПКТ при ВБП. Опубликованный в 2016 г. метаанализ, включающий 21 клиническое исследование, показал, что уровень ПКТ является хорошим предиктором летального исхода при ВБП и ассоциирован с необходимостью в госпитализации в ОРИТ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели нового полуколичественного ПКТ ЭТ, определенные в первые сутки у пациентов с ВБП, не получавших ранее антибактериальную терапию, выше у тех, кто

находится в ОРИТ, по сравнению с больными, получающими лечение в профильном пульмонологическом отделении. Прямая ассоциация высоких уровней ПКТ ЭТ с клинико-лабораторными маркерами степени тяжести ВБП может способствовать выбору верной маршрутизации пациентов в рамках лечебно-профилактического учреждения. Значения ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл могут рассматриваться как одно из показаний для перевода пациента в ОРИТ.

Литература

- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806–1812. DOI: 10.1093/cid/cix647.
- Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одириев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;(71):120–134. DOI: 10.12737/article_5c89acc410ef3.79881136.
- Федеральная служба государственной статистики. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 27.05.2022).
- Garnacho-Montero J., Barrero-Garcia I., Gomez-Prieto M.G., Martin-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):667–677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403.
- Фесенко О.В., Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза. *Практическая пульмонология.* 2014;(2):20–26.
- Song Y., Sun W., Dai D. et al. Prediction value of procalcitonin combining CURB-65 for 90-day mortality in community-acquired pneumonia. *Exp Rev Respir Med.* 2021;15(5):689–696. DOI: 10.1080/17476348.2021.1865810.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология.* 2022;(1):6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз.* 2017;13(4):42–46. DOI: 10.15372/ATER20170407.
- Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.
- Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2017;57(8):28–33. DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2019.
- Moberg A.B., Jensen A.R., Paues J., Magnus F. C-reactive protein influences the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):210–216. DOI: 10.1080/13814788.2020.1852547.
- Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
- Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
- Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15(1):15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7.
- 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: 10.33667/2078-5631-2020-2.
- Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Тузовская О.В. Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса. *Медицинский алфавит.* 2021;(32):30–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-30-34.
- 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.

- Байрамова С.С., Николаев К.Ю., Цыганкова О.В. Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):279–282. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
- Велиев С.Н., Афиногенова Г.Н., Гудкова И.А. Тест-система для иммунохроматографического определения прокальцитонина в образцах цельной крови, сыворотке или плазме с целью экспресс-диагностики сепсиса. Патент на полезную модель RU169868U1. Опубл. 04.04.2017.
- Dudognon D., Levy C., Chalumeau M. et al. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children with Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009–2018. *Front Pediatr.* 2021;9:684628. DOI: 10.3389/fped.2021.684628.
- Ozkaya S., Omercikoglu S., Altunbas E. et al. Association of acute phase reactants with prognostic scores in community acquired pneumonia. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(2(B)):614–618. DOI: 10.47391/JPMA.630.
- Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J. 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.
- Guo S., Mao X., Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2018;19(1):193. DOI: 10.1186/s12931-018-0877-x.
- Liu D., Su L.X., Guan W. et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(2):280–288. DOI: 10.1111/resp.12704.

References

- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806–1812. DOI: 10.1093/cid/cix647.
- Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2019;(71):120–134 (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5c89acc410ef3.79881136.
- Federal State Statistics Service: official website. (Electronic resource.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (access date: 27.05.2022) (in Russ.).
- Garnacho-Montero J., Barrero-Garcia I., Gomez-Prieto M.G., Martin-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):667–677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403.
- Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I. Severe community-acquired pneumonia and prognosis rating scales. *Practicheskaya pulmonologiya.* 2014;(2):20–26 (in Russ.).
- Song Y., Sun W., Dai D. et al. Prediction value of procalcitonin combining CURB-65 for 90-day mortality in community-acquired pneumonia. *Exp Rev Respir Med.* 2021;15(5):689–696. DOI: 10.1080/17476348.2021.1865810.
- Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskiy B.Z. et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022;(1):6–35 (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Lатынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure. *Atherosclerosis.* 2017;13(4):42–46 (in Russ.). DOI: 10.15372/ATER20170407.
- Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.
- Lozhkina N.G., Khasanova M.Kh., Kuimov A.D. et al. Multifactorial prediction of long-term outcomes in patients who have undergone acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Cardiology.* 2017;57(8):28–33 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. 2019 (in Russ.).
- Moberg A.B., Jensen A.R., Paues J., Magnus F. C-reactive protein influences the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):210–216. DOI: 10.1080/13814788.2020.1852547.
- Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.

14. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
15. Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15(1):15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7.
16. Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V., Bayramova S.S. Significance of the new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in determining the severity of community-acquired pneumonia. *Medical alphabet.* 2020;(27):11–13 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-2.
17. Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Tuzovskaya O.V. Clinical significance of the determination of procalcitonin in the diagnosis of sepsis. *Medical alphabet.* 2021;(32):30–34 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-30-34.
18. Lazareva N.B., Zhuravleva M.V., Prokof'ev A.B., Shikh E.V. Potential possibilities of monitoring the concentration of procalcitonin during antibiotic therapy of lower respiratory tract infections. *Antibiotics and chemotherapy.* 2018;63(1–2):32–37 (in Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.
19. Bayramova S.S., Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V. The use of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia. *Therapeutic archive.* 2021;93(3):279–282 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
20. Veliev S.N., Afinogenova G.N., Gudkova I.A. Test system for immunochromatographic determination of procalcitonin in samples of whole blood, serum or plasma for the purpose of rapid diagnosis of sepsis. *Utility Model Patent RU169868U1.* Published 04.04.2017 (in Russ.).
21. Dudognon D., Levy C., Chalumeau M. et al. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children with Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009–2018. *Front Pediatr.* 2021;9:684628. DOI: 10.3389/fped.2021.684628.
22. Ozkaya S., Omercikoglu S., Altunbas E. et al. Association of acute phase reactants with prognostic scores in community acquired pneumonia. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(2(B)):614–618. DOI: 10.47391/JPMA.630.
23. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J. 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.
24. Guo S., Mao X., Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2018;19(1):193. DOI: 10.1186/s12931-018-0877-x.
25. Liu D., Su L.X., Guan W. et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(2):280–288. DOI: 10.1111/resp.12704.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Байрамова Сабина Саяровна — младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0002-4488-2493.

Цыганкова Оксана Васильевна — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Николаев Константин Юрьевич — д.м.н., профессор, ведущий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-4601-6203.

Контактная информация: Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ — филиала 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, профилактики и лечению», рег. № 122031700094-5.

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.06.2022.

Поступила после рецензирования 20.07.2022.

Принята в печать 12.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Sabina S. Bayramova — Junior Researcher at the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4488-2493.

Oksana V. Tsygankova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Konstantin Yu. Nikolaev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4601-6203.

Contact information: Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Financial Disclosure: the study was carried out within the framework of the budget topic of Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS under the State Task "Epidemiological monitoring of the public health and the study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" reg. No 122031700094-5.

No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.06.2022.

Revised 20.07.2022.

Accepted 12.08.2022.