

PHÂN BỐ TÁC NHÂN VI SINH VÀ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỒNG NHIỄM Ở BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG NẶNG

Nguyễn Thanh Nhật Hà¹, Cao Thị Mỹ Thuý^{1,2*}

Đỗ Hoàng Long¹, Phạm Hùng Vân³

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ phân bố tác nhân vi sinh và các yếu tố liên quan đến đồng nhiễm ở bệnh nhân (BN) viêm phổi cộng đồng nặng (community-acquired pneumonia - CAP) nặng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 91 BN CAP nặng điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 12/2024 - 01/2026. Tác nhân vi sinh được xác định bằng kỹ thuật multiplex real-time PCR (mRT-PCR). **Kết quả:** Nam giới chiếm 61,5%; tuổi trung bình là $72 \pm 12,3$; trung vị điểm Charlson là 2; đái tháo đường type 2 gặp nhiều nhất (17,5%). Tác nhân *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất (19,5%), *Influenza A virus* chiếm 53,8% trong nhóm virus. Tỷ lệ đồng nhiễm là 53,9%, gồm vi khuẩn - vi khuẩn (33%), vi khuẩn - virus (19,8%) và virus - virus (1,1%). Phân tích hồi quy đa biến ghi nhận tiền sử bệnh mạch máu não làm gia tăng nguy cơ đồng nhiễm gấp 4,1 lần (OR = 4,1; 95%CI: 1,02 - 16,49; p = 0,046); điểm Charlson ≥ 3 làm tăng nguy cơ đồng nhiễm gấp 3,47 lần (OR = 3,47; 95%CI: 1,1 - 10,95; p = 0,034). **Kết luận:** *Klebsiella pneumoniae* và *Influenza A virus* là các tác nhân thường gặp nhất. Đồng nhiễm chiếm tỷ lệ cao ở BN CAP nặng, chủ yếu là vi khuẩn - vi khuẩn. Tiền sử bệnh mạch máu não, điểm Charlson ≥ 3 là các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ đồng nhiễm.

Từ khóa: Viêm phổi cộng đồng nặng; Multiplex real-time PCR; Đồng nhiễm.

DISTRIBUTION OF MICROBIAL ETIOLOGY AND FACTORS ASSOCIATED WITH CO-INFECTION IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Abstract

Objectives: To determine the distribution of microbial etiology and factors associated with co-infection in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

³Viện Nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế

*Tác giả liên hệ: Cao Thị Mỹ Thuý (bscaothimythuy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 14/5/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i7.1966>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 91 patients with severe CAP treated at Can Tho Central General Hospital from December 2024 to January 2026. Microbial pathogens were identified using multiplex real-time PCR.

Results: Males accounted for 61.5% of patients, with a mean age of 72 ± 12.3 years and a median Charlson Comorbidity Index of 2. Type 2 diabetes mellitus was the most common comorbidity (17.5%). *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently detected bacterium (19.5%), while *Influenza A virus* predominated among viruses (53.8%). The overall co-infection rate was 53.9%, mainly bacterial - bacterial (33%), followed by bacterial - viral (19.8%) and viral - viral (1.1%). Multivariable regression analysis showed that a history of cerebrovascular disease increased the risk of co-infection by 4.1 times (OR = 4.1; 95%CI: 1.02 - 16.49; $p = 0.046$), and a Charlson Comorbidity Index ≥ 3 increased the risk by 3.47 times (OR = 3.47; 95%CI: 1.1 - 10.95; $p = 0.034$). **Conclusion:** *Klebsiella pneumoniae* and *Influenza A virus* were the predominant pathogens. Co-infection was common in patients with severe CAP. A history of cerebrovascular disease and a Charlson Comorbidity Index ≥ 3 were independent risk factors for co-infection.

Keywords: Severe community-acquired pneumonia; Multiplex real-time PCR; Co-infection.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi cộng đồng là bệnh lý thường gặp trong thực hành lâm sàng hô hấp. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ CAP nặng là 145/100.000 người dân, với tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày và 1 năm lần lượt là 30% và 47% [1]. Ngày nay, sự phát triển của kỹ thuật mRT-PCR đã góp phần quan trọng trong chẩn đoán tác nhân cho phép xác định nhanh chóng căn nguyên gây bệnh trong khoảng 1 giờ [2]. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra, tác nhân ở CAP nặng có sự thay đổi, trong đó đồng nhiễm ≥ 2 tác nhân chiếm khoảng 17% [3]. Điều này khác biệt so với những lý thuyết trước đây, viêm phổi chỉ do một tác nhân gây bệnh duy nhất. Đồng nhiễm vi sinh là vấn đề được các nhà lâm sàng quan tâm do liên quan đến việc sử dụng

kháng sinh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định tỷ lệ phân bố và các yếu tố liên quan đến đồng nhiễm tác nhân vi sinh ở BN CAP nặng tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 12/2024 - 01/2026.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 91 BN được chẩn đoán CAP nặng tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 12/2024 - 01/2026.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán CAP khi có thâm nhiễm mới xuất hiện trên X-quang hoặc cắt lớp vi tính lồng ngực kèm theo một trong các biểu hiện: Ho, khó thở, sốt hoặc hạ thân nhiệt, đau ngực kiểu màng phổi, khám phổi có

bất thường (ran nổ, tiếng thổi ống,...) và mức độ nặng theo tiêu chuẩn của Hội Lồng ngực Mỹ và Hội Bệnh truyền nhiễm Mỹ (2007) [4].

Chẩn đoán khi có 1 trong 2 tiêu chuẩn chính hoặc 3 trong 9 tiêu chuẩn phụ:

- Tiêu chuẩn chính: Cần thông khí xâm nhập hỗ trợ; sốc nhiễm khuẩn cần phải dùng thuốc vận mạch.

- Tiêu chuẩn phụ: Nhịp thở > 30 lần/phút, $PaO_2/FiO_2 < 250$, tổn thương ở nhiều thùy phổi, lẫn lộn hoặc mất định hướng, urea máu > 20mg/dL, giảm bạch cầu máu (số lượng bạch cầu < 4000 tế bào/mm³), giảm tiểu cầu máu (số lượng tiểu cầu < 100.000 tế bào/mm³), hạ nhiệt độ (nhiệt độ cơ thể < 36°C), hạ huyết áp cần phải hồi sức tích cực bằng dịch truyền.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN được xác định mắc lao phổi.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 12/2024 - 01/2026.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*: Giới tính (nam/nữ); tuổi; tiền sử mắc các bệnh đồng mắc (suy tim, hút thuốc lá, bệnh mạch vành, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, di chứng lao phổi, đái tháo đường type 2, suy thận mạn, ung thư, hội chứng Cushing, bệnh mạch máu não); tiền sử nhập viện 90 ngày gần đây; điểm Charlson;

tác nhân vi sinh phân lập được bằng mRT-PCR; đồng nhiễm vi sinh (có/không); hình thức đơn nhiễm (vi khuẩn/virus); hình thức đồng nhiễm (vi khuẩn - vi khuẩn/vi khuẩn - virus/virus - virus).

* *Quy trình nghiên cứu*:

Tất cả những BN CAP nặng nhập viện thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu và thu thập các biến số về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Đồng thời, tất cả BN được tiến hành lấy mẫu đờm trước khi sử dụng kháng sinh. Mẫu bệnh phẩm được gửi đến phòng xét nghiệm thuộc Viện Nghiên cứu và Phát triển Vi sinh lâm sàng Việt Nam, Thành phố Hồ Chí Minh để tiến hành kỹ thuật mRT-PCR sử dụng bộ kit xét nghiệm được nghiên cứu phát triển bởi Công ty TNHH Dịch vụ và Thương mại Nam Khoa. Tại phòng xét nghiệm, mẫu bệnh phẩm được đánh giá đạt chất lượng khi thỏa mãn tiêu chuẩn Bartlett (> 25 bạch cầu đa nhân trung tính và < 10 tế bào biểu mô/1 quang trường). Sau đó mẫu đạt chuẩn được tách chiết DNA và chạy mRT-PCR sử dụng các môi và TaqMan probe đặc hiệu để phát hiện và định lượng 52 tác nhân vi sinh. Tác nhân vi sinh được xác định là căn nguyên gây bệnh khi kết quả mRT-PCR phát hiện > 10⁵ bản sao/mL. Trong trường hợp có nhiều tác nhân gây bệnh trên 1 mẫu bệnh phẩm, BN được đánh giá có tình trạng đồng nhiễm vi sinh.

* *Phân tích dữ liệu*: Phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm (%). Phân tích các yếu tố liên quan bằng hồi

quy logistic đơn biến, sau đó phân tích đa biến. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện thông qua đề cương, với sự đồng ý của Hội đồng

Đạo đức Trường Đại học Y Dược Cần Thơ (24.213.HV/PCT-HĐĐĐ, ngày 28/6/2024). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ cho phép sử dụng và công bố phục vụ mục đích khoa học. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 91)

Đặc điểm	Giá trị, n (%)
Giới tính	
Nam	56 (61,5)
Nữ	35 (38,5)
Tuổi (năm), $\bar{X} \pm SD$	72 $\pm$ 12,3
Bệnh nền	
Suy tim	11 (6,4)
Hút thuốc lá	22 (12,7)
Bệnh mạch vành	25 (14,5)
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	16 (9,2)
Di chứng lao phổi	7 (4,0)
Đái tháo đường type 2	30 (17,3)
Bệnh thận mạn	12 (6,9)
Ung thư	12 (6,9)
Hội chứng Cushing	22 (12,7)
Bệnh mạch máu não	15 (8,7)
Giãn phế quản	1 (0,6)
Tiền sử nhập viện trong vòng 90 ngày, n (%)	41 (45,1)
Điểm Charlson, Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	2 (1 - 3)

Trong tổng số 91 BN được đưa vào nghiên cứu, nam giới chiếm 61,5%, độ tuổi trung bình là 72 $\pm$ 12,3. Điểm Charlson có trung vị là 2, trong đó đái tháo đường type 2 là bệnh nền chiếm tỷ lệ cao nhất (17,5%), giãn phế quản chiếm tỷ lệ thấp nhất (0,6%).

2. Tỷ lệ phân bố tác nhân vi sinh và yếu tố liên quan đến đồng nhiễm ở BN CAP nặng.

Bảng 2. Đặc điểm tác nhân ở BN CAP nặng (n = 91).

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đồng nhiễm		
Vi khuẩn - virus	18	19,8
Vi khuẩn - vi khuẩn	30	33,0
Virus - virus	1	1,1
Tổng	49	53,9
Đơn nhiễm		
Vi khuẩn	35	38,5
Virus	7	7,7
Tổng	42	46,1

Đồng nhiễm chiếm tỷ lệ cao (53,9%), trong đó hình thức đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (33%).

Bảng 3. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn ở BN CAP nặng

Tác nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34	19,5
<i>Escherichia coli</i>	25	14,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	13,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	13	7,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	12	6,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	10	5,7
<i>Enterococcus faecium</i>	8	4,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	3,4
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	5	2,9
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	5	2,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	2,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1,1
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	2	1,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,6
<i>Providencia sp.</i>	1	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,6

Trong số các vi khuẩn, *Klebsiella pneumoniae* chiếm tỷ lệ nhiều nhất (19,5%).

Bảng 4. Đặc điểm tác nhân virus ở BN CAP nặng.

Tác nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>Influenza A virus</i>	14	53,8
<i>Rhinovirus</i>	6	23,1
<i>Parainfluenza A virus 2</i>	2	7,7
<i>SARS-CoV-2</i>	2	7,7
<i>RSV</i>	1	3,8
<i>Adenovirus</i>	1	3,8

Trong số các tác nhân, *Influenza A virus* chiếm tỷ lệ cao nhất (53,8%).

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến đồng nhiễm tác nhân vi sinh ở BN CAP nặng trong phân tích hồi quy logistic đa biến (n = 91).

Đặc điểm	OR hiệu chỉnh	95%CI	p
Nam giới	0,5	0,19 - 1,27	0,147
Điểm Charlson ≥ 3	3,47	1,1 - 10,95	0,034
Bệnh mạch máu não	4,1	1,02 - 16,49	0,046
Suy tim	0,21	0,04 - 1,04	0,057

Theo phân tích hồi quy logistic đa biến, bệnh mạch máu não làm gia tăng nguy cơ đồng nhiễm gấp 4,1 lần (OR = 4,1; 95%CI: 1,02 - 16,49; p = 0,046), điểm Charlson ≥ 3 làm gia tăng nguy cơ đồng nhiễm gấp 3,47 lần (OR = 3,47; 95%CI: 1,1 - 10,95; p = 0,034).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của BN là 72 ± 12.3 tuổi, nam giới chiếm đa số (61,5%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Qu và CS tại Trung Quốc cũng ghi nhận độ tuổi trung vị là 61, tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế

(72,4%) [5]. Tương tự, Yang-Ning Liu và CS cũng có tỷ lệ nam giới chiếm đa số (68,3%) [6]. Về bệnh đồng mắc, điểm Charlson trong nghiên cứu chúng tôi có trung vị là 2 với khoảng tứ phân vị 1 - 3, đái tháo đường type 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (17,5%). Tỷ lệ này phù hợp với nghiên cứu của Qu và CS, tỷ lệ đái tháo đường cao, chiếm 19,6% [5].

2. Phân bố tác nhân vi sinh ở BN CAP nặng và yếu tố liên quan đến đồng nhiễm

Về tác nhân vi khuẩn, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tác nhân *Klebsiella pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất (19,5%), tiếp đến là *Escherichia coli* (14,4%). Trong khi đó, *Streptococcus pneumoniae* chỉ chiếm 8,6%. Trong nhóm tác nhân virus, *Influenza A virus* là tác nhân phổ biến nhất (53,8%). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu tại Trung Quốc, Yang-Ning Liu và CS cũng ghi nhận *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn hàng đầu gây bệnh trên đối tượng người trưởng thành và trên 60 tuổi (11,74%), *Pseudomonas aeruginosa* chiếm 10,39%, trong khi đó *Streptococcus pneumoniae* chỉ chiếm 7,97% [6]. Nghiên cứu của Xiaodong Wu và CS báo cáo *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) cao hơn so với *Streptococcus pneumoniae* (15,4%) trên nhóm BN suy giảm miễn dịch [7]. Báo cáo của Qu J và CS cũng ghi nhận *Influenza A virus* chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm virus (23,2%) [5]. Ngược lại, dữ liệu tại khu vực châu Âu và Nga có sự khác biệt so với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu của Miquel Ferrer và CS ghi nhận *Streptococcus pneumoniae* là tác nhân được phân lập nhiều nhất ở cả nhóm có thở máy xâm nhập (55%) và không thở máy xâm nhập (56%), tác nhân virus hô hấp chiếm 7,9% [3]. Zakharenkov và CS cũng ghi nhận *Streptococcus pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao (43,7%), trong khi *Klebsiella pneumoniae* chỉ chiếm 11,3% [8]. Sự khác biệt này là

do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ mắc bệnh nền cao như đái tháo đường type 2 (17,5%), ung thư (7%), và độ tuổi trung bình cao hơn ($72 \pm 12,3$). Bên cạnh đó, tiền sử nhập viện trong vòng 90 ngày chiếm tỷ lệ cao (45,1%). Đây là những yếu tố nguy cơ mắc các chủng vi khuẩn Gram âm. Đồng thời, điều này phản ánh đặc điểm mô hình vi sinh tại khu vực châu Á với sự chiếm ưu thế của các vi khuẩn Gram âm.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đồng nhiễm vi sinh ở mức rất cao (53,9%), vượt trội so với báo cáo của Qu J và CS (12,1%) và Yang-Ning Liu và CS (23,71%) [5, 6]. Hình thức đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn chiếm đa số (33%). Kết quả này khác biệt so với nghiên cứu của Yang-Ning Liu và CS, với hình thức đồng nhiễm vi khuẩn - virus chiếm đa số (12,33%) trong khi tỷ lệ này ở nghiên cứu của Qu J và CS là 29% [5, 6]. Sự chênh lệch này xuất phát từ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao ($72 \pm 12,3$), tỷ lệ nhập viện trong vòng 90 ngày lớn (45,1%). Đây là những yếu tố nguy cơ cho đồng nhiễm vi sinh. Bên cạnh đó, Yang-Ning Liu và CS cũng chỉ ra nhóm BN cao tuổi (> 60 tuổi) có tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn cao hơn so với nhóm người trưởng thành (18 - 60 tuổi) [6]. Điều này góp phần giải quyết được nguyên nhân dẫn đến đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn chiếm ưu thế trong nghiên cứu chúng tôi có độ tuổi già hóa chiếm đa số với độ tuổi trung bình của người bệnh cao ($72 \pm 12,3$).

Kết quả ghi nhận hầu hết các đặc điểm của người bệnh không có mối liên quan đến tình trạng đồng nhiễm vi sinh. Tiền sử bệnh mạch máu não và điểm Charlson ≥ 3 là các yếu tố làm tăng nguy cơ đồng nhiễm ở BN CAP nặng. Phát hiện của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Yang-Ning Liu và CS, khi tác giả này ghi nhận nhóm người cao tuổi (> 60 tuổi), đối tượng có nhiều bệnh đồng mắc và bệnh lý nền như bệnh mạch máu não, có tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn (8,17%) cao hơn đáng kể so với nhóm trẻ tuổi (3,16%) [6].

KẾT LUẬN

Tình trạng đồng nhiễm vi sinh xảy ra ở 53,9% trường hợp CAP nặng, chủ yếu là vi khuẩn - vi khuẩn. *Klebsiella pneumoniae* và *Influenza A virus* chiếm ưu thế. Tiền sử bệnh mạch máu não và điểm Charlson ≥ 3 là các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ đồng nhiễm lần lượt gấp 4,1 lần và 3,47 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, et al. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158(3):1008-1016.
2. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, et al. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from lower respiratory tract specimens of adult

patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019; 52(6):920-928.

3. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191721.

4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(suppl 2):S27-S72.

5. Qu J, Zhang J, Chen Y, et al. Aetiology of severe community-acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: A multicentre prospective study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2022; 11(1):556-566.

6. Liu YN, Zhang YF, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: A national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2023; 4(5):e330-e339.

7. Wu X, Li Y, Zhang M, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults based on metagenomic next-generation sequencing: A prospective multicenter study. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(4):1003-1015.

8. Zakharenkov IA, Rachina SA, Dekhnich NN, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Ter Arkh*. 2020; 92(1):36-42.