

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Купрюшина Ольга Александровна

**Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной
пневмонии и поражения легких вирусной этиологии
(включая COVID-19) у взрослых**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,

профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Актуальность проблемы и основные понятия	14
1.2 Этиология внебольничной пневмонии	15
1.3 Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии	21
1.3.1 Клинические симптомы и признаки	22
1.3.2 Лабораторные маркеры	25
1.3.3 Инструментальная диагностика	33
1.4 Роль математических моделей и номограмм в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной пневмонии	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Разработка алгоритма дифференциальной диагностики бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких	40
2.1.1 Процесс набора пациентов в исследование	40
2.1.2 Регистрируемые параметры	41
2.1.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	42
2.1.4 Этиологическая диагностика	42
2.1.5 Статистический анализ результатов исследования	43
2.2 Валидация разработанного алгоритма дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии	45
2.2.1 Процесс набора пациентов в исследование	45
2.2.2 Состав процедур исследования	46
2.2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	47
2.2.4 Идентификация микроорганизмов	48
2.2.5 Регистрация данных	49
2.2.6 Статистический анализ	50
2.3 Этическая экспертиза	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52

3.1 Сравнительный анализ пациентов с бактериальной пневмонией и вирусный поражением легких.....	52
3.1.1 Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких	67
3.2 Валидация модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких	76
3.2.1 Общая характеристика популяции исследования	76
3.2.2 Внешняя валидация модели.....	82
3.2.3 Анализ дополнительных лабораторных маркеров в дифференциальной диагностике	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 стала одной из крупнейших глобальных проблем здравоохранения, унесшей жизни миллионов людей по всему миру. Несмотря на значительное снижение заболеваемости SARS-CoV-2 продолжает занимать важное место среди возбудителей острых респираторных инфекций у взрослых, протекающих с поражением легких [58].

Во время пандемии COVID-19 основной акцент делался на оперативном обнаружении SARS-CoV-2, вызывавшем большинство случаев пневмонии, и назначении соответствующей терапии. Однако с увеличением количества вакцинированных и/или переболевших COVID-19 пациентов доля бактериальных внебольничных пневмоний (БВП) значительно возросла. Это повышает актуальность дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких, поскольку такие случаи требуют различных подходов к лечению и организации медицинской помощи [3, 5].

Существует ряд других респираторных вирусов, помимо SARS-CoV-2, которые также способны вызывать поражения легких. К ним, в частности, относятся вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и бокавирус человека [39, 117, 155].

Следует также отметить, что широкое использование вакцин против *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) развитых странах повлияло на структуру возбудителей внебольничной пневмонии (ВП) в детской и взрослой популяции [133]. В частности, во всех возрастных группах отмечено увеличение роли респираторных вирусов в этиологии заболевания [117].

Дифференциация ВП различной этиологии по-прежнему остается сложной задачей. Разработка диагностического алгоритма, направленного на определение

вероятности БВП до получения этиологической верификации на основании рутинно доступных методов исследования обеспечит возможность грамотной маршрутизации пациента, раннего начала адекватной этиотропной терапии, сокращения необоснованного применения антибиотиков (АБ) и, как следствие, селекции антибиотикорезистентности.

Степень разработанности темы исследования

До пандемии, вызванной SARS-CoV-2 вопрос дифференциации вирусного поражения легких и БВП активно изучался в детской популяции, где респираторные вирусы занимают более существенное место в структуре возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в том числе пневмонии [37]. Исследования показали, что такие стандартные лабораторные маркеры воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), а также показатели общего анализа крови, включая уровень лейкоцитов и нейтрофилов, демонстрируют достоверные различия между вирусной и бактериальной инфекцией респираторного тракта [45, 47, 99, 148]. Исследование Whuiyan M.U. и соавт. подтвердило важность комплексного подхода к диагностике респираторных инфекций - в частности, комбинация повышенного уровня СРБ с клиническими симптомами, такими как лихорадка либо отсутствие ринореи, имела лучшую диагностическую ценность при определении БВП [47].

Исследования, посвящённые клинико-лабораторной дифференциации COVID-19 и БВП, основываются преимущественно на ретроспективном анализе данных. Согласно ряду исследований, бактериальная пневмония характеризуется выраженным увеличением уровня лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, ПКТ, а также повышением соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. В отличие от этого, COVID-19 чаще ассоциируется с снижением уровня лимфоцитов [59, 81]. Работа Mason C.Y. и соавт. демонстрирует более высокие значения лейкоцитов при БВП,

а также более выраженное снижение СРБ на фоне системной антибактериальной терапии (АБТ). В исследовании Gharamti A.A. и соавт. продемонстрировано более высокое соотношение ферритин/ ПКТ у пациентов с COVID-19 по сравнению с БВП [70]. Для взрослой популяции в проспективном исследовании разработана модель дифференциации COVID-19 и пневмоний иной этиологии, включающая такие параметры, как уровень эозинофилов в крови, общий белок, преальбумин, калий, ЛПВП и ЛПНП [92]. Перспективными являются новые лабораторные маркеры, такие как програнулин, копептин и белок МхА однако их определение пока малодоступно в рутинной клинической практике [68, 77, 127, 147, 150].

Разграничение бактериальной и вирусной пневмонии с помощью рентгенографии ОГК по мнению экспертов представляет трудно выполнимую задачу [141]. С распространением использования компьютерной томографии (КТ) в период пандемии COVID-19 возможности для дифференциальной диагностики пневмоний разной этиологии значительно улучшилась. Тем не менее, согласно результатам исследований, точность дифференциации COVID-19 и "атипичной" пневмонии разной этиологии рентгенологами не превышает 75-80%, вне зависимости от их профессионального опыта и уровня квалификации [30]. Информативность лучевых методов может быть выше при внедрении в клиническую практику технологий машинного обучения и автоматического анализа изображений [31, 128, 139].

Цель и задачи исследования

Цель: Повышение эффективности дифференциальной диагностики БВП и вирусного поражения легких (включая COVID-19) у взрослых госпитализированных пациентов.

Задачи:

1. Провести анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных взрослых пациентов с БВП в сравнении с вирусным поражением легких, включая COVID-19.
2. Определить наиболее значимые объективные и субъективные показатели, ассоциированные с высокой вероятностью БВП у взрослых.
3. Разработать модели определения вероятности БВП у взрослых на основании объективных и субъективных показателей и определить их диагностическую точность.
4. Провести валидацию моделей определения вероятности БВП у взрослых в рамках проспективного многоцентрового исследования.
5. Изучить ценность дополнительных лабораторных маркеров (ферритин, ПКТ и их соотношения) в дифференциации БВП у взрослых и вирусного поражения легких.

Научная новизна

Впервые в России на большой когорте больных дана сравнительная характеристика клинических, лабораторных данных и рентгенологических изменений в легких у госпитализированных взрослых с БВП и вирусным поражением легких.

Впервые на основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев разработаны модели определения вероятности БВП у взрослых и определена их диагностическая точность.

Выполнена валидация разработанных моделей определения вероятности БВП на проспективной когорте взрослых пациентов с верифицированной этиологией заболевания, в том числе с использованием дополнительных маркеров - ферритина и ПКТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенного исследования состоит в определении доступных в клинической практике показателей (уровень сознания, ЧСС, потребность в вазопрессорах, общий белок сыворотки крови, количество нейтрофилов и лимфоцитов), которые могут использоваться для дифференциальной диагностики БВП и вирусного поражения легких у взрослых.

Разработанные модели и номограммы определения вероятности БВП позволяют выбрать оптимальную стратегию диагностики и лечения взрослых пациентов в ранние сроки госпитализации до установления этиологического диагноза.

Диагностическая точность разработанных моделей может снижаться в сезоны подъема заболеваемости *M. pneumoniae* в связи с существенным отличием данной когорты больных от других бактериальных пневмоний.

Использование ферритина и ПКТ в дополнение к рутинно доступным клиническим и лабораторным показателям не улучшает дискриминантную способность моделей определения вероятности БВП у взрослых.

Методология и методы исследования

Исследование включало два этапа. На первом, ретроспективном этапе, включено 400 пациентов, включая 100 пациентов с БВП и 300 пациентов с вирусным поражением легких, проведён сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных у этих пациентов. В результате многофакторного анализа определены критерии, позволяющие определять вероятность БВП, а также разработаны модели для дифференциальной диагностики.

На втором этапе проведено проспективное клинико-микробиологическое исследование. Включено 152 пациента, госпитализированных с ВП в многопрофильные стационары различных регионов Российской Федерации (РФ) в период с июля по ноябрь 2023 года. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие. Всем пациентам проведено обследование с использованием общеклинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Изучены особенности этиологии ВП у взрослых после завершения пандемии COVID-19 с использованием различных методов диагностики, оценен “вклад” респираторных вирусов и трудно культивируемых/некультивируемых бактериальных возбудителей в структуру возбудителей. Проведена внешняя валидация разработанных на ретроспективном этапе моделей и проанализирована значимость дополнительных лабораторных показателей для дифференциации вирусного поражения легких и БВП.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми показателями, позволяющими определить вероятность БВП у взрослых, являются: наличие озноба и отсутствие слабости, большая ЧСС, снижение уровня сознания, назначение вазопрессоров в первые сутки госпитализации, меньший уровень общего белка, больший индекс нейтрофилы/лимфоциты, больший уровень мочевины, отсутствие протеинурии и односторонняя локализация инфильтрации по данным рентгенографии/КТ ОГК.

2. Оптимальными характеристиками в определении вероятности БВП обладает модель, включающая ЧСС, потребность в вазопрессорах в первые сутки госпитализации, уровень сознания, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, уровень общего белка, локализация инфильтрации (односторонняя/двусторонняя), наличие озноба и слабости при замещении пропусков с помощью медианы (точность

прогноза – 90%, чувствительность – 76%, специфичность – 95%, положительная прогностическая ценность – 83%).

3. При валидации модели вероятности БВП на проспективной выборке лучшими характеристиками обладал вариант, включающий нарушение сознания, ЧСС, назначение вазопрессоров в первые сутки госпитализации, уровень общего белка, индекс нейтрофилы/лимфоциты (точность прогноза - 76%, чувствительность – 77%, специфичность – 75%, положительная прогностическая ценность – 74%). Диагностическая точность модели снижается при высоком удельном весе *M. pneumoniae* в структуре возбудителей. Добавление ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ПКТ не улучшают дискриминантную способность модели.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Проведенная соискателем диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, п.4 - диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в лечебный процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточной выборкой, использованием современных лабораторно-инструментальных диагностических методов, современных методов статистического анализа, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2024» 16-17 апреля 2024 года (Москва, Россия), на XXVI международном конгрессе Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 29-31 мая 2024 года (Москва, Россия) и на II Национальном конгрессе с международным участием «Пульмонология XXI века».

Апробация результатов научной работы проходила на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол №7 от 6 мая 2025 года.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных по обозначенной теме, разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, сформированы и заполнены базы данных. Автор осуществлял включение пациентов в исследование, проводил их клиническое обследование и организовывал сбор биоматериалов для этиологической диагностики ВП, а также координировал включение пациентов в центрах в проспективной части работы. Автором проведена статистическая обработка и анализ полученных данных, написание публикаций и материалов для научных презентаций по теме исследования. Автором лично сформулированы основные положения диссертации, составляющие её новизну и практическую значимость.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в журналах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иных публикации, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 133 страницах текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, заключения, выводы, практические

рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, который содержит 156 источника (25 российских и 131 зарубежных), 1 приложения. Работа проиллюстрирована 26 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность проблемы и основные понятия

Пневмонии представляют собой группу острых инфекционных заболеваний легких, которые различаются по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике. Все пневмонии характеризуются очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [3, 8]. Пневмония диагностируется при наличии легочного инфильтрата, подтвержденного инструментально, в сочетании с минимум двумя из следующих признаков: кашель и продукция мокроты, повышение температуры тела, лабораторные маркеры (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом), а также изменения при аускультации и перкуссии, подтверждающие наличие легочной консолидации.

Пневмонию классифицируют как внебольничную (ВП), если она возникла вне медицинского учреждения или была диагностирована в течение первых 48 часов после поступления пациента в стационар [3, 21].

ВП относится к заболеваниям с высоким медицинским и социально-экономическим бременем, что обусловлено высокой заболеваемостью, частотой госпитализаций и летальностью у определенных категорий больных [41, 83, 114]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ВП является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах, несмотря на достижения в области диагностики и лечения инфекционных заболеваний, особенно среди детей и пожилых людей.

В европейских странах уровень заболеваемости ВП варьируется в широких пределах, составляя от 45 до 2940 на 100 000 населения в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [41].

В США ежегодная заболеваемость пневмонией, требующей госпитализации составляет 24,8 случаев на 10 000 взрослых, причем этот показатель заметно выше у лиц пожилого и старческого возраста [49].

ВП является одним из наиболее клинически важных заболеваний у взрослых и согласно данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2022 году смертность от болезней органов дыхательной системы составила 55,6 на 100 000 взрослых [16]. Летальность при ВП в США, Канаде, Европе и Латинской Америке варьируется от 7,3% до 13,3%, при этом наиболее высокие показатели наблюдаются в странах Латинской Америки [100]. Риск неблагоприятного исхода при ВП определяется множеством факторов, таких как возраст пациента, тяжесть заболевания, наличие сопутствующих патологий. Кроме того, важную роль играют своевременность диагностики и адекватность лечения [3].

ИНДП, включая ВП, являются основной причиной смерти во всем мире [32, 46, 84]. Согласно данным Global Burden of Disease Study 2019 ИНДП, стали причиной 489 миллионов случаев заболевания и 2,5 миллионов смертей среди людей всех возрастов среди 204 стран [32].

1.2 Этиология внебольничной пневмонии

Спектр возбудителей ВП отличается значительным разнообразием. Определенные факторы, такие как возраст пациента, наличие сопутствующих хронических заболеваний, условия окружающей среды и эпидемиологическая обстановка в регионе, тяжесть заболевания играют важную роль в частоте встречаемости конкретных возбудителей ВП. Кроме того, на вероятность инфицирования тем или иным патогеном могут влиять особенности иммунной системы пациента и предшествующая антибактериальная терапия (АБТ) [3, 78]. Учет этих факторов позволяет предположить вероятную этиологию ВП у конкретного пациента, что является необходимым условием для выбора адекватных режимов эмпирической АБТ и улучшения прогноза.

Своевременная этиологическая диагностика является важнейшим элементом успешного и рационального лечения пациентов с ВП [13]. Несмотря на значительные достижения в области клинической микробиологии, достоверное установление этиологии ВП сопряжено с рядом трудностей и оказывается успешным менее чем в 50% случаев [48, 49, 101]. Использование дополнительных методов диагностики, таких как методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) и экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) серогруппы 1 существенно повышает частоту установления этиологического диагноза ВП [53, 69, 79, 80, 129, 131].

Степень тяжести выступает одним из ключевых факторов, оказывающих влияние на этиологию ВП. Значительную часть в структуре возбудителей ВП у амбулаторных пациентов занимают *S. pneumoniae*, “атипичные” бактериальные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*)) и респираторные вирусы. У пациентов, находящихся на лечении в терапевтических отделениях, возрастает клиническая значимость *H. influenzae* и энтеробактерий. При этом *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* не играют значимой роли в этиологии ВП, требующей лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В большинстве случаев тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) ассоциирована с такими микроорганизмами, как *S. pneumoniae*, представители порядка Enterobacterales, *S. aureus* и *L. pneumophila* [3, 21, 78].

Наиболее распространенными возбудителями среди респираторных вирусов являются вирусы гриппа, коронавирусы, включая SARS-CoV-2, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и человеческий бокавирус [21, 39, 58, 117, 155]. Выделяют первичную вирусную пневмонию, развивающуюся вследствие непосредственного вирусного поражения легких, и вторичную бактериальную пневмонию, возникающую на фоне первичного вирусного поражения легких или как осложнение респираторной вирусной инфекции [2, 21, 117]. Частота коинфекций, включая сочетание разных бактериальных возбудителей и респираторных вирусов, может быть значительной среди пациентов,

госпитализированных с ВП; это приводит к более тяжелому течению заболевания и ухудшает прогноз [118, 137].

Систематический обзор, включавший 82 исследования за период с 2011 по 2021 год проведенных в европейских странах, продемонстрировал, что наиболее частым бактериальным возбудителем ВП являлся *S. pneumoniae* (43% случаев), далее следовали *H. influenzae* (16,1%) и *S. aureus* (9,6%). Вирусы были менее распространены и выявлялись в 6,8% случаев [41].

Исследование EPIC, в котором приняли участие 2488 пациентов с диагнозом ВП, показало иную картину распространенности респираторных вирусов. Наиболее частыми возбудителями ВП оказались риновирус (у 9% пациентов) и вирус гриппа (у 6% пациентов), а среди бактериальных возбудителей преобладал *S. pneumoniae* (у 5% пациентов). Следует отметить, что установить этиологический диагноз в данном исследовании удалось только в 38% случаев [49].

Исследование Jennings L.C. и соавт., также подтверждает более значимый вклад вирусов в структуру возбудителей ВП. В исследование включены 304 пациента с ВП, этиологический диагноз удалось установить у 177 (58%) из них. На первом месте по частоте встречаемости оказался *S. pneumoniae*, составляя 31% случаев, при этом респираторные вирусы выявлены у 29% больных. Наиболее распространёнными вирусами были риновирус и вирус гриппа А, на долю которых приходилось 10 и 8%, соответственно. Для идентификации вирусов применялись серологические методы и обнаружение вирусов в назофарингеальных мазках разными методами, включая ПЦР [88].

Другое проспективное многоцентровое исследование, в которое с 2004 по 2006 года включили 193 госпитализированных пациента с ВП, также подтверждает значимость респираторных вирусов в этиологии ВП. Идентифицировать возбудителя ВП удалось у 75 (39%) пациентов, из них у 38 (51%) выявлена бактериальная инфекция, у 29 (39%) - вирусная и у 8 (11%) – ассоциация вирусов и бактериальных возбудителей. Среди респираторных вирусов наиболее распространёнными были вирусы гриппа, метапневмовирус и респираторно-синцитиальный вирус [154].

Вероятно, такие результаты обусловлены активным внедрением в практику МАНК, благодаря которым расширяются диагностические инструменты для трудно/некультивируемых возбудителей ВП [142]. Отмечается тенденция к увеличению доли респираторных вирусов и в структуре возбудителей ТВП [89, 93, 155]. Роль вирусных инфекций в этиологии ТВП у пациентов, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ и ИВЛ, оценивалась в проспективном исследовании Karhu J. и соавт. с 2008 по 2012 год. В данное исследование включено 49 пациентов, из них у 21 (43%) выявлена бактериальная инфекция, у 5 (10%) обнаружены респираторные вирусы (10%) и в 19 (39%) - ассоциация бактериальных и вирусных возбудителей; таким образом, в целом у 24 (49%) пациентов была подтверждена вирусная этиология заболевания. Наиболее часто выявляемыми вирусами стали риновирус, обнаруженный в 15 (58%) случаях и аденовирус, который был выявлен у 4 (15%) пациентов. Среди бактериальных возбудителей преобладал *S. pneumoniae* – 28 (57%) случаев [93].

В рамках ретроспективного исследования проанализированы результаты патолого-анатомических исследований пациентов, умерших от ВП, которые проходили лечение в стационаре г. Новосибирска в период с 2016 по 2018 год. В 65,2% случаев при посмертном бактериологическом исследовании образцов ткани легких возбудитель не выявлен. Среди верифицированных возбудителей ВП наиболее часто встречались *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), а также микст-инфекции, которые составили 30% случаев [4]. Так как в данном исследовании для этиологической верификации использовалась только культуральная диагностика, значимость респираторных вирусов и трудно-/некультивируемых бактериальных возбудителей оценить не представлялось возможным.

Несмотря на определенные региональные различия, *S. pneumoniae* остается доминирующим возбудителем ВП по всему миру [41, 136, 137]. Так, например, согласно данным систематического обзора, в Индии данный возбудитель являлся причиной 19% случаев ВП у пациентов старше 12 лет [136]. К другим частым

возбудителям относились *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae* и *L. pneumophila* – выявлялись в 15,5, 10,5 и 7,3% случаев, соответственно.

В российском исследовании, которое было направлено на анализ структуры бактериальных возбудителей ВП у взрослых пациентов, проходивших лечение в лечебных учреждениях Смоленска, этиологический диагноз был установлен у 127/326 (39%) пациентов, включая 63 (19,3%) пациента с ТВП. Согласно полученным результатам в структуре нетяжелой ВП превалировали *M. pneumoniae* (32,1%), *H. influenzae* (20,2%) и *S. pneumoniae* (12,8%), в случаях ТВП наиболее часто встречались *S. pneumoniae* (41,2%), *L. pneumophila* (11,8%), *M. pneumoniae* (11,8%) и *E. coli* (11,8%). В этом исследовании этиологическая диагностика проводилась с использованием бактериологических исследований, ПЦР и иммуносерологических тестов [19].

Среди госпитализированных пациентов с ВП и сопутствующей ХСН у 46% удалось установить этиологический диагноз, доминирующим возбудителем оказался *S. pneumoniae*, который был обнаружен в 69,7% случаев. Следом за ним по частоте идентификации следовали респираторные вирусы (вирус парагриппа типа 3, коронавирус и метапневмовирус человека) – 13,1% [25].

В масштабном проспективном исследовании, в котором приняли участие 1166 пациентов из 17 европейских стран, проходивших лечение в ОРИТ с диагнозом ТВП, этиологию заболевания удалось определить в 63,4% случаев. Самым часто идентифицируемым патогеном оказался *S. pneumoniae*, обнаруженный в 28,6% случаев, реже встречались *S. aureus*, *L. pneumophila* и *H. influenzae* - в 5,9, 5,5 и 4,8% случаев, соответственно [116].

Однако, несмотря на лидирующие позиции *S. pneumoniae*, в некоторых работах отмечена тенденция к уменьшению его доли в структуре возбудителей ВП - например, в Германии с 58% в 2004 году до 37,5% в 2016 году [22, 133]. В США общее снижение доли *S. pneumoniae* в этиологии ВП было еще более заметным по сравнению с странами Европы [101]. Такие изменения, вероятно, связаны с широким использованием вакцинопрофилактики, которая в развитых странах

проводится всем детям и рекомендована взрослым с факторами риска инвазивной пневмококковой инфекции [22, 151].

Развитие ВП нередко определяется сочетанием факторов риска и сопутствующих заболеваний, которые также определяют более высокую вероятность инфицирования определенным возбудителем [3, 8]. Например, *H. influenzae* чаще становится причиной ВП у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также у курильщиков. Употребление внутривенных наркотических веществ значительно повышает риск пневмонии, вызванной

S. aureus. *P. aeruginosa* чаще выявляется у пациентов, которые длительное время принимают системные глюкокортикостероиды (ГКС), а также у больных с бронхоэктазами или муковисцидозом. При пневмонии, развившейся вследствие аспирации, возбудителями чаще являются энтеробактерии и анаэробы. Контакт с кондиционерами с централизованным охлаждением, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды повышает риск развития ВП, вызванной *L. pneumophila* [3].

В рамках проспективного исследования Ruiz M. и соавт. изучали связь между сопутствующими заболеваниями, возрастом, тяжестью течения и различными возбудителями ВП [98]. Курение чаще ассоциировалось с пневмонией, вызванной *L. pneumophila* и *S. pneumoniae*. Наличие сопутствующих заболеваний легких и печени, а также злоупотребление алкоголем тесно коррелировали с ВП, вызванной *S. pneumoniae*, и случаями смешанных инфекций. Кроме того, сопутствующие заболевания легких повышали риск развития ВП, обусловленной грамотрицательными бактериями, в том числе *P. aeruginosa*. У пациентов без сопутствующих заболеваний чаще выявлялась вирусы или “атипичные” бактериальные возбудители. Кроме этого, инфицированию “атипичными” бактериальными патогенами оказались более подвержены пациенты моложе 60 лет (ОШ: 2,3; 95% ДИ: 1,2–4,5), особенно это было характерно для *M. pneumoniae* (ОШ: 5,3; 95% ДИ: 1,7–16,8). Пневмония, требующая госпитализации в ОРИТ, чаще была

связана с *S. pneumoniae* (ОШ: 2,5; 95% ДИ: 1,3–4,7), энтеробактериями и *P. aeruginosa* (ОШ: 2,5; 95% ДИ: 0,99–6,5) [78].

Эти данные подчеркивают важность учета факторов риска, таких как возраст, сопутствующие заболевания и вредные привычки для определения вероятных возбудителей ВП и выбора оптимальной тактики лечения [78].

Эпидемические вспышки и пандемии, такие как пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, ежегодные сезонные эпидемии гриппа, а также спорадические вспышки микоплазменной инфекции, приводят к изменению соотношения возбудителей, вызывая временное повышение доли определённых патогенов в этиологической структуре ВП. Например, конец 2019 года ознаменовался появлением SARS-CoV-2, который вызвал глобальную пандемию и ассоциировался с ростом вирусного поражения легких [56, 59, 86]. Также следует отметить что, эпидемиологические меры, направленные на снижение заболеваемости и смертности от COVID-19 (введение локдауна, ношение масок, социальное дистанцирование и др.), способствовали значительному снижению передачи и распространения других респираторных возбудителей – как вирусов, так и бактерий [105, 145].

Подобные изменения диктуют необходимость регулярного мониторинга за этиологической структурой ВП и требуют адаптации стратегий диагностики и лечения, чтобы минимизировать последствия для общественного здравоохранения.

1.3 Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии

Оценка вероятности ВП определенной этиологии, в частности, дифференциация БВП и вирусного поражения легких до окончательной верификации этиологического диагноза представляет большой практический интерес в связи с разными стратегиями ведения пациентов – в частности, выбора места лечения и необходимости изоляции больных, назначения этиотропной терапии.

Следует отметить, что срок ожидания результатов большинства доступных методов микробиологического исследования составляет от 12 ч до 5 дней, что ограничивает их ценность для принятия решения в ранние сроки с момента выявления заболевания. Развивающиеся методы экспресс-диагностики ВП отличаются недостаточно высокой чувствительностью и ограниченным набором выявляемых возбудителей.

Вопрос дифференциации вирусного поражения легких и БВП активно изучался у детей в связи с более высокой частотой выявления в данной популяции респираторных вирусов по сравнению с взрослыми пациентами [50, 109].

С целью определения вероятности БВП или, напротив, вирусного поражения легких предпринимались попытки использовать клинические симптомы и признаки заболевания, разнообразные лабораторные маркеры и результаты визуализирующих методов исследования, в первую очередь рентгенологические “находки” в легочной паренхиме [37, 47, 66, 140, 148].

1.3.1 Клинические симптомы и признаки

До пандемии COVID-19 симптомы и признаки ВП редко являлись предметом исследований, направленных на поиск путей дифференциации БВП и вирусного поражения легких ввиду их схожести [17].

Так, в ретроспективном исследовании Korppi M. и соавт. у детей не было выявлено значимых различий при оценке симптомов и признаков в случае сравнения ВП, вызванной пневмококками, респираторными вирусами и “атипичными” бактериальными возбудителями [143, 144]. В проспективном исследовании у взрослых при сравнении клинических симптомов только наличие кашля достоверно чаще ассоциировалось с вирусной этиологией ВП в многофакторном регрессионном анализе (ОШ 5,536, 95% ДИ 2,130-14,390) [144].

По данным Jennings L.C. и соавт. наличие миалгии было связано с пневмонией, вызванной любым респираторным вирусом (ОШ 3,62, 95% ДИ 1,29–10,12), в том числе вирусами гриппа (ОШ 190,72, 95% ДИ 3,68–9891,91) у госпитализированных взрослых пациентов. Других надежных клинических предикторов вирусной пневмонии в данном исследовании обнаружено не было [88].

В связи с важностью ранней идентификации COVID-19 с возможностью изоляции пациентов и снижения риска распространения инфекции пандемия существенно повысила интерес к изучению клинических особенностей ее течения в разных группах больных, чему посвящены многочисленные работы [42, 43, 62, 82, 120]. Систематические обзоры показывают, что наиболее распространенными симптомами COVID-19 являются лихорадка, кашель, слабость и одышка [42, 62].

В ходе ряда работ исследователи предприняли попытку анализа и сравнения клинических особенностей пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2, и ВП другой этиологии [34, 40, 51, 52, 59, 75].

Так, в ретроспективном исследовании Tian J. и соавт. у пациентов с ВП чаще, чем при инфекции COVID-19 наблюдалась продукция мокроты (29 против 17%, соответственно, $p=0,019$), в то же время миалгия или слабость были более характерны для COVID-19 (28 против 17%, $p=0,033$). Возраст, пол, распространенность сопутствующих заболеваний и тяжесть пневмонии, которая оценивалась с помощью шкалы CRB-65, в обеих группах значимо не различались [51].

При сравнении поражения легких в рамках COVID-19 с ВП другой этиологии (пациенты с отрицательным результатом тестов на SARS-CoV-2 и грипп А/В) лихорадка и одышка встречались чаще в исследуемой группе, продукция мокроты – в контрольной [59].

Fernández L.S. и соавт., анализируя различия в клинической картине заболевания у пациентов с пневмококковой пневмонией с бактериемией и COVID-19-ассоциированным поражением легких в проспективном исследовании, выполненном в Испании, отметили, что в группе БВП наблюдалось более тяжелое

течение заболевания и более высокая частота госпитализаций в ОРИТ, в этой же группе чаще регистрировались лихорадка, боль в грудной клетке, одышка, гнойная мокрота при меньшей продолжительности симптомов болезни [34].

В исследовании Horvath V.J. и соавт. сравнивали поражение легких, ассоциированное с SARS-CoV-2 (случаи) с историческим контролем госпитализированных пациентов с ВП. Боль в животе, диарея, и тошнота регистрировались чаще в контрольной группе (23,3 против 3,4 %, 18,6 против 0% и 23,3 против 3,4%, соответственно). Однако существенной разницы в частоте респираторных жалоб между группами не обнаружено [52].

Miyashita N. и соавт. анализировали две группы пациентов в рамках многоцентрового проспективного исследования: с поражением легких при COVID-19 и ВП, ассоциированной с *M. pneumoniae*. Установлено, что потеря вкуса и обоняния регистрировались исключительно у пациентов с COVID-19 с частотой 19,2% и 17,5%. Наряду с этим в группе микоплазменной пневмонии чаще наблюдались кашель (98,1 против 63,2%, $p < 0,001$), выделение мокроты (60 против 13,2%, $p < 0,001$), боль в горле (35,2 против 23,8%, $p < 0,001$) и боль в грудной клетке (15,2 против 2,8%; $p < 0,001$) [40].

Систематический обзор, включавший 16 исследований и 7706 участников, показал низкую диагностическую точность отдельных симптомов и признаков в выявлении COVID-19, в том числе протекающем с поражением легких [134]. Всего анализировалось 27 клинических проявлений заболевания, разделенных на 4 группы: системные, респираторные, гастроинтестинальные и кардиоваскулярные.

Таким образом, несмотря на наличие определенных различий в частоте встречаемости отдельных симптомов и признаков между COVID-19 и БВП, большинство исследователей отмечают ограниченную эффективность их использования для четкого разграничения этих заболеваний, предлагая сосредоточить дальнейшие исследования на оценке их комбинаций, а также сочетании с объективными лабораторными и/или инструментальными изменениями.

1.3.2 Лабораторные маркеры

Перечень лабораторных маркеров, которые изучались у пациентов с ВП разной этиологии с целью дифференциальной диагностики широко варьируется в литературе от рутинно доступных до исследуемых только в научных лабораториях.

Ряд работ указывает на связь бактериальных инфекций с такими лабораторными показателями, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение числа нейтрофилов и наличие токсической зернистости нейтрофилов [1, 110].

В обзоре исследований Thomas J. и соавт., выполненных в детской популяции, показано, что СРБ, ПКТ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов имеют более высокие значения при БВП по сравнению с вирусным поражением легких [37]. Тем не менее авторы отмечают наличие проблемы определения порогового значения данных маркеров воспаления при принятии клинических решений и неопределенность в отношении их диагностической точности при коинфекциях, вызванных вирусами и бактериальными возбудителями [37].

В ряде исследований также предпринималась попытка оценить точность прогнозирования этиологии ВП при использовании комбинаций клинико-демографических данных и лабораторных маркеров. Vhuiyan M.U. и соавт. показали, что сочетание маркеров воспаления с клиническими симптомами у детей обладает более высокой диагностической точностью. Так, комбинация уровня СРБ более 72 мг/л с наличием лихорадки ($\geq 38,0$ °C) или отсутствием насморка существенно увеличивала вероятность бактериальной пневмонии [47].

В исследовании Elemraid M.A. и соавт. представлена модель прогнозирования бактериальной пневмонии у детей, которая основывается на таких показателях, как возраст, уровень СРБ и соотношение лейкоциты/нейтрофилы. По результатам ROC-анализа данная модель показала значения площади под кривой (AUC) равные 0,894, чувствительность - 75,7%, специфичность - 89,4% [148].

В исследованиях дифференциальной диагностики БВП и вирусного поражения легких у взрослых особое внимание уделялось таким лабораторным маркерам, как СРБ и ПКТ.

Значение СРБ в диагностике ВП и его роль в дифференциации пневмоний разной этиологии у взрослых рассматривалась в нескольких обзорах [9, 91]. По данным Бобылева А.А. и соавт. при БВП наблюдаются более высокие значения СРБ по сравнению с пневмониями другой этиологии [1]. Как показывают исследования, самые высокие значения сывороточного СРБ отмечаются при ВП, вызванной *S. pneumoniae* и *L. pneumophila*; уровень данного маркера также ассоциируется с тяжестью ВП и наличием осложнений [54, 94].

Однако, как и в детской популяции, ценность СРБ в дифференциации ВП разной этиологии у взрослых ограничивается сложностью выбора его оптимального порогового значения, дающего приемлемые показатели чувствительности и специфичности [15].

В исследованиях, посвященных роли ПКТ в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных респираторных инфекций, одна из задач предусматривала оценку возможности с его помощью сократить необоснованное использование системных АБ.

В рандомизированном исследовании Christ-Crain M. и соавт., целью которого было определить влияние диагностического алгоритма, основанного на решении о назначении АБ в зависимости от уровня ПКТ, отмечено значимое снижение относительного риска их применения при всех инфекциях (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,44-0,55; $p < 0,0001$) и пневмонии по сравнению с группой контроля [76].

Однако метаанализ, оценивавший дискриминационную способность сывороточного ПКТ при ВП разной этиологии, показал невысокую чувствительность маркера (55%) и его умеренную специфичность (76%) [123].

Таким образом, уровень ПКТ сам по себе вряд ли может рассматриваться как достаточно надежный маркер для предсказания этиологии ВП и принятия решения о назначении АБ. В то же время нельзя отрицать его прогностическую ценность. Так, в исследовании Johansson N. и соавт., включавшем 184 пациента с ВП, высокий

уровень ПКТ являлся хорошим предиктором тяжести инфекции, протекающей с бактериемией [122].

Достаточно подробно изучались отдельные лабораторные маркеры и их комбинации в контексте дифференциации поражения легких при COVID-19 и БВП [51, 59, 70, 71, 77, 81, 92, 127]. Результаты основных исследований, предполагающие использование рутинно доступных маркеров, суммированы в Таблице 1.

В целом при оценке показателей общего анализа крови можно отметить, что для COVID-19 было характерно снижение количества эозинофилов и лейкоцитов, а для БВП – нейтрофилез и лейкоцитоз. Также при БВП выявлены более высокие значения СРБ и ПКТ, хотя их средние значения/медианы при COVID-19 были выше по сравнению с вирусным поражением легких другой этиологии.

Этот факт, как и значимое влияние на уровень СРБ и ПКТ тяжести COVID-19, создает дополнительные сложности с определением дискриминирующих пороговых значений этих показателей при БВП по сравнению с поражением легких, ассоциированным с SARS-CoV-2 [85, 125, 132].

Таблица 1 – Лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики COVID-19 и БВП

Информация об авторах и период выполнения работы	Дизайн исследования и характеристика исследуемой группы	Основные результаты и выводы
Тian J. и соавт., период включения: 15 января 2020 – 30 мая 2020 [51]	Ретроспективное исследование. 254 взрослых пациента из двух больниц в Китае, из них 120 с COVID-19; 134 с ВП	У пациентов с COVID-19 был значительно меньше чем при ВП уровень лейкоцитов ($4,8$ против $9,0 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($3,1$ против $7,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов (1 против $1,5 \times 10^9/\text{л}$), ПКТ ($0,13$ против $1,1$ нг/мл), СРБ (30 против 90 мг/л), $p < 0,05$.

Продолжение таблицы 1

Zhou Y. и соавт., период включения: 1 февраля - 15 апреля 2020 [59]	Ретроспективное исследование. 442 взрослых пациента из двух больниц в Китае, из них 304 с COVID-19; 138 с ВП	По сравнению с ВП у пациентов с COVID-19 зарегистрирован более низкий уровень лейкоцитов ($6,5 \times 10^9/\text{л}$ против $8,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($4,8 \times 10^9/\text{л}$ против $6,3 \times 10^9/\text{л}$) и относительного содержания лимфоцитов в крови (11 против 10%), $p < 0,05$.
Mason C.Y. и соавт., период включения: группа COVID-19 1 марта - 31 мая 2020; группа ВП 1 января - 31 мая 2019 [81]	Ретроспективное исследование. 725 взрослых пациентов из двух больниц в Великобритании, из них 619 с COVID-19; 106 с ВП	По сравнению с больными ВП у пациентов с COVID-19 определялись меньше уровень лейкоцитов ($6,8$ против $12,5 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($5,36$ против $9,98 \times 10^9/\text{л}$), СРБ ($86,0$ против $133,5$ мг/л). У пациентов с ВП на фоне применения АБТ через 48–72 часа после госпитализации отмечалось более значительное снижение СРБ, которое составило 33 мг/л по сравнению с 14 мг/л; $p < 0,0001$.
Gharamti A.A. и соавт., период включения: 1 марта - 31 мая 2020 [70]	Исследование случай-контроль. 274 взрослых пациента из двух центров в Китае и США, из них 242 с COVID-19; 32 с БВП.	Медианное значение соотношения ферритина к ПКТ оказалось выше у пациентов с COVID-19 ($4\ 037,5$) чем у пациентов с БВП (802); $p < 0,001$. Соотношение ферритина к ПКТ ≥ 877 связано с более высокой вероятностью наличия COVID-19 (ОШ: $11,27$, 95%-ный ДИ: $4-31,2$, $p < 0,001$), а также демонстрировало чувствительность 85% и специфичность 56% .
Song L. и соавт., период включения: группа COVID-19 – январь 2020; группа БВП – ноябрь 2018 - декабрь 2019; группа гриппа ноябрь 2019 - февраль 2020 [71]	Ретроспективное исследование. 198 госпитализированных взрослых пациентов из одного центра в Китае, включая 48 пациентов с COVID-19; 51 с БВП; 48 с гриппом; 51 – здоровые пациенты	Лейкоцитоз выше $9,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровень эозинофилов ниже $0,4\%$ были выделены как независимые маркеры для дифференциации БВП и COVID-19, с площадью под ROC-кривой (AUC) $0,778$ и $0,825$ соответственно. Моноцитоз более 10% , отношение нейтрофилы/лимфоциты выше $2,72$ и соотношение лимфоциты/моноциты более $2,74$ определены для дифференциации между гриппом и COVID-19, при этом AUC для этих параметров составила $0,723$, $0,895$ и $0,783$ соответственно.

Mason C.Y. и соавт. в ходе ретроспективного исследования, выполнявшегося в двух центрах Великобритании показали, что динамика СРБ на фоне применения АБТ также может служить индикатором бактериальной инфекции. Так, снижение уровня СРБ при назначении АБ (наряду с исходным уровнем лейкоцитов $> 8,2 \times 10^9/\text{л}$), обеспечивает 94% чувствительность для выявления БВП и специфичность 46,4% для исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 [81].

В вопросе дифференциальной диагностики БВП и поражения легких, связанного с COVID-19, полезным может быть исследование соотношения различных биомаркеров. Так, в ретроспективном многоцентровом исследовании Gharamti A.A. и соавт. показано, что соотношение ферритин/ПКТ может использоваться при оценке вероятности инфекции COVID-19. Значение ферритин/ПКТ ≥ 877 продемонстрировало чувствительность 85% и специфичность 56% для разграничения поражения легких в рамках COVID-19 и БВП [70].

Новые сывороточные маркеры такие, как копептин, програнулин и белок устойчивости к миксовирусу А (MxA1), по данным исследований, отличаются хорошими перспективами для дифференциации COVID-19 и БВП.

Одним из перспективных биомаркеров является индуцируемый интерферонами белок MxA1, обладающий выраженной противовирусной активностью. Его уровень значительно повышается при вирусных инфекциях, в то время как при бактериальных и у здоровых людей он остается низким [90, 108].

Небольшое исследование продемонстрировало, что у пациентов с вирусными инфекциями уровень MxA1 оказался существенно выше, чем у пациентов с заболеваниями бактериальной природы (83,3 мкг/л [66,8; 109,4] против 33,8 мкг/л [29,3; 47,8]; $p < 0,0001$). Комбинация MxA1 с СРБ характеризовалась еще более высокой диагностической ценностью. Установлено, что соотношение уровня MxA1 к СРБ у пациентов с вирусными инфекциями значительно превышало аналогичный показатель у пациентов с бактериальными инфекциями - 15,1 [10,1; 36,3] против 1,8 [1,1; 3,5]; $p < 0,0001$) и вирусно-бактериальными коинфекциями - 8,8 [1,9; 12,1]) [102].

Комбинация МхА1 и СРБ может использоваться в качестве быстрого теста для дифференциации респираторных инфекций и бактериальных заболеваний у детей и взрослых. Для одновременного определения повышенных уровней белка МхА1 и СРБ разработан комбинированный экспресс-тест FebriDx [29]. Он позволяет оценивать оба показателя в одном образце капиллярной крови, что обеспечивает удобство в рутинной диагностике.

Одним из основных направлений применения FebriDx является разграничение пациентов с COVID-19 и другими респираторными инфекциями, включая БВП. Проведённые исследования подтвердили высокую диагностическую точность FebriDx в популяции пациентов с подозрением на инфекцию SARS-CoV-2 [68, 147, 149, 150]. Например, в ходе проспективного когортного исследования было установлено, что применение FebriDx для идентификации и изоляции пациентов с подозрением на COVID-19 демонстрирует высокую чувствительность (93%) и специфичность (86,4%). В сравнении с этим исключительно клиническая оценка при высокой чувствительности (96%) обеспечивает более низкую специфичность - 61,5% [149].

В ходе других проспективных исследований подтверждена высокая диагностическая точность FebriDx в выявлении пациентов с COVID-19. Чувствительность теста составила более 90%, а специфичность варьировалась между 86 и 95% [68, 147]. Кроме того, в работе Lagi F. и соавт. FebriDx продемонстрировал высокую отрицательную прогностическую ценность (95,3%) при наблюдаемой высокой частоте верификации COVID-19 (68%) [147]. Полученные результаты демонстрируют эффективность экспресс-теста как инструмента для оперативной дифференциальной диагностики инфекционных респираторных заболеваний. Это особенно важно в условиях ограниченного времени, когда требуется быстро определить “природу” инфекции (вирусная или бактериальная) и назначить соответствующую терапию.

Копептин, являющийся пептидом, синтезируемым в гипоталамусе параллельно с антидиуретическим гормоном (АДГ), рассматривается как перспективный биомаркер для выявления сепсиса и септического шока [153]. В

отличие от АДГ, копептин обладает большей метаболической стабильностью, что позволяет легче определять его концентрацию в крови, в связи с чем он применяется в диагностике несахарного диабета [152].

Измерение уровня копептина может служить дополнительным инструментом для дифференциации COVID-19 и БВП. В исследование Kuluöztürk M. и соавт. включались пациенты с БВП и поражением легких в рамках COVID-19. Установлено, что уровень копептина в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 был значительно выше (в среднем $10,2 \pm 4,4$ нг/мл) по сравнению с пациентами с БВП ($7,1 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,001$). Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, повышенный уровень копептина оказался независимым предиктором пневмонии, связанной с COVID-19. Также выявлено, что при пороговом значении более 6,83 нг/мл маркер демонстрирует чувствительность 78% и специфичность 73% в дифференциации пациентов с COVID-19 от пациентов с БВП [77].

В качестве еще одного потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики БВП и вирусного поражения легких рассматривается белок програнулин. Програнулин участвует в разнообразных физиологических и патологических процессах, является модулятором воспаления и регенерации тканей. Высокие уровни маркера обнаруживаются у пациентов с злокачественными новообразованиями; повышение концентрации програнулина также наблюдается при сепсисе, что отражает активацию иммунной системы [35, 130].

В проспективном исследовании Brandes F. и соавт. показано, что уровень програнулина у пациентов с COVID-19 был значительно выше, чем у пациентов с ВП другой этиологии ($67,6$ ($56,6-96,0$) против $38,0$ ($33,5-41,0$) нг/мл, $p < 0,001$), что обеспечило возможность дифференциации COVID-19 с ВП с чувствительностью 91% и специфичностью 94%. При этом програнулин демонстрировал более высокую диагностическую точность, чем у традиционные маркеры, такие как СРБ, ПКТ и интерлейкин-6 [127]. Хотя програнулин считается перспективным маркером для дифференциальной диагностики ВП разной этиологии, его применение ограничено отсутствием стандартизированных методов измерения и недостаточной

валидизацией в клинических условиях; дальнейшие исследования могут расширить область применения програнулина в реальной клинической практике.

Попытки повышения диагностической точности путем объединения нескольких биомаркеров привели к разработке еще одного комбинированного экспресс-тест ImmunoXpert, который включает СРБ, интерферон- γ -индуцированный белок (IP-10) и связанный с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL). На основе этих показателей рассчитывается специальный индекс, позволяющий разграничить бактериальные и вирусные инфекции. В настоящее время разработанный экспресс-тест применим только в стационарных условиях [67, 113].

Еще одним перспективным показателем из рутинно доступных, который изучался в контексте различных хронических, воспалительных и инфекционных заболеваний, включая ВП, является соотношение нейтрофилов к лимфоцитам [74, 124, 126, 138].

При ВП соотношение нейтрофилов к лимфоцитам показало высокую эффективность для оценки тяжести и прогноза в сравнении с традиционными маркерами воспаления (уровень лейкоцитов в крови, СРБ и др.) [138].

В исследовании, посвященном анализу соотношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с ВП, госпитализированных в отделение неотложной помощи, выявлено повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам у всех пациентов, причем этот показатель пропорционально возрастал при увеличении баллов по шкале CURB-65. Средние показатели соотношения оказались значительно выше у пациентов с летальным исходом ($23,3 \pm 16,8$), по сравнению выжившими ($13,0 \pm 11,4$).

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам показало более высокую прогностическую ценность в сравнении с абсолютным числом нейтрофилов, общим количеством лейкоцитов, абсолютным числом лимфоцитов и уровнем СРБ (AUC=0,701 против 0,681, 0,672, 0,630 и 0,565 соответственно) [138]. Метаанализ, включающий 61 исследование, продемонстрировал, что повышенные значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам на момент госпитализации

коррелировали с более высокой тяжестью заболевания (ОШ 6,09; 95% ДИ 4,82–7,71; $P < 0,001$) и увеличением риска летального исхода (ОШ 12,6; 95% ДИ 6,88–23,06; $P < 0,001$) [126].

В небольшом исследовании, проведенном Omran A. и соавт., было обнаружено, что соотношение нейтрофилов к лимфоцитам у детей с бактериальной пневмонией в среднем составило 1,8, а у пациентов с вирусной пневмонией оно оказалось существенно ниже - 0,66, $p = 0,0001$. Соотношение отличалось хорошей диагностической точностью при выявлении БВП, показав чувствительность 73,5% и специфичность 94,4% [95].

1.3.3 Инструментальная диагностика

Среди визуализирующих методов для дифференциации поражения легких разной этиологии чаще всего используется КТ ОГК, в первую очередь КТ высокого разрешения (КТВР).

В ретроспективном исследовании Reittner P. и соавт. сравнили изменения в легких, выявленные по данным КТВР ОГК у 114 пациентов с ВП различной этиологии: бактериальная ($n=35$), микоплазменная ($n=28$), пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) ($n=22$), пневмония грибковой ($n=20$) и вирусной ($n=9$) этиологии.

Как показали результаты, консолидация с воздушной бронхограммой не встречалась у пациентов с вирусным поражением легких, но с разной частотой обнаруживалась у пациентов с бактериальной (85%), микоплазменной (79%), грибковой (75%) и пневмоцистной (9%) пневмонией.

У пациентов с пневмонией, вызванной *P. jirovecii*, двусторонние, симметричные изменения по типу «матового стекла» регистрировались чаще, чем у пациентов с пневмонией другой этиологии. Центрилобулярные узелки встречались реже при бактериальной пневмонии (17%), чем при пневмонии,

вызванной *M. pneumoniae* (96%), вирусном (78%) и грибковом (92%) поражении легких, а комбинация центрилобулярных узелков и изменений по типу «матового стекла» была наиболее характерна для микоплазменной пневмонии [119].

В исследовании Оно А. и соавт. показано, что у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, обычно выявляются изменения по типу "матового стекла" и "булыжной мостовой", в то время как при пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, чаще наблюдаются консолидация, закупорка бронхов слизью, центрилобулярные узелки и плевральный выпот [26].

В то же время между КТ паттернами, выявляющимися при ВП, ассоциированной с разными возбудителями, наблюдался значительный перекрест, что, безусловно, снижает информативность данного метода в предсказании этиологии заболевания.

Некоторые исследования показывают, что КТ ОГК является ценным диагностическим инструментом в выявлении поражения легких, связанного с COVID-19 [38, 55, 57]. Однако вопрос использования данного метода для разграничения БВП и COVID-19 остается неопределенным.

В ретроспективном исследовании, основанном на анализе данных КТ ОГК у 120 пациентов с COVID-19 и 134 - с ВП другой этиологии, выявлены характерные отличия в рентгенологических проявлениях заболевания. У больных COVID-19 чаще отмечались двустороннее поражение легких (101 (84%) против 78 (58%)) и изменения по типу «матового стекла» (118 (98%) против 43 (32%)). В то же время у пациентов с ВП значительно чаще выявлялась консолидация (91 (68%) против 24 (20%)) и плевральный выпот (20 (15%) против 4 (3%)) [51].

В другом исследовании, выполненном Sähn M.J. и соавт., два врача-рентгенолога и два резидента выполняли анализ данных КТ ОГК 60 пациентов с поражением легких при COVID-19, и 60 - с ВП другой этиологии. Чувствительность КТ ОГК в диагностике пневмонии, ассоциированной с COVID-19, составила 91% (95% ДИ: 86,9–94,5%), специфичность - 66,3% (95% ДИ: 59,9–72,2%). Диагностическая точность метода не зависела от уровня подготовки специалистов и составила 79% (от 74,2 до 84,2 %) [30].

В работе Rueschel J. и соавт. также показана высокая эффективность КТ ОГК в диагностике поражений лёгких, вызванных COVID-19. Диагностическая точность метода составила 83–85% при разграничении COVID-19-ассоциированного поражения легких vs пневмонии другой этиологии и 79–82% vs грипп. Точность диагностики пневмонии, вызванной вирусом гриппа, была значительно ниже и варьировала в пределах 50–60% при сравнении с COVID-19 и 52–56% vs пневмония другой этиологии [61].

Пандемия COVID-19 привела к значительному увеличению числа пациентов с поражениями легких, что потребовало внедрения новых быстрых методов диагностики. В связи с этим начали активно разрабатываться технологии, использующие искусственный интеллект и машинное обучение для оценки характера и степени повреждения легочной ткани. Эти технологии позволяют автоматизировать процесс анализа рентгенологических изображений для более точного и быстрого выявления паттернов, характерных для COVID-19, что помогает снизить нагрузку на врачей.

В исследовании Jain G. и соавт. представлен двухэтапный алгоритм выявления случаев COVID-19 и дифференциации изменений в легких с БВП, пневмонии иной вирусной этиологии и снимков КТ здорового человека с помощью методик машинного обучения. Диагностическая точность при разграничении вирусной пневмонии, бактериальной пневмонии и рентгенологических изображений здоровых людей составила 93%. На втором этапе при дифференциации COVID-19 и вирусного поражения легких, вызванного другими возбудителями, диагностическая точность составила 97% [27].

Kang M. и соавт. разработали кластерный алгоритм разграничения COVID-19 и БВП, характеризовавшийся точностью 91,2%. Данный алгоритм также может использоваться для оценки тяжести COVID-19 и отличается высокой диагностической точностью (95%) [128].

Аналогичные данные получены в другом исследовании, на основании результатов которого была разработана модель, способная с высокой точностью

(94%) разграничить пациентов с COVID-19, бактериальной пневмонией, иной вирусной пневмонией и отсутствием изменений в легких [31].

Важно отметить, что КТ картина у пациентов с COVID-19 может быть схожей с рядом других патологических процессов. Так, в обзоре Hochhegger В. и соавт. представлены различные заболевания как инфекционного (вирусная пневмония, не связанная с SARS-CoV-2; микоплазменная пневмония; пневмония, вызванная *P. jirovecii*) так и неинфекционного характера (ТЭЛА, некоторые идиопатические интерстициальные пневмонии), которые по КТ проявлениям могут быть неотличимы от COVID-19 [60].

Это еще раз подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и детальный анализ всех факторов, включая симптомы, клинические особенности и анамнез заболевания при интерпретации результатов КТ, особенно вне пандемии, когда причины поражения легких оказываются более разнообразными.

За последнее десятилетие ультразвуковое исследование (УЗИ) легких приобрело популярность в ОРИТ и все чаще рассматривается как перспективный и полезный диагностический метод при ВП [97]. В систематическом обзоре и метаанализе Chavez М.А. и соавт. продемонстрирована высокая чувствительность (94%) и специфичность (96%) УЗИ легких в диагностике пневмонии у взрослых [96].

Особенно широкое применение УЗИ легких нашло во время пандемии COVID-19. Этот инструментальный метод характеризуется быстротой выполнения, отсутствием ионизирующего облучения, доступностью в лечебных учреждениях разного уровня, возможностью проведения исследования непосредственно у постели пациента. Ряд исследований продемонстрировали определенные различия в УЗ картине поражения легких при инфицировании SARS-CoV-2 и БВП. Так, для поражения легких в рамках COVID-19 характерно преобладание сливных В-линий, тогда как у пациентов с ВП чаще встречаются крупные участки консолидации и плевральный выпот [87, 146]. Перспективы использования УЗИ лёгких для разграничения БВП и поражения легких при COVID-19 вне периода пандемии, как и других вирусных пневмоний, требует

дополнительных более масштабных исследований для более точного определения клинической значимости и диагностической точности [17].

1.4 Роль математических моделей и номограмм в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной пневмонии

В контексте дифференциальной диагностики пневмоний у детей и взрослых все большую актуальность приобретают математические модели и номограммы. Их преимуществом является возможность интегрировать множество факторов для принятия клинических решений [28, 64, 65, 112].

Ren Y. и соавт. в ретроспективном исследовании изучали предикторы микоплазменной пневмонии у взрослых и разработали модель ее прогнозирования. Авторами было показано, что вероятность развития пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, ассоциирована с рядом переменных: возраст, температура тела, сухой кашель, головокружение, изменение уровня СРБ и признак «дерева в почка» по данным КТ ОГК. Номограмма показала высокую прогностическую точность, АUC составила 0,847 [63].

Микоплазменная пневмония у детей часто сопровождается серьезными осложнениями, что усугубляется растущей распространенностью в популяции изолятов *M. pneumoniae*, устойчивых к макролидам [44, 121].

В исследовании случай-контроль Shen F. и соавт. попытались выявить предикторы рефрактерной к лечению микоплазменной пневмонии в детской популяции. С помощью пошаговой регрессии было определено, что к прогностическим факторам, связанным с рефрактерной микоплазменной пневмонией, относится уровень СРБ (OR = 1,075, 95% ДИ: 1,020–1,133, P < 0,001), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (OR = 1,015, 95% ДИ: 1,010–1,020, P < 0,001) и D-димера (OR = 70,94, 95% ДИ: 23,861–210,904, P < 0,001). Разработанная в исследовании модель и номограмма отличались высокой точностью – площадь под

ROC-кривой для номограммы составила 0,881 (95% ДИ: 0,843–0,918) в обучающих группах и 0,777 (95% ДИ: 0,661–0,893) в контрольных группах, соответственно [65].

В исследование Zhang J. и соавт. включено 132 пациента детского возраста с аденовирусной пневмонией. В шкалу прогнозирования риска развития тяжелого течения аденовирусной пневмонии вошли такие переменные, как частота дыхания, значение нейтрофилов (%), лимфоцитов (%) и ЛДГ. Разработанная номограмма продемонстрировала чувствительность 93,3% и специфичность 92,1% в прогнозировании тяжелой аденовирусной пневмонии у детей [28].

Козырев Е.А. и соавт. описали модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и БВП у детей. В качестве предикторов авторы использовали клинические (возраст, бронхообструктивный синдром) и лабораторные (абсолютное число нейтрофилов, палочкоядерные нейтрофилы, ширина распределения тромбоцитов по объему) данные. При точке отсечения $\geq 0,31$ данная модель прогнозирования БВП у ребенка показала чувствительность 81,8% и специфичность 81,6%, площадь под кривой $AUC=0,883$ [6].

Модель дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии, предложенная Wang J. и соавт., основана на результатах лабораторных тестов. Ключевыми показателями, разграничивающими COVID-19 и пневмонии другой этиологии, оказались: снижение уровня эозинофилов, общего белка, преальбумина, калия, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Модель продемонстрировала AUC 0,902, чувствительность 82,5% и специфичность 80%. Однако стоит отметить, что часть использованных в этой работе лабораторных параметров не входит в стандартное обследование пациентов с подозрением на пневмонию, что ограничивает практическое использование модели [92].

Номограммы в качестве инструмента дифференциации вирусной и бактериальной пневмонии просты в использовании и могут облегчить работу врача, значительно повысить точность постановки диагноза и выбор соответствующего лечения. Однако, большинство из доступных к настоящему

моменту разрабатывались на детской популяции и, соответственно, не могут быть экстраполированы на взрослых, а также не являются универсальными – в частности, направлены на выявление с определенной вероятностью пневмонии определенной этиологии, например микоплазменной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Разработка алгоритма дифференциальной диагностики бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

2.1.1 Процесс набора пациентов в исследование

В ретроспективное исследование случай-контроль включали взрослых пациентов с подтвержденной БВП или вирусным поражением легких, включая COVID-19, проходивших лечение в российских стационарах с 2014 по 2023 гг. К группе пациентов с подтвержденной БВП в пропорции 1:3 подбирались соответствующие пациенты с вирусным поражением легких с учетом возраста, пола, отделения госпитализации (терапевтическое или ОРИТ) и индекса коморбидности Чарлсона.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Наличие инфильтрации по данным КТ ОГК или рентгенографии ОГК при поступлении, расцененной рентгенологом как вероятная пневмония любой этиологии.
3. Госпитализация в стационар с диагнозом пневмония

Критерии невключения:

1. Доступно $\leq 70\%$ интересующих клинико-лабораторно инструментальных параметров для анализа.

Всем пациентам проводилось обследование и лечение согласно клиническим и локальным рекомендациям.

2.1.2 Регистрируемые параметры

В ходе изучения историй болезни были зарегистрированы и проанализированы следующие параметры:

- 1) Демографические данные (пол, возраст)
- 2) Анамнез заболевания (симптомы, дата начала заболевания), амбулаторная терапия (антимикробная)
- 3) Хронические заболевания с определением индекса коморбидности Чарлсона
- 4) Данные о верифицированном возбудителе и методе верификации
- 5) Результаты рентгенологического исследования, выполненного при поступлении или в первые 48 ч госпитализации: КТ ОГК (наличие участков матового стекла, наличие консолидаций, наличие «булыжной мостовой», одностороннее/двустороннее поражение, субплевральное/перибронхиальное поражение, объем поражения, плевральный выпот) или рентгенография ОГК (одностороннее/двустороннее поражение, объем поражения, характер изменений, плевральный выпот)
- 6) Данные обследования, выполненного в первые 24 ч госпитализации:
 - ОАК (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, MCV, MCH, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы, тромбоциты)
 - Маркеры воспаления (СРБ, СОЭ, ПКТ, пресепсин, фибриноген)
 - Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, электролиты, креатинин, мочевины, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП)
 - Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс/МНО, Д-димер)
 - КЩС артериальной крови, лактат и рН
 - ОАМ: протеинурия, лейкоцитурия, нитриты, кетоны, + любые другие патологические изменения
 - ЭКГ: ритм, ЧСС, нарушения проводимости

2.1.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводились исследования в соответствии с локальными рекомендациями каждого лечебного учреждения. Исследования крови, включая общеклинические, биохимические анализы, коагулограмму, маркеры воспаления и другие показатели, проводились по принятым стандартам и зарегистрированным методикам лабораторных исследований. Референсными значениями считались показатели, принятые локальными лабораториями.

Кроме того, всем пациентам, включённым в исследование, была выполнена либо КТ, либо рентгенография ОГК.

2.1.4 Этиологическая диагностика

Культивирование и идентификация микроорганизмов в респираторных образцах (мокрота, ТА, БАЛ) и крови проводилось в соответствии со стандартными методами и процедурами [8, 10, 18]. Так же с целью этиологической диагностики БВП проводились экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию.

Выявление ДНК *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* в респираторных образцах выполнялось методом ПЦР в реальном времени.

Вирусное поражение легких подтверждалось методом ПЦР в реальном времени при детекции РНК/ДНК респираторных вирусов (SARS-CoV-2, гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавирус) [8, 10, 18].

Этиологическая значимость возбудителей в каждом конкретном случае оценивалась экспертом на основании общепринятых критериев. Только случаи с

определенной и вероятной этиологией ВП считались подходящими для включения. Пациенты с идентифицированной комменсальной флорой были исключены [13].

2.1.5 Статистический анализ результатов исследования

Для проверки соответствия распределения признака нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилкса. Количественные переменные представлены как среднее и стандартное отклонение в случае нормального распределения признака в обеих группах исследования, как медиана и интерквартильный размах в противном случае. Для сравнения количественных показателей в двух группах исследования применялся критерий Стьюдента (в случае соответствия распределения признаков нормальному закону) и критерий Манна-Уитни (в противном случае).

Категориальные переменные предоставлены как число случаев, доля от всех пациентов в группе. Сравнения двух групп по категориальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5), оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана с поправкой на множественные сравнения Холма-Бонферрони.

Нескорректированные отношение шансов (ОШ) рассчитывались с помощью однофакторной логистической регрессии (для количественных показателей) и в ходе анализа таблиц сопряженности (для категориальных показателей); скорректированные ОШ - с помощью многофакторной логистической регрессии. Многофакторный анализ проводился только с объективными данными, показавшими статистически значимую взаимосвязь в результате однофакторного анализа, далее добавляли субъективные критерии. С каждой группой

многофакторный анализ проводился дважды, используя метод импутации пропусков и метод замены пропусков медианой. С целью стандартизации представления оценок ОШ для количественных показателей рассчитаны для увеличения показателя в два раза. В случае пропуска значений их замена производилась медианой.

В качестве факторов-кандидатов были рассмотрены 2 группы факторов, сформированных из совокупности факторов, показавших статистически значимую взаимосвязь в результате однофакторного анализа: 1 – результаты инструментальных и лабораторных измерений (объективные показатели), 2 – все рассматриваемые факторы, показавшие взаимосвязь (объективные показатели, субъективные симптомы, анамнез). Поскольку в данных имеются пропуски, для каждой группы факторов многофакторный анализ выполнялся 2 раза: на данных с удаленными пациентами, у которых были пропуски (242/38) и на всех данных, пропуски при этом заменялись медианой по выборке.

В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия (метод принудительного включения признаков). Качество классификации оценивалось с помощью кросс-валидации на 5 подвыборках – весь исходный набор данных делился на 5 частей, на 4 из них проводилось построение модели, а на 5-ой проводилась проверка, далее процесс повторялся до тех пор, пока проверка не была проведена на всех 5 подвыборках. В качестве оцениваемых метрик качества рассматривались следующие показатели: площадь под ROC кривой (AUC), площадь под PR кривой (precision-recall curve, AUC-PR), точность классификации, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность.

Расчёты и графические построения производились в статистической среде R (v.3.6). и в python с использованием пакетов sklearn (v.1.4.0), statsmodels (v.0.14.0) и simpleNomo (v.1.0.0). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.2 Валидация разработанного алгоритма дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии

2.2.1 Процесс набора пациентов в исследование

В проспективное клинико-микробиологическое исследование включали пациентов, проходивших лечение в шести многопрофильных стационарах, расположенных в Москве, Котласе, Иркутске, Смоленске и Челябинске в период с 7 июля по 30 ноября 2023 года.

Критерии включения:

- 1) Наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании.
- 2) Возраст 18 лет и старше.
- 3) Появление респираторных симптомов, характерных для пневмонии (кашель, продукция мокроты, одышка, боль в грудной клетке, связанная с дыханием, повышение температуры и др.) в амбулаторных условиях.
- 4) Наличие инфильтрации по данным КТ ОГК или рентгенографии ОГК при поступлении, расцененной рентгенологом как вероятная пневмония любой этиологии.
- 5) Отсутствие системной антибактериальной терапии (АБТ) в течение 7 дней до включения в исследование по любому поводу (допускалось введение не более одной дозы системного АБ).

Критерии невключения:

- 1) Беременность или кормление грудью.
- 2) Муковисцидоз, активный туберкулез, тромбоэмболия легочной артерии, рак лёгкого или метастазы опухолей в лёгкие.
- 3) Использование инъекционных наркотиков.

4) Выраженная иммуносупрессия (лучевая- или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования, прием иммунодепрессантов по поводу любых заболеваний, ВИЧ-инфекция в фазу прогрессии без лечения).

5) Госпитализации по любому поводу в течение предшествующих 14 дней.

2.2.2 Состав процедур исследования

В ходе исследования после подписания формы информированного согласия у пациента проводились следующие процедуры:

1. Сбор анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах заболевания, объективное обследование (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация легких), пульсоксиметрия.

2. Рутинные лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, маркеры воспаления (СРБ, ПКТ, ферритин), по показаниям - газы артериальной крови).

3. Этиологическая диагностика

У всех пациентов, соответствующих критериям включения, в течение первых 24 часов после госпитализации и до начала лечения были собраны респираторные образцы для бактериологического исследования и исследования методом ПЦР.

В качестве клинического материала использовались образцы из нижних дыхательных путей (свободно отделяемая или индуцированная мокрота, трахеальный аспират (ТА) или бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)). При невозможности получения образца из нижних дыхательных путей для ПЦР-исследования брался комбинированный респираторный мазок. Дополнительно осуществлялось получение образца мочи для проведения экспресс-тестов на антигены пневмококка и легионеллы.

У пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в максимально короткие сроки с момента госпитализации (<24 ч) и до назначения лечения получали два

образца венозной крови из разных периферических вен для бактериологического исследования (2 флакона – аэробный и анаэробный).

Определение СМВ (ПКТ, ферритин) проводилось в Централизованной лабораторно-диагностической службе Клинического центра Первого МГМУ им И.М. Сеченова (Центральная лаборатория 1), а ПЦР-исследование проводилось в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Центральная лаборатория 2).

2.2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

В рамках госпитализации в каждом центре пациентам выполнялись рутинные инструментальные (ЭКГ, рентгенография и/или компьютерная томография ОГК) и лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, по показаниям - газы артериальной крови). За референсные значения принимались показатели, принятые локальными лабораториями.

У всех пациентов дополнительно определялись сывороточные лабораторные маркеры (ПКТ, ферритин), а у 75 пациентов проведено определение МхА1. Для этого из 2 образцов венозной крови по 4 мл методом центрифугирования получали сыворотку (3 пробирки типа «Эппендорф» по 1 мл в каждой), замораживали при температуре -20°C и после завершения набора пациентов отправляли образцы в Центральную лабораторию 1. Количественное определение ПКТ иммунохемилюминесцентным методом проводилось с использованием набора реагентов с анализатором Elecsys BRAHMS PCT cobas eanalyzers/PCT, определение ФТ – с набором реагентов Siemens, анализатор Immulite 2000xpi, определение МхА1 – с набором реагентов ELISA Kit for Muxovirus Resistance 1, анализатор Biochrom Anthos 2020.

2.2.4 Идентификация микроорганизмов

Для определения возбудителя у всех пациентов получали респираторные образцы (мокрота, ТА, БАЛ) и образцы крови для последующего культурального исследования, которое включает посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды с последующей идентификацией выделенных микроорганизмов с использованием различных подходов [8]. Исследования проводились в локальных микробиологических лабораториях с использованием стандартных методик. Перед проведением культурального исследования мокроты обязательно выполнялась микроскопия мазка, окрашенного по Граму. Качество мокроты определялось на основании стандартных критериев, включая определение количества эпителиальных клеток и лейкоцитов, что позволяло исключить неинформативные образцы.

После доставки в локальную микробиологическую лабораторию респираторный образец разделяли на две части: одна часть использовалась для проведения культурального исследования, а другая направлялась на ПЦР-анализ. Образцы, полученные из НДП или респираторные мазки, замораживались и, после завершения этапа набора пациентов, отправлялись в Центральную лабораторию 2 для дальнейшей обработки и анализа.

Каждый из подлежащих ПЦР-анализу образцов - мокрота, ТА, БАЛ, РМ исследовали методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией для выявления ДНК трудно-/некультивируемых бактериальных возбудителей – *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и ДНК/РНК респираторных вирусов (респираторно-синцитиальный вирус (*Orthopneumovirus hominis*), вирусы парагриппа (*Respirovirus laryngotracheitidis*, *Orthorubulavirus laryngotracheitidis*, *Respirovirus pneumoniae*, *Orthorubulavirus hominis*), коронавирусы человека (*Human Coronavirus 229E*, *HKU1*, *NL63*, *Betacoronavirus 1*), риновирусы (*Human Rhinovirus*), аденовирусы (*Human Mastadenovirus*), бокавирус (*Bocaparvovirus primate1*) и метапневмовирус (*Metapneumovirus hominis*), а также вирусов гриппа

(Alphainfluenzavirus influenza (ранее Influenza A virus) и Betainfluenzavirus influenza (ранее Influenza B virus) и возбудителя COVID-19 (SARS-CoV-2) с использованием наборов реагентов: «АмплиСенс COVID-19-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae-FL».

Выявление пневмококковой антигенурии проводилось с помощью набора Health & Research *S. pneumoniae* для бесприборного качественного экспресс-определения антигенов *S. pneumoniae* в образцах мочи методом иммунохроматографии. Выявление легионеллезной антигенурии проводилось с помощью набора Health & Research *L. pneumophila* для бесприборного качественного экспресс-определения антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1 в образцах мочи методом иммунохроматографии.

2.2.5 Регистрация данных

На всех пациентов, включенных в исследование, заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК). В ней регистрировались дата начала заболевания, дата и отделение госпитализации, демографические характеристики, анамнез основного и сопутствующих заболеваний, жалобы, данные объективного обследования, максимальная респираторная поддержка и потребность вазопрессорной поддержки в первые сутки госпитализации. В ИРК фиксировались результаты ЭКГ и рентгенологических обследований, включая рентгенографию и/или КТ органов грудной клетки.

Учитывались лабораторные данные, а именно: показатели общего анализа крови (эритроциты, гематокрит, лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты, лейкоцитарная формула), биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины, электролиты, АЛТ, АСТ, билирубин, СРБ, ПКТ, ферритин), коагулограммы (Д-димер, МНО, фибриноген),

газового состава артериальной крови (рН, PaO₂, PaCO₂, лактат, PaO₂/FiO₂), общего анализа мочи (протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, глюкозурия, кетонурия), результаты пульсоксиметрии (SpO₂), итоги микробиологических исследований и ПЦР-анализа, шкалы оценки прогноза и тяжести ВП (CURB-65, SMRT-CO, критерии ТВП АТО/АОИБ), зарегистрированные осложнения и исходы лечения пневмонии.

2.2.6 Статистический анализ

Описательная статистика представлена медианой и интерквартильным размахом для количественных данных и абсолютным и относительным (доля в группе) числом случаев для категориальных. Сравнение количественных показателей в двух независимых выборках проводилось критерием Манна-Уитни, категориальных – критерием Хи-Квадрат, апостериорные сравнения проводились на основе расчета стандартизованных остатков Хабермана с поправкой Холма-Бонферрони.

Для каждой разработанной в ретроспективной части исследования модели оценивалась дискриминационная способность (AUC и ROC-кривые) и калибровочная (строился график калибровочной кривой с оценкой свободного и углового коэффициента). Считалось, что модель обладает дискриминационной способностью при AUC > 0,70. Для калибровки модели отсутствуют пороговые значения, но считается, что чем ближе свободной коэффициент к нулю и угловой коэффициент к 1, тем лучше калибровка модели.

Если модель обладала дискриминационной способностью, но была плохо откалибрована, проводилось её обновление на валидационных данных, направленное на улучшение калибровки. Для повторной калибровки модели применялась стратегия обновления свободного и всех коэффициентов регрессии по одному общему фактору, как показано на уравнении 1. Стоит отметить, что данный метод обновления модели рассчитан только для улучшения ее калибровки, без

изменения дискриминационной способности обновленной и исходной моделей. Для определения порогового риска применялся критерий Юдена.

$$\log[P/(1-P)] = \alpha_{\text{correction}} + Z * \beta_{\text{correction}} \quad (1)$$

P – вероятность того, что пневмония имеет бактериальную этиологию

Z – регрессионный коэффициент, отражающий степень влияния всех входных факторов

$\alpha_{\text{correction}}$ – калибровочный фактор свободного коэффициента

$\beta_{\text{correction}}$ – калибровочный фактор коэффициентов регрессии

Также была проведена оценка дополнительной прогностической ценности (incremental prognostic value) отдельных показателей: ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ПКТ. Улучшение предсказательной способности оценивалось с помощью теста отношения правдоподобия (likelihood ratio test). Также рассчитывали изменение площади под ROC-кривой (ΔAUC) и индекс реклассификации (NRI), суммарный и рассчитанный отдельно в группах с бактериальной и вирусной пневмонией.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

2.3 Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка № 17-24 от 04.07.2024.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ¹

3.1 Сравнительный анализ пациентов с бактериальной пневмонией и вирусным поражением легких

В ретроспективную часть исследования включено 100 пациентов с БВП и 300 пациентов с вирусным поражением легких. Пациенты группы бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких были сопоставимы по возрасту (51 год (37,8;67,0) и 51,5 (39,0; 67,2), соответственно; $p=0,53$), индексу коморбидности Чарлсона (2,0 (0,0; 4,0) и 2,0 (0,0; 4,0) балла; $p=0,94$) и доле мужчин (53 (53%) против 143 (48 %); $p=0,42$). Основные клиничко-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

Среди сопутствующих заболеваний в группе БВП наиболее распространенными являлись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический гепатит и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а гипертоническая болезнь, напротив, чаще регистрировалась у пациентов с вирусным поражением легких.

Таблица 2 – Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания

Параметры	Группа бактериальной пневмонии (n=100)	Группа вирусного поражения легких (n=300)	p
	Значение	Значение	
Демографические характеристики и отделение госпитализации			
Возраст, лет	51,0 (37,8;67,0)	51,5 (39,0; 67,2)	0,53
Пол (М/Ж)	53/47	143/157	0,42
Отделение госпитализации (ОРИТ/терапия)	66/34	201/99	0,95

¹ Настоящие результаты опубликованы в научно-медицинских журналах: [7, 12, 14, 20, 23, 24].

Продолжение таблицы 2

Хронические заболевания			
Индекс коморбидности, баллы	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)	0,94
Гипертоническая болезнь	27%	62%	<0,001
Инфаркт миокарда	9%	11%	0,71
ХСН	18%	9%	0,03
ОНМК или ТИА	11%	13%	0,73
ХОБЛ	16%	5%	<0,001
Хронический гепатит	15%	2%	<0,001
Сахарный диабет	13%	17%	0,39
ХБП С3а-С5	9%	12%	0,52
Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек			

Структура возбудителей с учетом случаев коинфекции представлена в Таблице 3. Среди возбудителей БВП наиболее высокая доля приходилась на *S. pneumoniae* – 56%, далее следовали *S. aureus* (18%) и *K. pneumoniae* (17%), в группе вирусного поражения легких преобладал SARS-CoV-2 - 96,6% (Таблица 3-4).

Таблица 3 – Структура возбудителей БВП и вирусного поражения легких

Возбудитель	n	Доля (%)
Внебольничная бактериальная пневмония (n=100)		
<i>S. pneumoniae</i>	39	39
<i>K. pneumoniae</i>	8	8
<i>S. aureus</i>	7	7
<i>L. pneumophila</i>	5	5
<i>M. pneumoniae</i>	4	4
<i>P. aeruginosa</i>	2	2
<i>E. coli</i>	2	2
<i>C. pneumoniae</i>	2	2
<i>A.baumannii</i>	1	1
Коинфекция бактериальных возбудителей	21	21
Коинфекция бактериальных возбудителей и вирусов	9	9

Продолжение Таблицы 3

Вирусное поражение легких (n=300)		
COVID-19	290	96,6
Риновирус	3	1
Метапневмовирус	2	0,66
Вирус гриппа А(Н3N2)	1	0,33
Вирус гриппа А(Н1N1)	1	0,33
Респираторно-синцитиальный вирус	1	0,33
Другие коронавирусы	1	0,33
Вирус гриппа В + Респираторно-синцитиальный вирус	1	0,33

Таблица 4 – Структура возбудителей БВП при коинфекции (n=30)

Возбудитель	n	Доля (%)
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	4	13,3
<i>A. baumannii</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	6,7
<i>S. pneumoniae</i> + Риновирус	2	6,7
<i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2	6,7
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1	3,3
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (<i>H. parainfluenzae</i>)	1	3,3
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Neisseria meningitidis</i> (<i>N. meningitidis</i>)	1	3,3
<i>S. pneumoniae</i> + Другие коронавирусы	1	3,3
<i>K. pneumoniae</i> + Вирус гриппа А	1	3,3
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + Риновирус	1	3,3
<i>K. pneumoniae</i> + Риновирус	1	3,3
<i>H. influenzae</i> + Риновирус	1	3,3
<i>L. pneumophila</i> + <i>S. aureus</i>	1	3,3
<i>A. baumannii</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (<i>S. haemolyticus</i>)	1	3,3
<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>A. baumannii</i>	1	3,3
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + Риновирус	1	3,3
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	3,3
<i>P. aeruginosa</i> + Риновирус	1	3,3
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	3,3
<i>S. aureus</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> (<i>E. faecalis</i>) + <i>H. influenzae</i>	1	3,3
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	3,3
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	3,3
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	3,3
<i>S. aureus</i> + <i>A. baumannii</i>	1	3,3

Озноб, боль в грудной клетке, насморк, наличие мокроты, снижение уровня сознания были более характерны для БВП, общая слабость и потеря обоняния - для вирусного поражения легких – Таблица 5.

В группе БВП чаще возникала потребность в вазопрессорной поддержке в первые 24 ч госпитализации и проводились инвазивная вентиляция легких (ИВЛ). По частоте госпитализаций в ОРИТ группы значимо не различались.

Таблица 5 – Респираторная поддержка и основные жалобы при поступлении

Параметры	Группа бактериальной пневмонии (n=100)	Группа вирусного поражения легких (n=300)	p
	Значение (%)	Значение (%)	
Терапия при поступлении			
Потребность в ИВЛ	22	7	<0,001
Назначение вазопрессоров	13	1	<0,001
Инфузионная терапия	64	65	0,95
Жалобы при поступлении			
Одышка	71	56	0,01
Кашель	63	71	0,19
Наличие мокроты	49	21	<0,001
Боль в грудной клетке	41	6	<0,001
Повышение температуры тела	62	71	0,12
Потеря обоняния	0	6	0,009
Насморк	14	2	<0,001
Озноб	38	2	<0,001
Общая слабость	13	65	<0,001
Снижение уровня сознания	22	5	<0,001

Среди лабораторных показателей в группе БВП отмечался более высокий уровень лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, креатинина и мочевины и более низкий – общего белка. Изменения осадка мочи (протеинурия, лейкоцитурия и кетонурия) были более характерны для вирусного поражения легких – Таблица 6.

Таблица 6 – Основные лабораторно-инструментальные характеристики

Параметры	Группа бактериальной пневмонии		Группа вирусного поражения легких		p
	n	Значение	n	Значение	
Инструментальные данные при поступлении					
Инфильтрация: двусторонняя	100	51%	300	89%	<0,001
Инфильтрация: локализация не указана	100	0 %	300	6%	<0,001
Инфильтрация: слева	100	19%	300	3%	<0,001
Инфильтрация: справа	100	30%	300	1%	<0,001
Наличие плеврального выпота	100	26%	300	10%	<0,001
«Матовое стекло» по КТ ОГК	53	34%	294	95%	<0,001
Консолидация по КТ ОГК	53	72%	53	45%	0,001
ЧСС по данным ЭКГ	99	100,0 (85,0;115;0)	300	87,0 (80,0;98,0)	<0,001
Лабораторные данные при поступлении					
Эритроциты, 10 ¹² /л	100	4,2 (3,5; 4,5)	299	4,5 (4,0;4,9)	0<0,001
Гемоглобин, г/л	72	130 (118; 141)	298	137 (123;150)	0,008
Гематокрит, %	99	36,8 (32,2; 40,8)	297	39,7 (35,9; 43,2)	<0,001
MCV, фл	61	89,0 (86,0; 94,3)	292	88,2 (84,8;93,0)	0,140
MCH, пг	60	30,8 (29,1; 32,6)	291	30,6 (29,0; 32,1)	0,430
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	100	10,0 (5,6;15,1)	300	6,2 (4,7; 9,0)	<0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	69	7,8 (4,8;12,8)	278	4,3 (3,1;7,1)	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	71	0,9 (0,5; 1,5)	296	1,1 (0,7; 1,6)	0,020
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	100	199 (126; 245)	292	172 (133; 221)	0,130
СРБ, мг/л	66	129,9 (33,9; 282,4)	297	78,4 (35,4; 147,3)	0,002

Продолжение Таблицы 6

Прокальцитонин более 0,5 нг/мл	47	74%	212	17%	<0,001
АЛТ, ЕД/л	92	35,4 (19,9; 60,3)	293	39,8 (23,5; 63,0)	0,32
АСТ, ЕД/л	93	45,0 (25,0; 98,0)	296	47,0 (31,0; 74,4)	0,61
Глюкоза, ммоль/л	93	6,6 (5,2; 8,3)	286	6,7 (5,7; 9,0)	0,14
Общий белок, г/л	79	63,0 (56,5; 68,0)	272	69,8 (63,7; 74,5)	<0,001
Na, ммоль/л	74	136,0 (133,2; 141,0)	181	137 (132; 140)	0,9
Креатинин, мкмоль/л	99	121,0 (85,1; 193,4)	295	91,7 (72,8; 124,8)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	95	9,6 (6,1; 14,8)	292	5,6 (3,9; 9,0)	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	54	15,1 (9,0; 22,0)	287	10,1 (6,4; 14,0)	0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л	27	7,6 (3,4; 12,6)	137	3,9 (2,5; 5,7)	0,001
МНО	48	1,2 (1,1; 1,4)	286	1,0 (0,9; 1,2)	<0,001
Д-димер, нг/мл	17	1714 (430; 6243)	261	549 (293; 1179)	0,010
pH артериальной крови	50	7,4 (7,3; 7,4)	112	7,4 (7,4; 7,5)	0,001
Протеинурия	100	31%	300	49%	0,002
Лейкоцитурия	100	9%	300	18%	0,050
Кетонурия	100	10%	300	23%	0,006

При анализе рентгенологических данных односторонняя инфильтрация и наличие плеврального выпота являлись более характерными для БВП. В данной группе также отмечалась более высокая ЧСС на ЭКГ.

Результаты однофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП приведены в Таблице 7. В таблице представлены отношения шансов, отражающие численное измерение силы выявленной взаимосвязи.

Таблица 7 – Результаты однофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП пневмонии

Показатели	p	ОШ[95%ДИ]
ЧСС	p<0,001	1,6[1,3-1,8]
Лейкоциты	p<0,001	2,8[1,9-4,2]
Нейтрофилы (абс)	p<0,001	2,2[1,4-3,4]
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	p<0,001	1,5[1,13-1,97]
СРБ	p=0,002	1,06[1,04-1,09]
Общий белок	p<0,001	0,47[0,35-0,63]
Креатинин	p<0,001	1,04[1,02-1,06]
Мочевина	p<0,001	1,8[1,4-2,5]
ХСН 2А, 2Б, 3	p=0,03	2,1[1,1-4,2]
ХОБЛ	p<0,001	3,9[1,7-9]
Мокрота	p<0,001	3,7[2,2-6,1]
Боль в грудной клетке	p<0,001	11,5[5,9-23,1]
Потеря обоняния	p=0,009	0,16[0,004-1]
Насморк	p<0,001	7,9[2,8-25,9]
Озноб	p<0,001	29,7[11,8-89,7]
Слабость	p<0,001	0,08[0,04-0,16]
Снижение уровня сознания	p<0,001	5,3[2,5-11,6]
Локализация: односторонняя	p<0,001	20,9[10,3-45,3]*
Плевральный выпот	p<0,001	3,0[1,6-5,7]
Протеинурия	p=0,005	0,48[0,28-0,81]
Лейкоцитурия	p=0,05	0,45[0,19-0,97]
Кетонурия	p=0,04	0,46[0,2-0,97]
ИВЛ	p<0,001	3,9[1,9-8]
Вазопрессоры	p<0,001	11[3,3-47,4]

Примечание: p < 0,001 – применялся расчет скорректированных остатков Хабермана с коррекцией Бонферрони. Для количественных переменных расчет ОШ проводился с помощью однофакторной логистической регрессии, ОШ рассчитаны для увеличения показателя в 2 раза (per doubling). * – по сравнению с двусторонней локализацией

На следующем этапе проводился многофакторный анализ, учитывающий взаимосвязи между факторами и их совокупное влияние на вероятность диагностики бактериальной пневмонии. В качестве кандидатов были рассмотрены 2 группы факторов, сформированных из совокупности параметров, показавших статистически значимую взаимосвязь в результате однофакторного анализа: 1 – результаты инструментальных и лабораторных исследований (объективные показатели, которые может установить врач без участия пациента), 2 – все

рассматриваемые факторы, показавшие взаимосвязь (объективные показатели, субъективные симптомы, анамнез). Поскольку в данных имеются пропуски, для каждой группы факторов многофакторный анализ выполнялся 2 раза: на данных с удаленными пациентами, у которых были пропуски (242/38) и на всех данных, пропуски при этом заменялись медианами по выборке.

Результаты многофакторного анализа на группе признаков, включающих только объективные показатели, приведены в Таблице 8 и на Рисунке 1. В анализ вошли: общий белок, односторонняя локализация инфильтрации по данным КТ или рентгенографии ОГК, ЧСС, снижение уровня сознания, индекс нейтрофилы/лимфоциты, мочевины, протеинурия, назначение вазопрессоров в первые сутки с момента госпитализации.

Таблица 8 – Результаты многофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития бактериальной пневмонии (только объективные показатели)

Показатели	При удалении строк с пропусками		При замене пропусков медианами	
	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p
Общий белок	0,04 [0,003-0,5]	0,016	0,1[0,02-0,6]	0,010
Локализация односторонняя	77,4 [19,6-305,5]	<0,001	33,7 [14,6-78,1]	<0,001
ЧСС	10,1 [1,1-91,5]	0,039	10,8 [2,9-39,8]	<0,001
Снижение уровня сознания	5,9 [1,7-21]	0,006	3,8 [1,5-9,6]	0,005
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	2 [1,3-3,1]	0,002	1,4 [1-1,8]	0,023
Вазопрессоры в первые сутки	53,9 [3,6-810]	0,004	13,4 [3,3-53,9]	<0,001
Мочевина	-		1,8[1,3-2,5]	0,001
Протеинурия	-		0,3[0,1-0,6]	0,002

Примечание: Применялась многофакторная логистическая регрессия, метод обратного шагового отбора. Для количественных показателей ОШ рассчитаны для увеличения показателя в 2 раза (per doubling)

Далее к объективным показателям были добавлены субъективные симптомы и анамнез – Таблица 9, Рисунок 2. В анализ вошли: общий белок, односторонняя локализация инфильтрации по данным КТ или рентгенографии ОГК, ЧСС,

снижение уровня сознания, индекс нейтрофилы/лимфоциты, назначение вазопрессоров в первые сутки пребывания в стационаре, слабость и озноб.

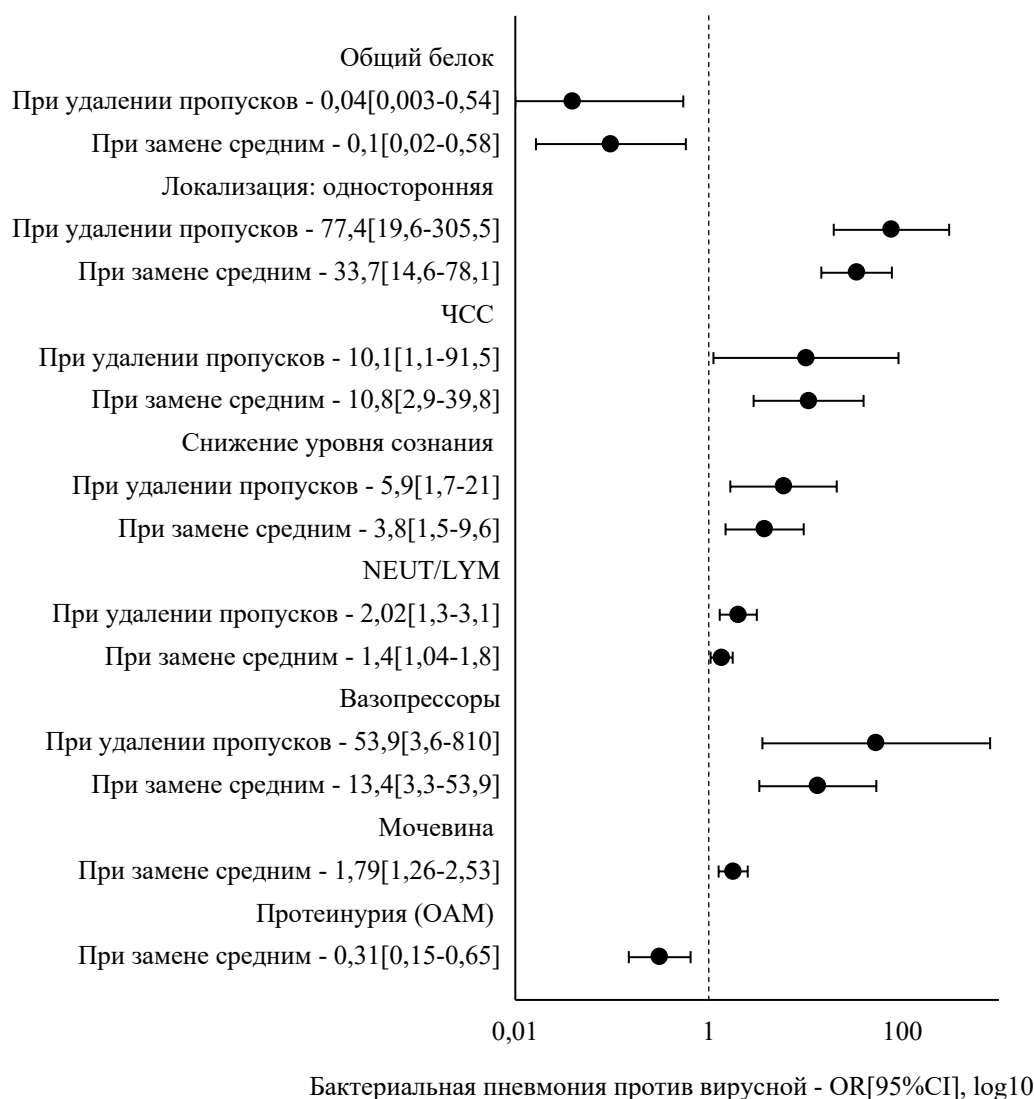


Рисунок 1 – Показатели ОШ выявить бактериальную пневмонию по сравнению с вирусным поражением легких (группа объективных показателей)

В результате было выявлено, что независимо от типа включаемых показателей (только объективные или все рассматриваемые показатели), а также независимо от способа обработки пропущенных значений (удаление строк с пропусками или замена пропусков медианами) наиболее сильную ассоциацию с бактериальной пневмонией продемонстрировали следующие показатели: односторонняя локализация инфильтрации (55% (21 из 38) в группе БВП против 3% (8 из 242) в группе вирусной пневмонии при удалении строк с пропусками и

49% (49 из 100) против 4% (13 из 300) при замене пропусков медианой), снижение уровня сознания на момент госпитализации (32% (12 из 38) против 5% (13 из 242) при удалении пропусков, 22% (22 из 100) против 5% (15 из 300) при замене медианой), повышенный уровень ЧСС (100 (80,5; 111,5) в минуту против 88 (80; 98) в минуту при удалении пропусков, 100 (85; 115) против 87 (80; 98) при замене пропусков медианой) и более высокий индекс нейтрофилы/лимфоциты (8,7 (5,0; 15,6) против 3,9 (2,4; 7,7) при удалении пропусков, 7,3(4,9; 11,1) против 4,2 (2,5; 7,5) при замене медианой, а также пониженный уровень общего белка (61,2 (54,2; 66,2) г/л против 70 (64; 74,8) г/л при удалении пропусков, 66 (58,8; 67,2) г/л против 68,6(64,7; 74,0) при замене пропусков медианой).

Таблица 9 – Результаты многофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития бактериальной пневмонии (объективные и субъективные показатели)

Показатели	При удалении строк с пропусками		При замене пропусков медианами	
	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p
Общий белок	0,1[0,01-1,00]	0,048	0,2[0,02-1,00]	0,049
Локализация односторонняя	46,3[10,6-201,7]	<0,001	17,9[7,3-44,1]	<0,001
ЧСС	10,5[1-115,7]	0,049	9,1[2,2-38,6]	0,003
Снижение уровня сознания	4,7[1,2-17,7]	0,024	3,2[1,2-8,5]	0,019
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	2,2[1,4-3,6]	0,001	1,4[1,1-1,9]	0,021
Вазопрессоры в первые сутки	83,1[4,3-1597,2]	0,003	11,8[2,5-55,9]	0,002
Симптом: слабость	0,2 [0,04-0,7]	0,014	0,2[0,08-0,4]	<0,001
Симптом: озноб	16,7[1,7-163,4]	0,015	22,1[6,8-72,6]	<0,001
Примечание: Применялась многофакторная логистическая регрессия, метод обратного шагового отбора. Для количественных показателей ОШ рассчитаны для увеличения показателя в 2 раза (per doubling)				

Также с бактериальной пневмонией статистически значимо ассоциировалось применение вазопрессоров в первые сутки госпитализации (13%(5 из 38) в группе БВП против 0,4%(1 из 242) в группе вирусной пневмонии при удалении строк с пропусками и 13%(13 из 100) против 1%(4 из 300) при замене пропусков медианой),

но надо отметить неустойчивые значения оценок влияния данного показателя на выборке с удаленными пропусками (очень широкий ДИ).

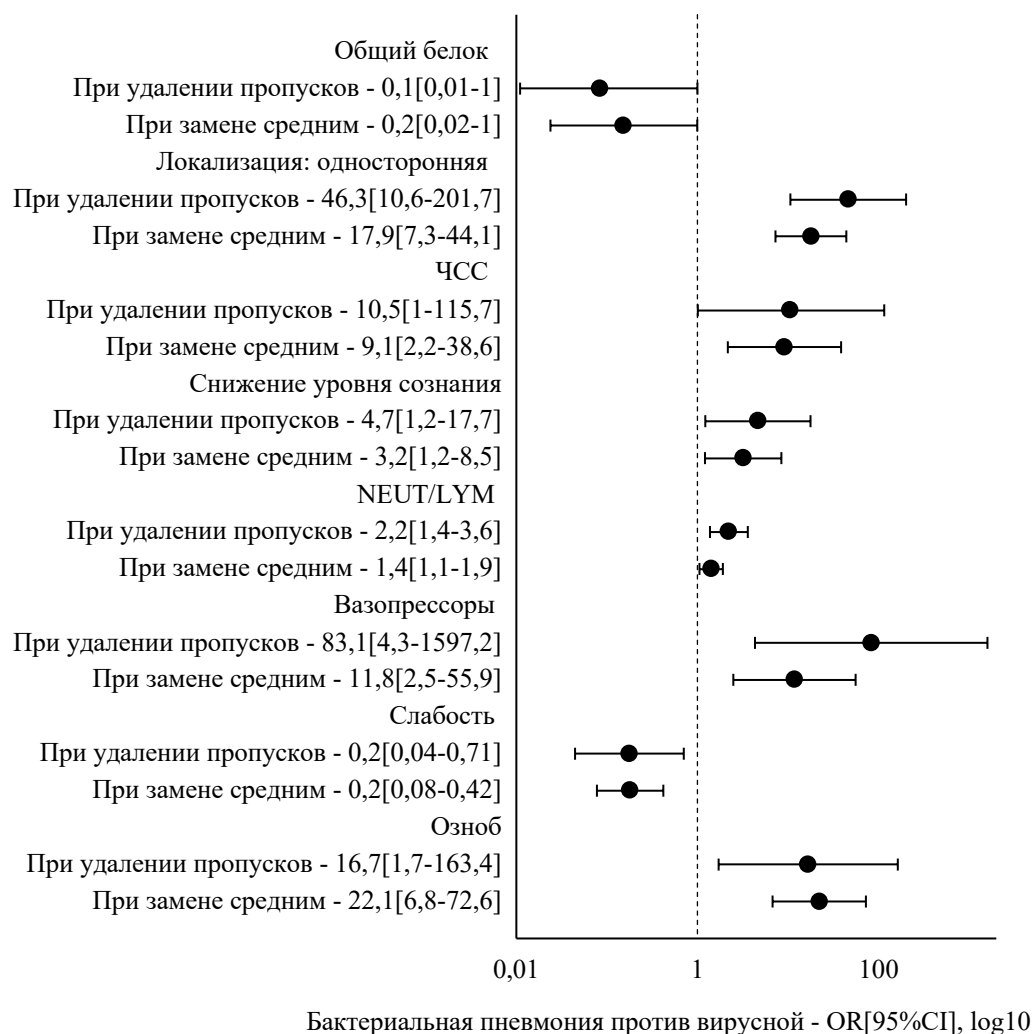


Рисунок 2 – Показатели ОШ выявить бактериальную пневмонию по сравнению с вирусным поражением легких (объективные и субъективные показатели)

При анализе только объективных показателей также была выявлена взаимосвязь вероятности развития бактериальной пневмонии с более высоким значением мочевины (9,3 (6,2-14,0) ммоль/л против 5,6 (2,9-9,2) ммоль/л) и более низкой частотой встречаемости протеинурии (28% (28 из 100) против 45% (134/300)). Стоит отметить, что данные показатели продемонстрировали взаимосвязь с бактериальной пневмонией только на выборке с заменой пропусков медианой.

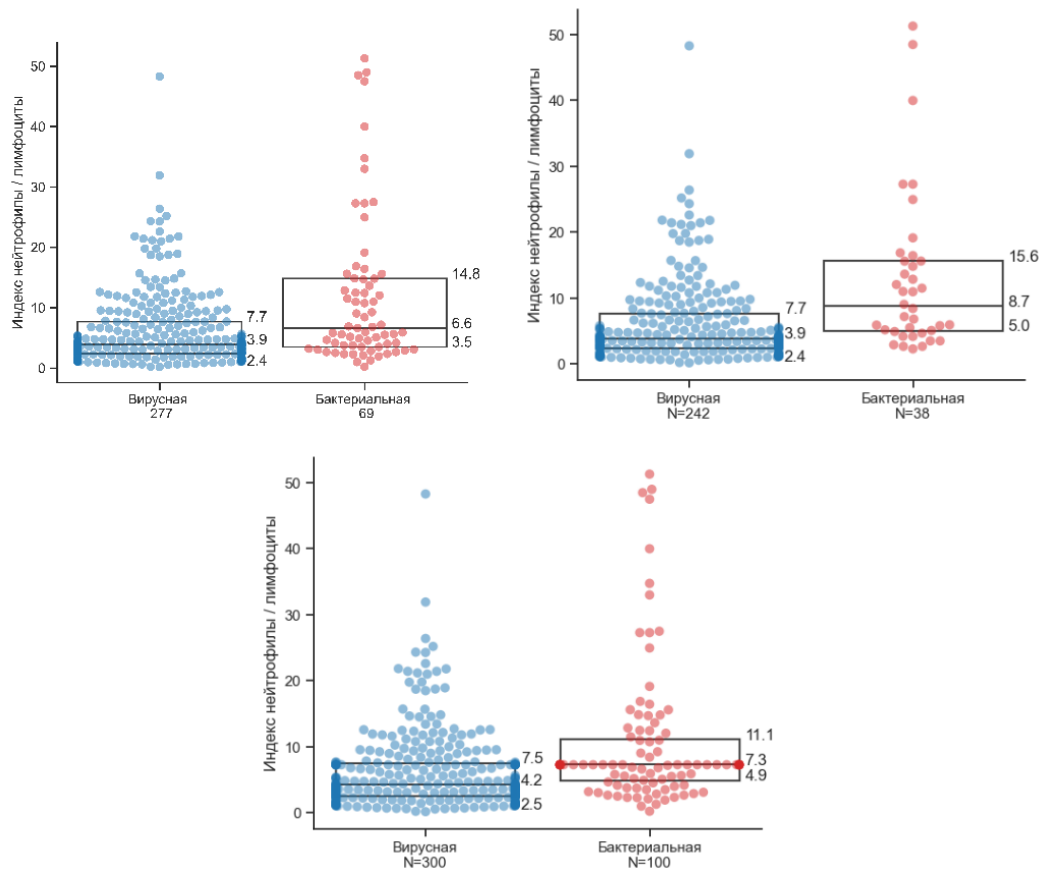
Анализ уровня общего белка (проводился на исходных данных) относительно нормативных значений показал, что в группе бактериальной пневмонии доля пациентов с общим белком ниже нормы (ниже 64 г/л) была статистически значимо выше, чем в группе с вирусной пневмонией: 54% (43 из 79) против 25% (69 из 272), $p=0,001$.

Анализ ЧСС (на исходных данных) относительно нормативных значений показал, что в группе с бактериальной пневмонией доля пациентов с ЧСС выше нормы (> 90 /минуту) была статистически значимо выше, чем в группе с вирусной пневмонией: 64% (64 из 99) против 37% (111 из 300), $p<0,001$. Уровень ЧСС ниже нормы был зарегистрирован только у одного пациента (в группе с вирусной пневмонией).

При добавлении к объективным показателям субъективных симптомов отмечалась также взаимосвязь с бактериальной пневмонией озноба (16% (6 из 38) в группе БВП против 2%(4 из 242) в группе вирусной пневмонии при удалении строк с пропусками и 38%(38 из 100) против 2%(6 из 300) при замене пропусков медианой). А такой симптом как слабость, напротив, оказался ассоциированным с вирусной пневмонией (66% (159 из 242) в группе вирусной пневмонии против 18% (7 из 38) в группе бактериальной пневмонии при удалении строк с пропусками и 65% (194 из 300) против 13% (13 из 100) при замене пропусков медианой).

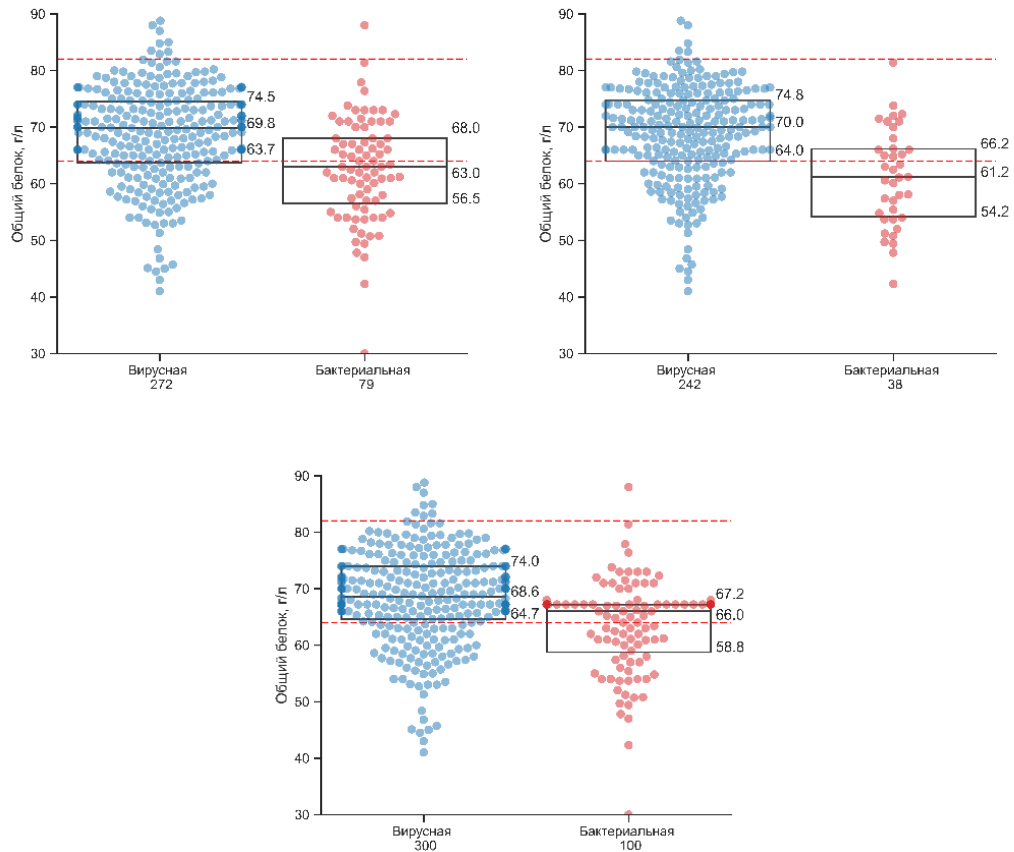
Распределение упомянутых выше количественных показателей по группам представлено на Рисунках 3-6.

Таким образом, было выявлено, что вероятность развития бактериальной пневмонии (по сравнению с вирусной) ассоциирована с рядом показателей. Отдельно рассматривались группы только объективных показателей, объективных и субъективных факторов вместе. Также рассматривались две стратегии работы с пропущенными данными: удаление пропусков и замена пропусков медианным значением.



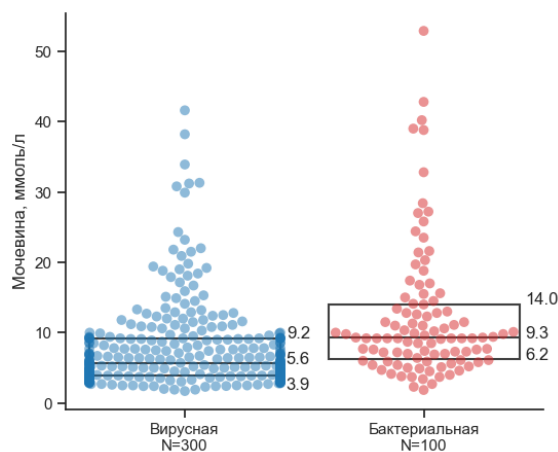
Примечание: Приведены индивидуальные значения, медиана и IQR
 Рисунок 3 – Распределение индекса нейтрофилы/лимфоциты в группах с вирусной и бактериальной пневмонией - исходная выборка, выборка с удаленными пропусками, выборка с заменой пропусков медианой

Среди только объективных факторов наиболее значимыми были: снижение общего белка, односторонняя локализация изменений на КТ/рентгенограмме ОГК, повышенная ЧСС, снижение уровня сознания, повышенный индекс нейтрофилы/лимфоциты, применение вазопрессоров в первые сутки госпитализации, повышенный уровень мочевины и меньшая частота протеинурии. Среди субъективных факторов наиболее значимыми были такие симптомы, как слабость (ассоциирована с вирусной пневмонией) и озноб (ассоциирован с бактериальной пневмонией). Описательная статистика рассматриваемых факторов приведена в Таблице 10.



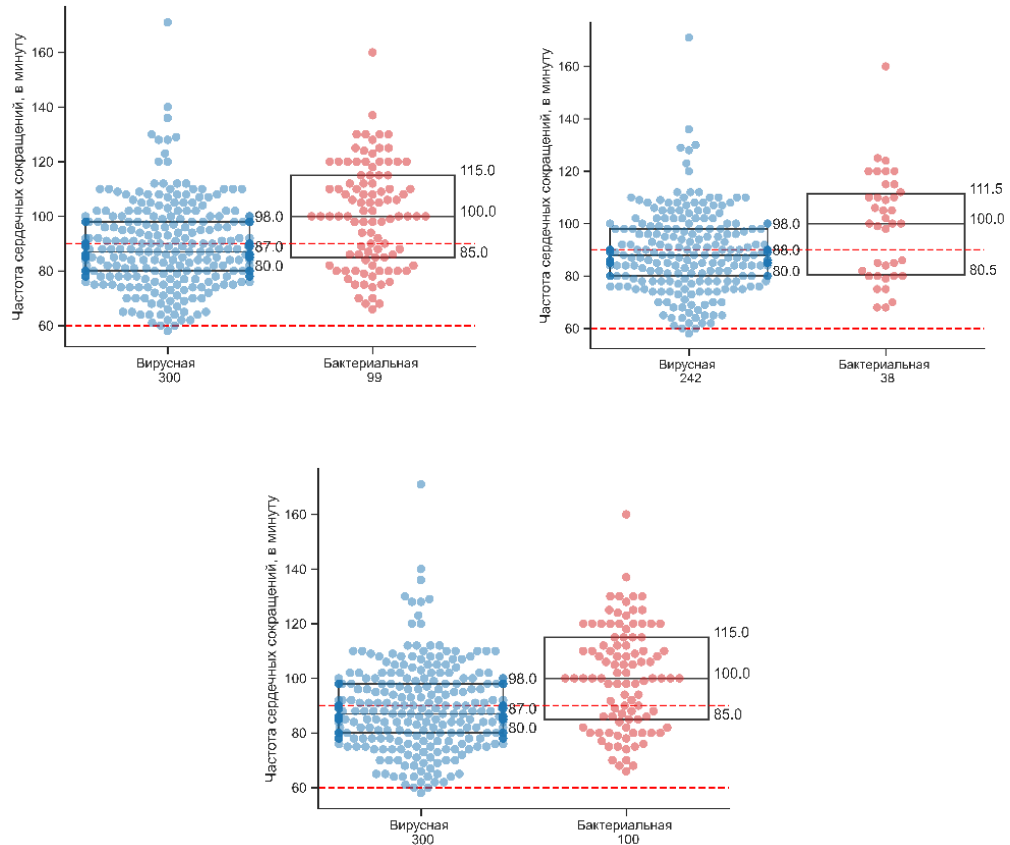
Примечание: Приведены индивидуальные значения, медиана и IQR. Пунктирной линией указаны референсные значения.

Рисунок 4 – Распределение общего белка в группах с вирусной и бактериальной пневмонией - исходная выборка, выборка с удаленными пропусками, выборка с заменой пропусков медианой



Примечание: Приведены индивидуальные значения, медиана и IQR

Рисунок 5 – Распределение уровня мочевины в группах с вирусной и бактериальной пневмонией - выборка с заменой пропусков медианой



Примечание: Приведены индивидуальные значения, медиана и IQR. Пунктирной линией указаны референсные значения.

Рисунок 6 – Распределение показателя частоты сердечных сокращений в группах с вирусной и бактериальной пневмонией - исходная выборка, выборка с удаленными пропусками, выборка с заменой пропусков медианой

Таблица 10 – Описательная статистика входных переменных для моделей

Показатели	Всего		Вирусная пневмония		Бактериальная пневмония	
	n	Med (Q1-Q3) / n (%)	n	Med (Q1-Q3) / n (%)	n	Med (Q1-Q3) / n (%)
Общий белок	351	68 (61,3;73,5)	272	69,8 (63,7;74,5)	79	63,0 (56,5;68,0)
Локализация односторонняя	400	62 (16)	300	13 (4)	100	49 (49)
ЧСС	399	89 (80; 100)	300	87 (80,0; 98,0)	99	100 (85,0;115,0)
Снижение уровня сознания	400	37 (9)	300	15 (5)	100	22 (22)
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	346	4,2 (2,5-9,2)	277	3,9 (2,4; 7,7)	69	6,6 (3,5;14,8)

Продолжение Таблицы 10

Вазопрессоры в первые сутки	400	17 (4)	300	4 (1)	100	13 (13)
Мочевина	387	6,4 (4,2; 10,2)	292	5,6 (3,9; 9,0)	95	9,6 (6,1; 14,8)
Протеинурия	400	162 (41)	300	134 (45)	100	28 (28)
Озноб	400	44 (11)	300	6 (2)	100	38 (38)
Слабость	400	207 (52)	300	194 (65)	100	13 (13)

3.1.1 Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

В качестве метода моделирования была выбрана логистическая регрессия (метод принудительного включения признаков), уравнение которой имеет вид, представленный на формуле 1.

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}} \quad (1)$$

P – вероятность того, что пневмония имеет бактериальную этиологию

Z – регрессионный коэффициент, отражающий степень влияния всех входных факторов

Параметр Z рассчитывается в зависимости от набора входных факторов и метода обработки пропусков, конкретные значения коэффициентов представлены в формулах 2-5.

На первом этапе рассматривались только объективные факторы. Значения коэффициентов параметра Z уравнения логистической регрессии при удалении пропусков и при замене пропусков медианными значениями представлены в формулах 2 и 3 соответственно.

$$Z1 = -0.105 * \text{ОБ} + 4.27 * \text{ЛОК} + 1.78 * \text{БС} + 0.03 * \text{ЧСС} + 3.6 * \text{ВАЗ} + 0.07 * \text{НкЛ} \quad (2)$$

$$Z2 = -0.08 * \text{ОБ} + 3.42 * \text{ЛОК} + 1.31 * \text{БС} + 0.03 * \text{ЧСС} + 2.6 * \text{ВАЗ} + 0.07 * \text{НкЛ} + 0.03 * \text{МЧ} - 1.2 * \text{ПР} \quad (3)$$

$Z1, Z2$ – коэффициент уравнения логистической регрессии, рассчитанный на выборке с удаленными пропущенными значениями и на выборке с импутацией пропусков медианами, при анализе только объективных показателей

ОБ – концентрация общего белка в крови,

ЛОК – локализация (1 – односторонняя, 0 – двусторонняя),

БС – снижение уровня сознания (1 – да, 0 – нет),

ЧСС – частота сердечных сокращений,

ВАЗ – прием вазопрессоров в первые сутки госпитализации,

НкЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам

МЧ – концентрация мочевины,

ПР – протеинурия в ОАМ (1 – да, 0 – нет)

Площадь под ROC кривой (AUC) и площадь под PR кривой (AUC-PR) для каждой выборки и в среднем по всем выборкам приведена на Рисунке 7 (для набора данных с удаленными пропусками) и Рисунке 8 (на выборке с импутацией пропусков медианами).

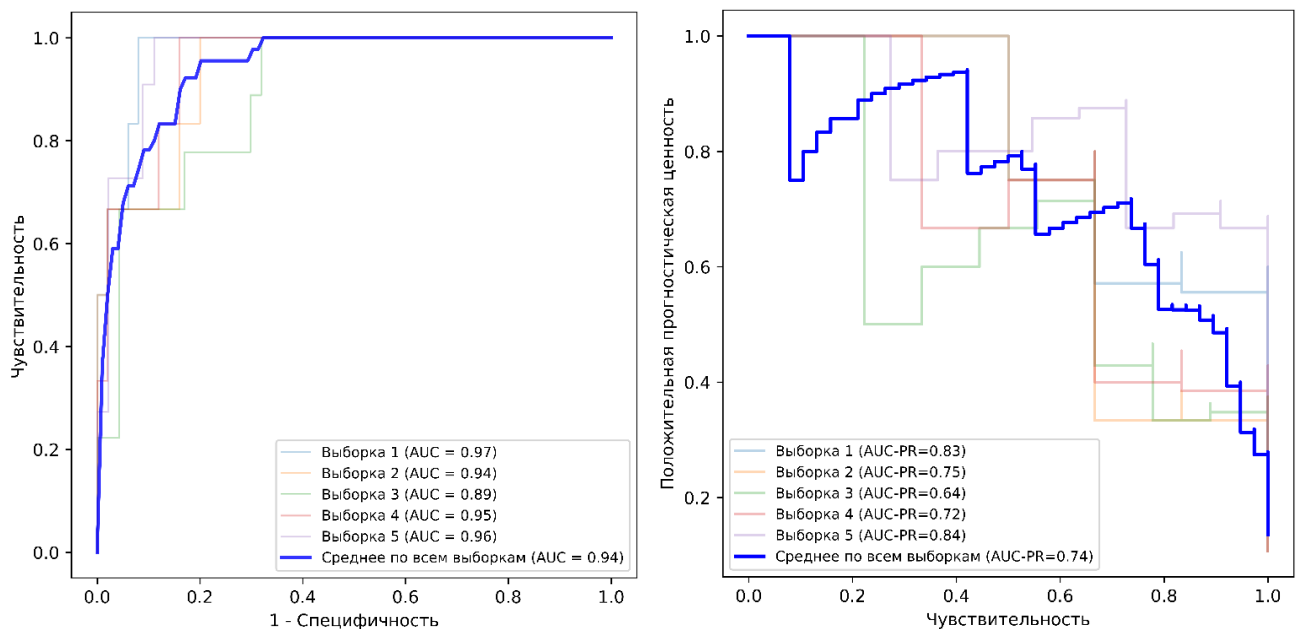


Рисунок 7 – ROC кривые и PR кривые, оцененные в ходе кросс-валидации для каждой выборки, для набора данных с удаленными пропусками при включении в модель только объективных показателей

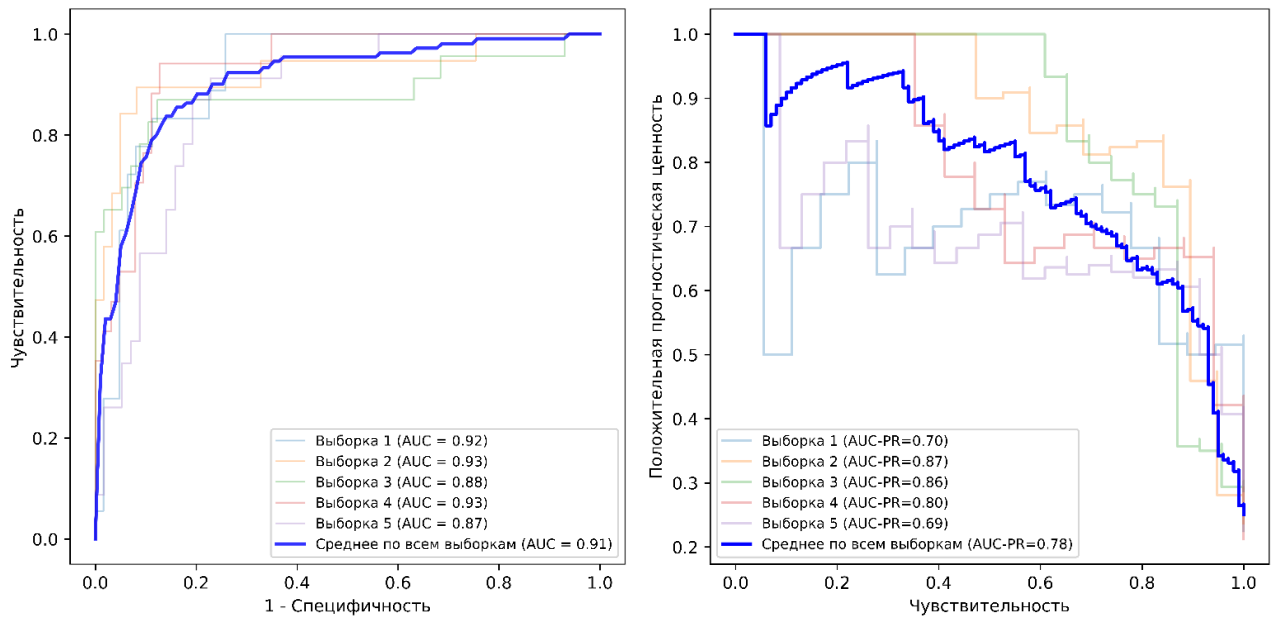


Рисунок 8 – ROC кривые и PR кривые, оцененные в ходе кросс-валидации для каждой выборки, при замене пропусков медианами, при включении в модель только объективных показателей

При анализе данных с удалением пропусков были получены высокие значения показателя AUC (от 0,89 до 0,97, в среднем 0,94), но не очень высокие AUC_PR (от 0,64 до 0,84, в среднем 0,74), что объясняется дисбалансом классов (пациентов с вирусной пневмонией было больше, чем с бактериальной). Точность прогноза составила 91%, чувствительность – 63%, специфичность – 95%, положительная прогностическая ценность – 69%.

При замене пропусков медианой отмечается снижение среднего по всем подвыборкам показателя AUC (с 0,94 до 0,91) при одновременном росте AUC-PR (с 0,74 до 0,78). Точность прогноза составила 85%, чувствительность – 72%, специфичность – 89%, положительная прогностическая ценность – 69%.

Далее к объективным факторам были добавлены субъективные симптомы. Расчет коэффициента Z при удалении пропусков и при замене пропусков медианными значениями представлены в формулах 3 и 4 соответственно.

$$Z_3 = -0.09 \cdot \text{ОБ} + 3.75 \cdot \text{ЛОК} + 1.55 \cdot \text{БС} + 0.03 \cdot \text{ЧСС} + 3.8 \cdot \text{ВАЗ} + 0.07 \cdot \text{НкЛ} - 1.66 \cdot \text{СЛ} + 2.38 \cdot \text{ОЗ} \quad (4)$$

$$Z_4 = -0.07 \cdot \text{ОБ} + 2.45 \cdot \text{ЛОК} + 1.55 \cdot \text{БС} + 0.02 \cdot \text{ЧСС} + 2.1 \cdot \text{ВАЗ} + 0.07 \cdot \text{НкЛ} - 1.81 \cdot \text{СЛ} + 2.90 \cdot \text{ОЗ} \quad (5)$$

Z_3, Z_4 – коэффициент уравнения логистической регрессии, рассчитанный на выборке с удаленными пропущенными значениями и на выборке с импутацией

пропусков медианами, при анализе объективных показателей и субъективных симптомов

ОБ – концентрация общего белка в крови,

ЛОК – локализация (1 – односторонняя, 0 – двусторонняя),

БС – снижение уровня сознания (1 – да, 0 – нет),

ЧСС – частота сердечных сокращений,

ВАЗ – прием вазопрессоров в первые сутки госпитализации,

СЛ – слабость (1 – есть, 0 – нет),

ОЗ – озноб (1 – есть, 0 – нет)

Площадь под ROC кривой (AUC) и площадь под PR кривой (AUC-PR) для каждой выборки и в среднем по всем выборкам приведены на Рисунке 9 (для набора данных с удаленными пропусками) и на Рисунке 10 (на выборке с импутацией пропусков медианой).

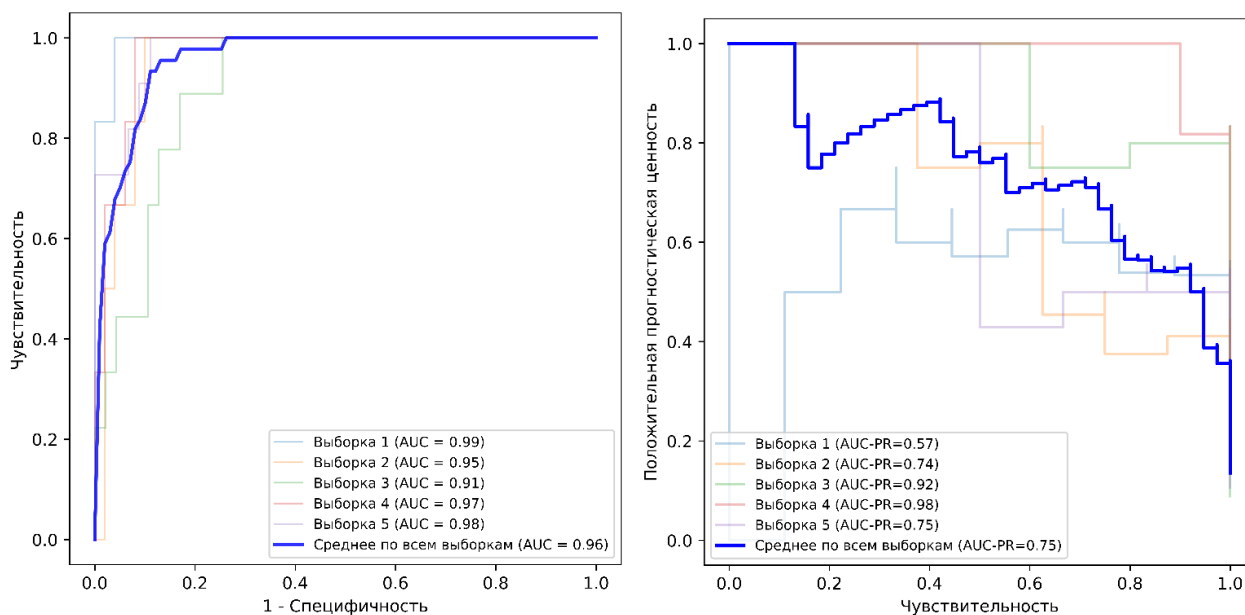


Рисунок 9 – ROC кривые и PR кривые, оцененные в ходе кросс-валидации для каждой выборки, для набора данных с удаленными пропусками при включении в модель объективных показателей и субъективных симптомов

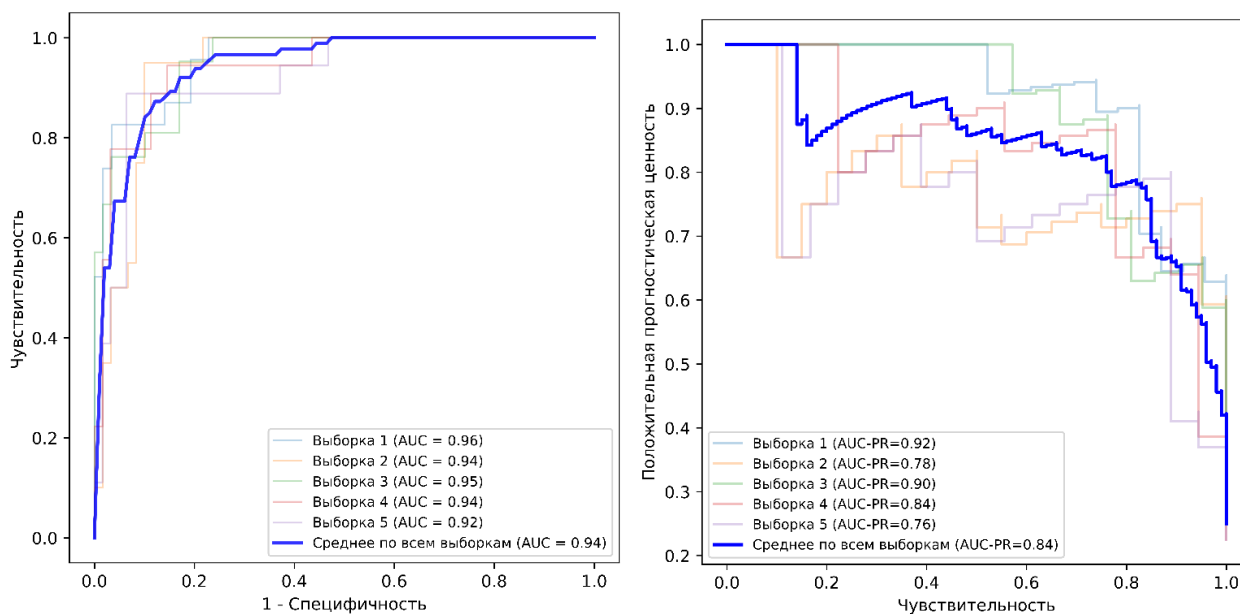


Рисунок 10 – ROC кривые и PR кривые, оцененные в ходе кросс-валидации для каждой выборки, при замене пропусков медианами, при включении в модель объективных показателей и субъективных симптомов

Добавление субъективных симптомов в модель при исключении из анализа пациентов с пропусками не значительно улучшило качество модели: $AUC = 0,96$ (от 0,91 до 0,99), $AUC_PR = 0,75$ (от 0,57 до 0,98), точность прогноза – 92%, чувствительность – 68%, специфичность – 96%, положительная прогностическая ценность – 72%.

В тоже время сочетание объективных факторов, субъективных симптомов и метода импутации пропусков медианой позволило повысить качество модели до уровня: $AUC = 0,94$ (0,92-0,96), $AUC_PR = 0,84$ (от 0,76 до 0,92), точность прогноза – 90%, чувствительность – 76%, специфичность – 95%, положительная прогностическая ценность – 83%.

Для удобства применения построенных моделей на практике были разработаны номограммы, которые представлены на Рисунке 11-14.

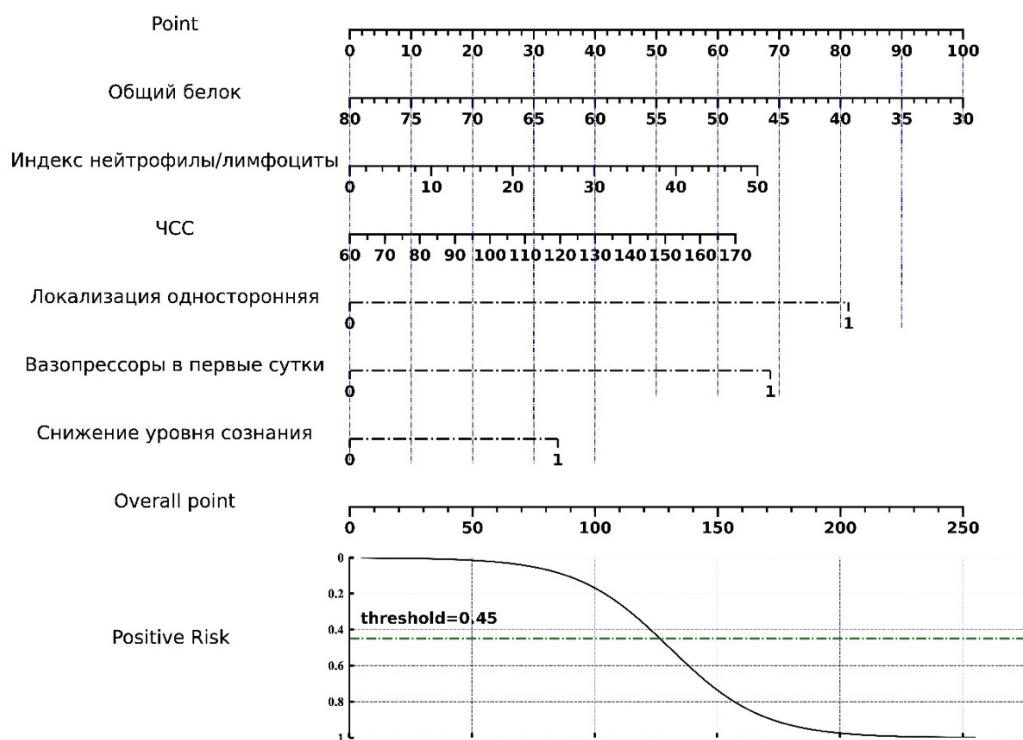


Рисунок 11 – Номограмма для уравнения 2
(только объективные показатели, без пропусков)

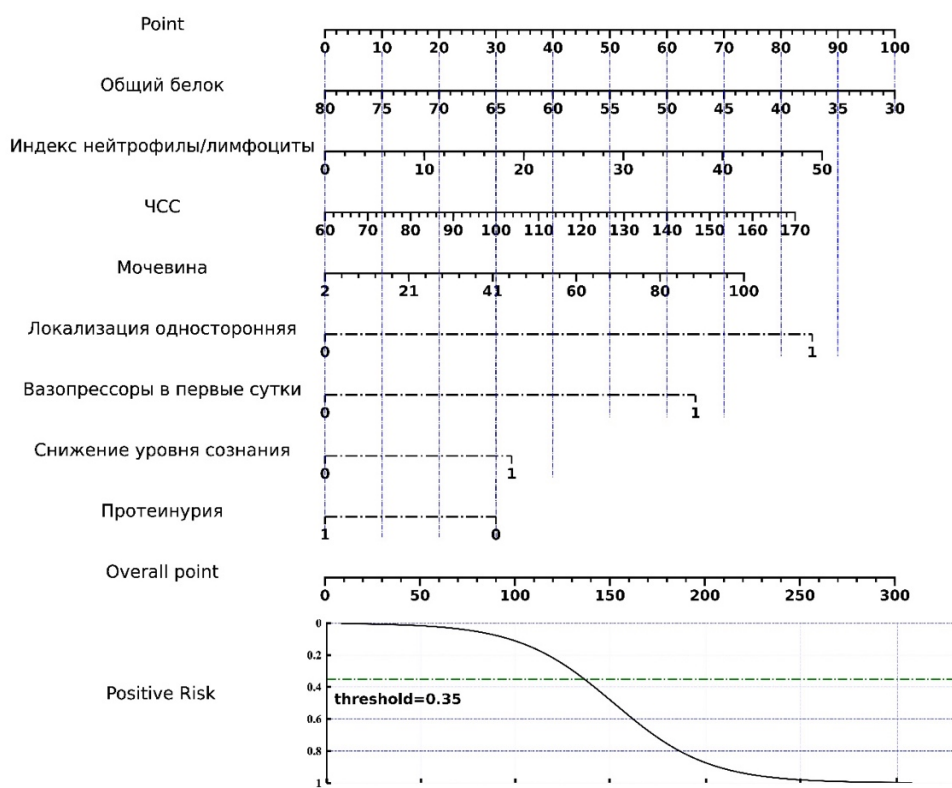


Рисунок 12 – Номограмма для уравнения 3
(только объективные показатели, замена пропусков медианой)

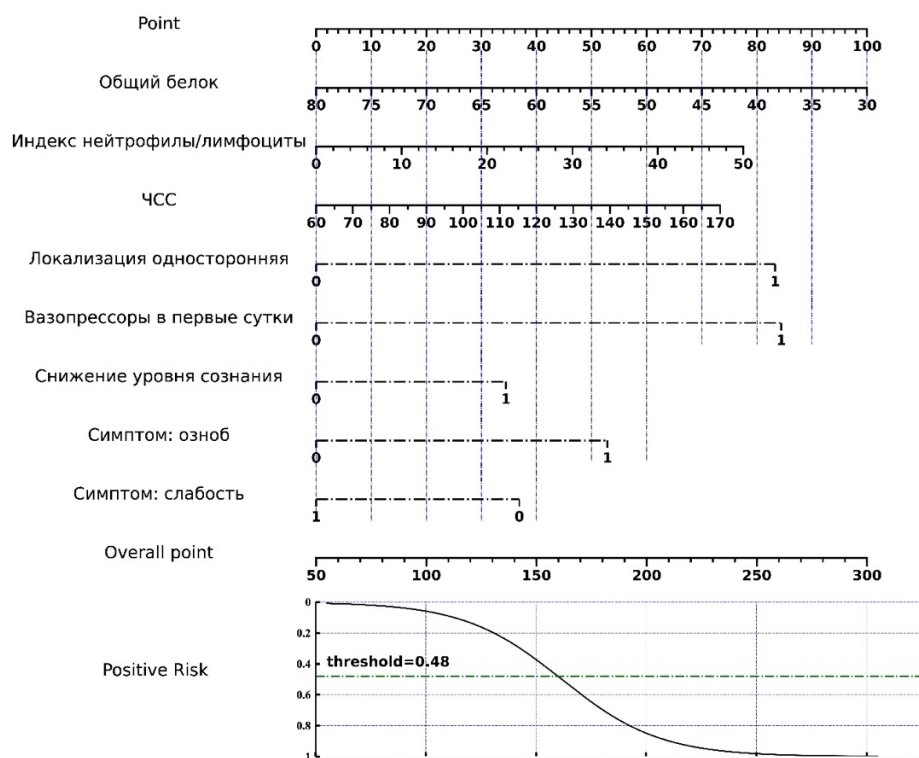


Рисунок 13 – Номограмма для уравнения 4
(объективные показатели и симптомы, без пропусков)

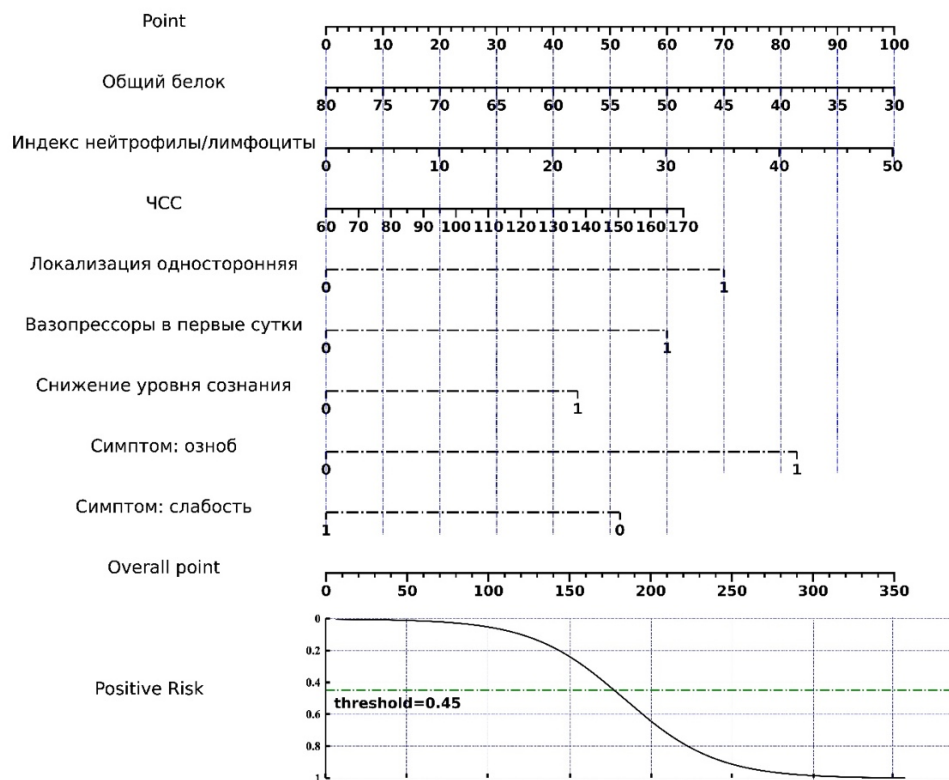


Рисунок 14 – Номограмма для уравнения 5
(объективные показатели и симптомы, замена пропусков медианой)

Сравнение показателей качества разработанных моделей при кросс-валидации представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты кросс-валидации построенных моделей

Показатели	Возбудитель, определённый с помощью соответствующей модели							
	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	Вирус	Бакт.	Вирус	Бакт.	Вирус	Бакт.	Вирус	Бакт.
Точка разделения	0,45		0,35		0,48		0,45	
Фактический возбудитель	1 выборка							
Вирусы	49	1	55	7	44	3	55	2
Бактерии	3	3	3	15	4	5	5	18
Точность	93%		88%		88%		91%	
Чувствительность	50%		83%		56%		78%	
Специфичность	98%		89%		94%		96%	
Положительная ценность	75%		68%		63%		90%	
Фактический возбудитель	2 выборка							
Вирусы	48	2	52	9	44	4	55	5
Бактерии	2	4	2	17	3	5	5	15
Точность	93%		86%		88%		88%	
Чувствительность	67%		89%		63%		75%	
Специфичность	96%		85%		92%		92%	
Положительная ценность	67%		65%		56%		75%	
Фактический возбудитель	3 выборка							
Вирусы	45	2	52	5	50	1	57	2
Бактерии	6	3	6	17	0	5	5	16
Точность	86%		86%		98%		91%	
Чувствительность	33%		74%		100%		76%	
Специфичность	96%		91%		98%		97%	
Положительная ценность	60%		77%		83%		89%	

Продолжение Таблицы 11

Фактический возбудитель	4 выборка							
	Вирусы	49	1	57	6	46	0	59
Бактерии	3	3	5	12	2	8	4	14
Точность	93%		86%		96%		91%	
Чувствительность	50%		71%		80%		78%	
Специфичность	98%		90%		100%		95%	
Положительная ценность	75%		67%		100%		82%	
Фактический возбудитель	5 выборка							
	Вирусы	40	5	52	5	48	2	58
Бактерии	0	11	12	11	3	3	5	13
Точность	91%		79%		91%		89%	
Чувствительность	100%		48%		50%		72%	
Специфичность	89%		91%		96%		94%	
Положительная ценность	69%		69%		60%		76%	
Фактический возбудитель	Суммарно по всем выборкам							
	Вирусы	231	11	268	32	232	10	284
Бактерии	14	24	28	72	12	26	24	76
Точность	91%		85%		92%		90%	
Чувствительность	63%		72%		68%		76%	
Специфичность	95%		89%		96%		95%	
Положительная ценность	69%		69%		72%		83%	
Примечание: Точка разделения определялась с помощью критерия Юдена на всей выборке								

3.2 Валидация модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

3.2.1 Общая характеристика популяции исследования

В многоцентровое проспективное исследование включено 152 пациента, госпитализированных в многопрофильные стационары с диагнозом ВП. Медиана возраста пациентов составила 55 [37,75;69] лет. Доля мужчин в исследование составляла 51% (77). При анализе сопутствующих заболеваний наиболее распространенными являлись гипертоническая болезнь - 75 (49,3%), ХСН - 35 (23%), ХБП С3а-С5 - 30 (19,7%) и СД - 26 (17,1%). Индекс коморбидности Чарлсона составил 2 [0;4] балла. Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания

Показатель	n	Значение
Демографические характеристики, отделение госпитализации		
Возраст, лет	152	55 [37,75;69]
Пол (М/Ж)	152	77/75
ИМТ, кг/м ²	152	25,6[21,95;29,9]
Курение	138	67 (48,6%)
Отделение госпитализации (ОРИТ/терапия)	152	32/120
Хронические заболевания		
Индекс коморбидности, баллов	152	2[0;4]
Гипертоническая болезнь	152	75
Инфаркт миокарда	152	14
Застойная ХСН	152	35
ОНМК или ТИА	152	13
ХОБЛ	152	23
Хронический гепатит	152	1
Сахарный диабет	152	26
ХБП С3а-С5	152	30

Основными симптомами при поступлении являлись кашель 96% (134/140), слабость 88% (130/147), повышение температуры тела 80% (119/149), продукция мокроты 75% (110/147) и одышка 71% (103/145).

В ходе физического обследования у 85/151 (56,3%) пациентов было обнаружено укорочение перкуторного звука, а у 80/152 (52,6%) при аускультации выявлены влажные мелкопузырчатые хрипы. У 68/152 (44,7%) пациентов при первичном осмотре было выявлено снижение сатурации кислорода на атмосферном воздухе $\leq 94\%$.

Основные показатели жизнедеятельности, зарегистрированные при поступлении, приведены в Таблице 13.

Таблица 13 – Основные показатели жизнедеятельности, зарегистрированные при поступлении

Показатель	n	Значение
Физическое обследование при поступлении		
Температура тела, С°	152	37,1[36,675;37,8]
SpO ₂ , %	152	95[92;96]
САД, мм.рт.ст.	152	120[110;130]
ДАД, мм.рт.ст.	152	75,5[70;80]
ЧСС, ударов/мин	152	91,5[84;102]
ЧДД, дыхательных движений/мин	152	20[19;22]
Влажные хрипы	152	80 (52,6%)
Сухие хрипы	152	47 (30,9%)
Крепитация	152	41 (47%)
Укорочение перкуторного звука	151	85 (56,3%)
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.		

Госпитализация в ОРИТ потребовалась 21% пациентов. Респираторная поддержка назначалась в 50/152 (33%) случаях, в том числе НПО 21%, ВПО 3%, НИВЛ 2%, ИВЛ 7% (Таблица 14). Потребность в вазопрессорной терапии составила 7% всех случаев.

По инструментальным данным (рентгенография/КТ ОГК) мультилобарная инфильтрация отмечалась у 44,7% пациентов, в 45,4% случаях определялись двусторонние инфильтративные изменения. Плевральный выпот регистрировался

у 13,8% пациентов. Основные лабораторно-инструментальные характеристики пациентов представлены в Таблице 15.

Таблица 14 – Респираторная поддержка и исходы у госпитализированных пациентов

Показатель	n	Значение
Респираторная поддержка		
НПО	152	32 (21%)
ВПО	152	4 (3%)
НИВЛ	152	3 (2%)
ИВЛ	152	11(7%)
Исходы		
Выписка	152	137 (90%)
Перевод в другую больницу	152	3 (2%)
Смерть	152	12 (8%)

Таблица 15 – Характеристика пациентов с внебольничной пневмонией

Показатель	n	Значение
Инструментальные данные при поступлении		
КТ/рентген инфильтрация: двусторонняя	152	69 (45,4%)
КТ/рентген инфильтрация: мультилобарная инфильтрация	152	68 (44,7%)
КТ/рентген наличие плеврального выпота	152	35 (23%)
«Матовое стекло» по КТ ОГК	116	74 (63,8%)
Консолидация по КТ ОГК	117	88 (75,2%)
Лабораторные данные при поступлении		
Эритроциты, $10^{12}/л$	152	4,5 [4,19;4,88]
Гемоглобин, г/л	152	134,5 [124;146]
Лейкоциты, $10^9/л$	152	10 [7,2;12,61]
Нейтрофилы, $10^9/л$	152	7 [4,6;10,12]
Лимфоциты, $10^9/л$	152	1,53 [1;2,2]
Тромбоциты, $10^9/л$	152	250 [206;321]
СРБ, мг/л	152	75,25 [23,89;160,46]
Прокальцитонин, нг/мл	152	0,088 [0,044;0,374]
Ферритин, мкг/л	152	215,5 [99,75;459]
АЛТ, ЕД/л	143	24,3 [17,95; 37,8]
АСТ, ЕД/л	143	26 [19; 41,65]
Общий белок, г/л	152	70 [65;74,6]
Д-димер, нг/мл	134	459,5 [220;1101]

Верификация возбудителя ВП была достигнута в 96 случаях (63,2%); из них у 75 пациентов (78%) обнаружена монокультура, тогда как коинфекция была зарегистрирована у 21 пациента (22%).

Наиболее распространенными бактериальными возбудителями ВП были *M. pneumoniae* (43,8%) и *S. pneumoniae* (17,7%), реже встречались *K. pneumoniae* (4,2%), *C. pneumoniae* (3,1%), *L. pneumophila* (3,1%) и *H. influenzae* (3,1%), а среди вирусов чаще встречались риновирус (24%) и SARS-CoV-2 (13,5%) – Таблица 16.

Таблица 16 – Частота идентификации различных возбудителей ВП (n=96)

Возбудитель	n	Доля (%)
Бактериальные возбудители		
<i>M. pneumoniae</i>	42	43,8
<i>S. pneumoniae</i>	17	17,7
<i>K. pneumoniae</i>	4	4,2
<i>C. pneumoniae</i>	3	3,1
<i>L. pneumophila</i>	3	3,1
<i>H. influenzae</i>	3	3,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (<i>S. maltophilia</i>)	1	1
<i>S. aureus</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
Вирусы		
Риновирус	23	24
SARS-CoV-2	13	13,5
Вирус гриппа А	4	4,2
Энтеровирус	3	3,1
Аденовирус	1	1
Другие коронавирусы	1	1

При моноинфекциях наиболее часто выявлялись *M. pneumoniae* — 32 случая (33,3%), риновирус — 13 (13,5%), *S. pneumoniae* — 9 (9,4%) и SARS-CoV-2 — 7 (7,3%). Структура возбудителей ВП при моноинфекции представлена в Таблице 17.

Наиболее часто при коинфекциях встречались ассоциации с *M. pneumoniae* + риновирус 5 случаев (5,2%), *S. pneumoniae* + риновирус – 3 (3,1%), *L. pneumophila* + SARS-CoV-2 – 2 (2,1%) и *M. pneumoniae* + SARS-CoV-2 – 2 (2,1%) – Таблица 17-18.

Таблица 17 – Структура возбудителей ВП при моноинфекции (n= 96)

Возбудитель	n	Доля (%)
<i>M. pneumoniae</i>	32	33,3
Риновирус	13	13,5
<i>S. pneumoniae</i>	9	9,4
SARS-CoV-2	7	7,3
Вирус гриппа А	3	3,1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2,1
<i>C. pneumoniae</i>	2	2,1
Энтеровирус	2	2,1
<i>L. pneumophila</i>	1	1
<i>H. influenzae</i>	1	1
<i>S. maltophilia</i>	1	1
Аденовирус	1	1
Другие коронавирусы	1	1

Таблица 18 – Структура возбудителей ВП при коинфекции (n= 96)

Возбудитель	n	Доля (%)
<i>M. pneumoniae</i> + риновирус	5	5,2
<i>S. pneumoniae</i> + риновирус	3	3,1
<i>L. pneumophila</i> + SARS-CoV-2	2	2,1
<i>M. pneumoniae</i> + SARS-CoV-2	2	2,1
<i>K. pneumoniae</i> + SARS-CoV-2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	1	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	1
<i>H. influenzae</i> + риновирус	1	1
Риновирус + энтеровирус	1	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + SARS-CoV-2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + Вирус гриппа А	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1

Среди 21% пациентов с ТВП этиологический диагноз был установлен в 53% случаев. Наиболее частым возбудителем заболевания оказался *S. pneumoniae* как в виде моноинфекции, так и в составе коинфекций. За ним следовали *K. pneumoniae*, SARS-CoV-2, риновирус и вирус гриппа.

Верифицировать этиологию ВП с помощью культуральных методов удалось в 18 (19%) случаях. В 1 случае (1%) выявлена пневмококковая бактериемия. С помощью ПЦР “атипичные” бактериальные возбудители и респираторные вирусы были обнаружены в 81 (53%) случае. У 12 (13%) пациентов экспресс-тест по выявлению антигена *S. pneumoniae* в моче дал положительный результат, у 3 (3%) выявлена антигенурия *L. pneumophila* 1 серогруппы.

Частота выявления возбудителей ВП с помощью различных методов этиологической диагностики представлена на Рисунке 15.

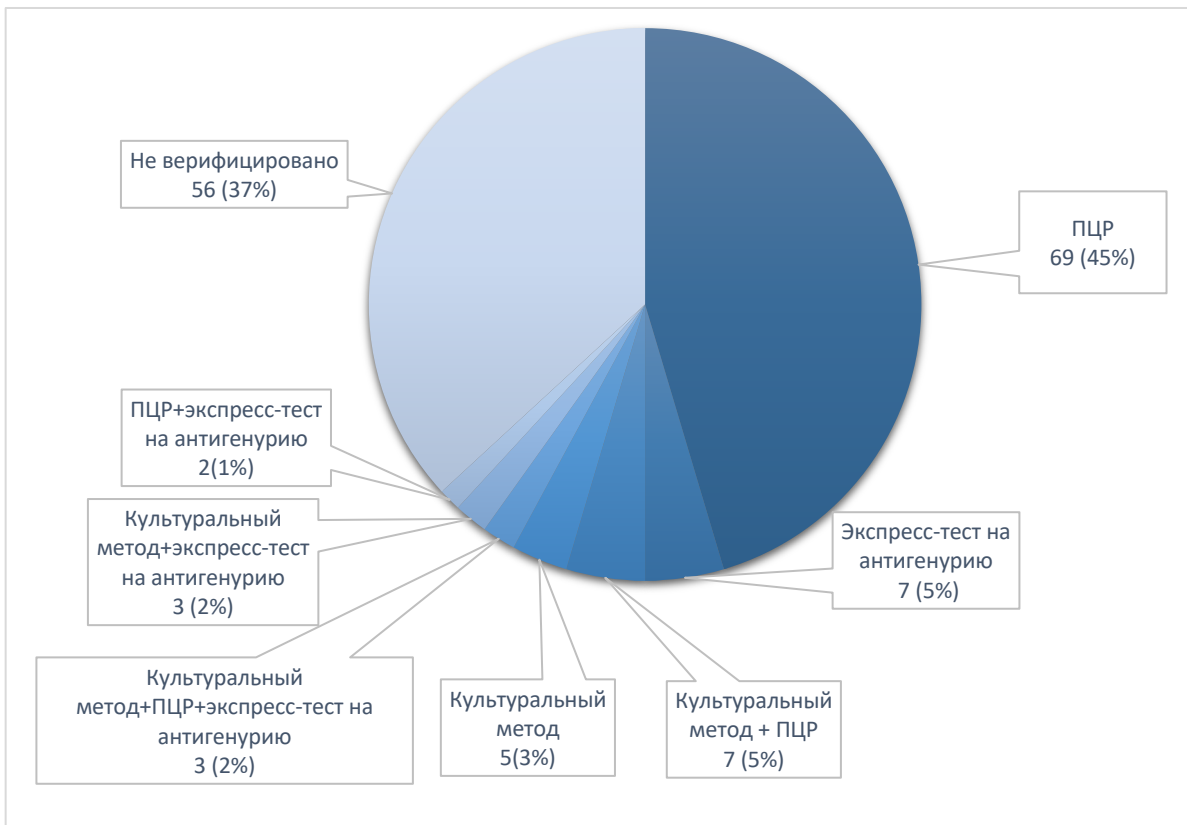


Рисунок 15 – Частота выявления возбудителей ВП различными методами

3.2.2 Внешняя валидация модели

Валидационная выборка включала в себя 96 человек, из них у 28 пациентов верифицирована пневмония вирусной этиологии, у 68 человек – бактериальной. Анализ этиологии пневмонии показал существенные различия обучающей и тестовой выборки по структуре возбудителей как в группе вирусных пневмоний, так и в группе бактериальных – Таблица 19.

Таблица 19 – Частота встречаемости отдельных возбудителей в обучающей и валидационной выборке

Возбудитель	Обучающая выборка	Валидационная выборка	p value	p post hoc
Вирусы				
Энтеровирус	-	2 (7%)	<0,001	<0,001
Аденовирус	-	1 (4%)		0,02
Другие коронавирусы	1 (0,3%)	1 (4%)		0,62
Риновирус	3 (1,0%)	14 (50%)		0,001
Вирус гриппа А(Н3N2)	3 (1,0%)	3 (11%)		0,005
SARS-CoV-2	281 (96,6%)	7 (25%)		<0,001
Метапневмовирус	2 (0,7%)	-		1,00
Респираторно-синцитиальный вирус	1 (0,3%)	-		1,00
Бактериальные возбудители				
<i>A. baumannii</i>	5 (5%)	-	<0,001	1,00
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 (1%)	-		1,00
<i>C. pneumoniae</i>	2 (2%)	2 (3%)		1,00
<i>E. coli</i>	2 (2%)	-		1,00
<i>H. influenzae</i>	11 (11%)	2 (3%)		1,00
<i>K. pneumoniae</i>	14 (14%)	4 (6%)		1,00
<i>L. pneumophila</i>	6 (6%)	3 (4%)		1,00
<i>M. pneumoniae</i>	4 (4%)	42 (62%)		<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	3 (3%)	-		1,00
<i>S. aureus</i>	9 (9%)	-		0,26
<i>S. pneumoniae</i>	53 (53%)	14 (21%)		0,001
<i>S. maltophilia</i>	-	1 (1%)		1,00
Примечание: Учитывались как случаи моноинфекции, так и микст возбудителей				

При удалении пациентов с микоплазменными пневмониями из проспективной выборки обучающая и валидационная выборка становятся сопоставимыми по структуре возбудителей бактериальных пневмоний ($p=0,20$). Кроме того, в пользу стратегии исключения микоплазмы свидетельствуют существенные различия между пациентами с микоплазменной пневмонией и другими бактериальными пневмониями по основным характеристикам – Таблица 20.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика пациентов валидационной выборки с микоплазменными пневмониями и другими бактериальными пневмониями

Показатели		Микоплазменная пневмония	Другие бактериальные возбудители	p value
Пол	Ж	22 (52%)	14 (54%)	0,90
	М	20 (48%)	12 (46%)	
Возраст		35,0 [26,2;43,0]	60,5 [39,5;72,5]	<0,001
Общий белок		72,2 [69,4;76,0]	64,7 [59,5;67,7]	<0,001
Локализация	Одно.	27 (64%)	13 (50%)	0,24
	Двуст.	15 (36%)	13 (50%)	
Нарушение сознания	Нет	42 (100%)	18 (69%)	<0,001
	Да	0 (0%)	8 (31%)	
ЧСС	Med [IQR]	90,5 [86,0;100,0]	100,0 [96,0;110,8]	0,006
Вазопрессоры	Нет	42 (100%)	19 (73%)	<0,001
	Да	0 (0%)	7 (27%)	
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	Med [IQR]	3,6 [2,7;4,8]	10,5 [5,7;23,0]	<0,001
Мочевина	Med [IQR]	4,0 [3,6;5,0]	7,6 [6,0;9,3]	<0,001
Протеинурия	Нет	31 (74%)	15 (58%)	0,16
	Да	11 (26%)	11 (42%)	
Слабость	Нет	1 (2%)	4 (15%)	0,07
	Да	41 (98%)	22 (85%)	
Озноб	Нет	14 (33%)	14 (54%)	0,09
	Да	28 (67%)	12 (46%)	
	Да	28 (67%)	12 (46%)	

Таким образом, помимо валидации на всей проспективной выборке, была проведена валидация модели на выборке пациентов с удаленными случаями микоплазмы, размер выборки составил 54 человека, из них у 28 пациентов была верифицирована пневмония вирусной этиологии, у 26 человек – бактериальной. Описательная характеристика пациентов всей валидационной выборки и выборки с удаленными случаями микоплазмы представлена в Приложении А.

Характеристика пациентов валидационной выборки и сравнение с пациентами обучающей выборки отдельно для пациентов с бактериальной и вирусной пневмонией по основным показателям представлены в Таблицах 21-23. Для группы пациентов с бактериальными пневмониями представлены характеристики на всей валидационной выборке и на валидационной выборке без микоплазменных пневмоний.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика валидационной и обучающей выборки – пациенты с БВП

Показатель		Бактериальные пневмонии		
		Обучающая выборка	Валидационная полная	p-value
Пол	Ж	53 (53%)	36 (53%)	0,99
	М	47 (47%)	32 (47%)	
Возраст		51,0 (37,8;67,0)	40,0(32,8;63,0)	0,04
Общий белок		63,0 [56,5;68,0]	70,2 [64,8;75,0]	<0,001
Локализация	Одно.	51 (51%)	40 (59%)	0,32
	Двуст.	49 (49%)	28 (41%)	
Нарушение сознания	Нет	78 (78%)	60 (88%)	0,09
	Да	22 (22%)	8 (12%)	
ЧСС		100,0 (85,0;115,0)	96,0 (86,0;101,0)	0,12
Вазопрессоры	Нет	87 (87%)	61 (90%)	0,59
	Да	13 (13%)	7 (10%)	

Продолжение Таблицы 21

Нейтрофилы/лимфоциты		6,6 (3,5;14,8)	4,7 (2,9;8,6)	0,04
Мочевина		9,6 (6,1;14,8)	4,6 (3,7;6,8)	<0,001
Протеинурия	Нет	72 (72%)	46 (68%)	0,54
	Да	28 (28%)	22 (32%)	
Слабость	Нет	87 (87%)	5 (7%)	<0,001
	Да	13 (13%)	63 (93%)	
Озноб	Нет	62 (62%)	28 (41%)	0,008
	Да	38 (38%)	40 (59%)	
Примечание: Сравнение пациентов обучающей и валидационной выборки, для количественных переменных применялся критерий Манна-Уитни, для категориальных – Хи-Квадрат (точный критерий Фишера при необходимости)				

Таблица 22 – Сравнительная характеристика валидационной и обучающей выборки – пациенты с БВП

Показатель		Бактериальные пневмонии		
		Обучающая выборка	Валидационная без микоплазмы	p-value
Пол	Ж	53 (53%)	14 (54%)	0,93
	М	47 (47%)	12 (46%)	
Возраст		51,0 (37,8;67,0)	60,5 (39,5;72,5)	0,17
Общий белок		63,0 [56,5;68,0]	64,7 (59,5;67,7)	0,36
Локализация	Одно.	51 (51%)	13 (50%)	0,92
	Двуст.	49 (49%)	13 (50%)	
Нарушение сознания	Нет	78 (78%)	18 (69%)	0,35
	Да	22 (22%)	8 (31%)	
ЧСС		100,0 (85,0;115,0)	100,0 (96,0;110,8)	0,71
Вазопрессоры	Нет	87 (87%)	19 (73%)	0,12
	Да	13 (13%)	7 (27%)	
Нейтрофилы/лимфоциты		6,6 (3,5;14,8)	10,5 (5,7;23,0)	0,11
Мочевина		9,6 (6,1;14,8)	7,6 (6,0;9,3)	0,09

Продолжение Таблицы 22

Протеинурия	Нет	72 (72%)	15 (58%)	0,16
	Да	28 (28%)	11 (42%)	
Слабость	Нет	87 (87%)	4 (15%)	<0,001
	Да	13 (13%)	22 (85%)	
Озноб	Нет	62 (62%)	14 (54%)	0,45
	Да	38 (38%)	12 (46%)	
Примечание: Сравнение пациентов обучающей и валидационной выборки, для количественных переменных применялся критерий Манна-Уитни, для категориальных – Хи-Квадрат (точный критерий Фишера при необходимости)				

Таблица 23 – Сравнительная характеристика валидационной и обучающей выборки – пациенты с вирусной пневмонией

Показатель		Вирусные пневмонии		
		Обучающая выборка	Валидационная выборка	p-value
Пол	Ж	143 (48%)	11 (39%)	0,39
	М	157 (52%)	17 (61%)	
Возраст		51,5 (39,0;67,2)	63,0 (45,8;71,5)	0,12
Общий белок		69,8 (63,7;74,5)	70,4 (66,0;73,6)	0,32
Локализация	Одно.	287 (96%)	11 (39%)	<0,001
	Двуст.	13 (4%)	17 (61%)	
Нарушение Сознания	Нет	285 (95%)	25 (89%)	0,19
	Да	15 (5%)	3 (11%)	
ЧСС		87,0 (80,0;98,0)	88,5 (81,5;93,8)	0,78
Вазопрессоры	Нет	296 (99%)	27 (96%)	0,36
	Да	4 (1%)	1 (4%)	
Индекс нейтрофилы/лимфоциты		3,9 (2,4;7,7)	5,2 (3,0;11,8)	0,15
Мочевина		5,6 (3,9;9,0)	5,1 (4,3;7,1)	0,53
Протеинурия	Нет	166 (55%)	17 (61%)	0,58
	Да	134 (45%)	11 (39%)	
Слабость	Нет	106 (35%)	3 (11%)	0,01
	Да	194 (65%)	24 (89%)	
Озноб	Нет	294 (98%)	6 (22%)	<0,001
	Да	6 (2%)	21 (78%)	

Продолжение Таблицы 23

Примечание: Сравнение пациентов обучающей и валидационной выборки, для количественных переменных применялся критерий Манна-Уитни, для категориальных – Хи-Квадрат (точный критерий Фишера при необходимости)

Пациенты с вирусными пневмониями были сопоставимы по всем объективным признакам, за исключением локализации пневмонии, что может быть следствием различий выборок по структуре возбудителей. Чтобы учесть различия выборок по распространенности односторонней/двусторонней пневмонии валидация проводилась, как исходных моделей, так и усеченных, с исключением фактора «локализация пневмонии», при этом коэффициенты для остальных переменных в моделях оставались без изменений.

Пациенты с бактериальными пневмониями существенно различались в обучающей и полной валидационной выборке и были сопоставимы в обучающей и валидационной выборке с удаленными микоплазмами. Различия распространенности субъективных симптомов в обучающей и валидационной выборке учитывалось за счёт наличия моделей как с объективными признаками и субъективными симптомами, так и моделей только с объективными признаками.

В Таблице 24 представлена дискриминантная способность моделей (AUC) на обучающей и валидационной выборке.

Из Таблицы 24 видно, что дискриминантной способностью ($AUC > 0,70$) обладают модели, учитывающие только объективные показатели с исключённым показателем «локализация пневмонии», оценка которых проводилась на выборке без микоплазменных пневмоний. Наилучшей дискриминационной способностью обладала модель, которая оценивалась на выборке с исключением пациентов с пропусками из анализа: $AUC = 0,80$ – Рисунок 16. Калибровочный график для данной модели приведен на Рисунке 17.

Таблица 24 – Оценка дискриминационной способности моделей (показатель AUC) на обучающей и валидационной выборке

Модель	Обучающая Выборка*	Валидационная выборка полная		Валидационная выборка без микоплазм	
		Исходная модель	Усеченная Модель**	Исходная модель	Усеченная Модель**
Модель 1: только объективные признаки, пациенты с пропусками были исключены из анализа	0,94 (0,89-0,97)	0,54	0,47	0,69	0,80
Модель 2: только объективные признаки, пропуски были заменены медианами	0,91 (0,87 - 0,93)	0,54	0,56	0,68	0,77
Модель 3: объективные признаки и субъективные симптомы, пациенты с пропусками были исключены из анализа	0,96 (0,91-0,99)	0,57	0,53	0,63	0,67
Модель 4: объективные признаки и субъективные симптомы, пропуски были заменены медианами	0,94 (0,92-0,96)	0,59	0,55	0,58	0,63
Примечание: * Оценки дискриминационной способности на обучающей выборке получены методом кросс-валидации по 5 фолдам, приведено среднее значение по фолдам, min-max. ** Из модели исключена локализация пневмонии, коэффициенты остальных переменных без изменений					

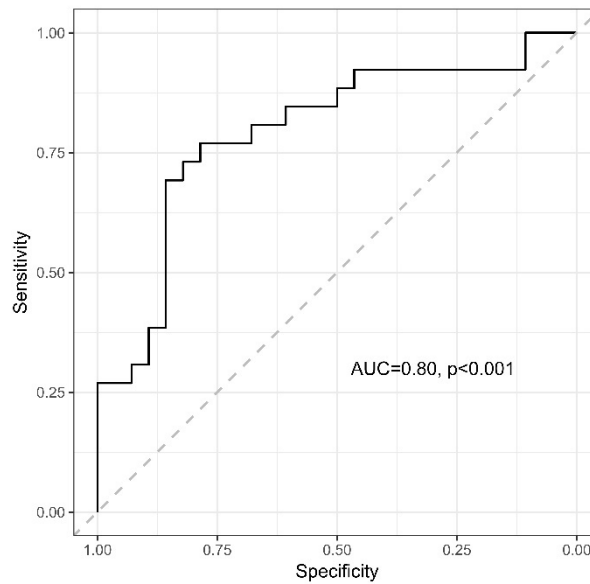


Рисунок 16 – ROC-кривая на валидационной выборке

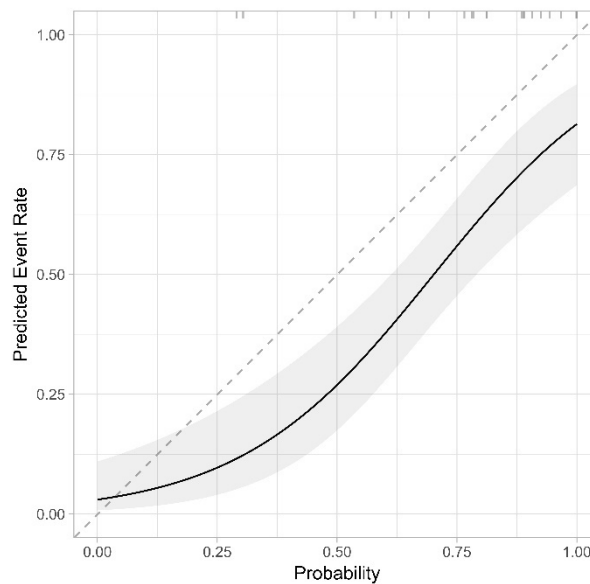


Рисунок 17 – Калибровочный график [95%ДИ] на валидационной выборке

Из графика видно, что модель имеют плохую калибровку, что подтверждается значениями свободного и углового коэффициента: $b_0=-0,09$, $b=0,86$ (идеальной калибровке соответствуют $b_0=0$, $b=1$).

Для улучшения калибровки модели мы применили стратегию повторной калибровки, заключающуюся в корректировке свободного коэффициента и корректировке всех коэффициентов регрессии по одному общему фактору (калибровочный коэффициент). Полученные значения корректировочных

коэффициентов составили: $\alpha_{\text{correction}} = 1,16$, $\beta_{\text{correction}} = 0,44$. Итоговая модель после калибровки представлена уравнением 6, калибровочный график для обновленной модели представлен на Рисунке 18, значения свободного и углового коэффициента составили: $b_0=0,02$, $b=0,97$.

$$Z4 = 1,16 - 0,046 * \text{ОБ} + 0,783 * \text{БС} + 0,0132 * \text{ЧСС} + 1,584 * \text{ВАЗ} + 0,0308 * \text{НкЛ} \quad (6)$$

После обновления модели значение порогового риска составило 0,45. При данном значении порогового риска достигается точность прогноза 76%, чувствительность – 77%, специфичность – 75%, предсказательная ценность положительного результата – 74%, предсказательная ценность отрицательного результата – 78%.

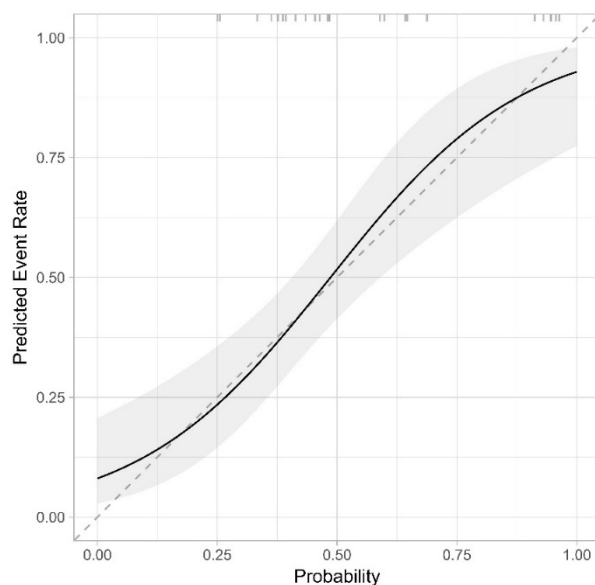


Рисунок 18 – Калибровочный график [95%ДИ] для обновленной модели

Для удобства применения обновленной модели на практике разработана номограмма – Рисунок 19.

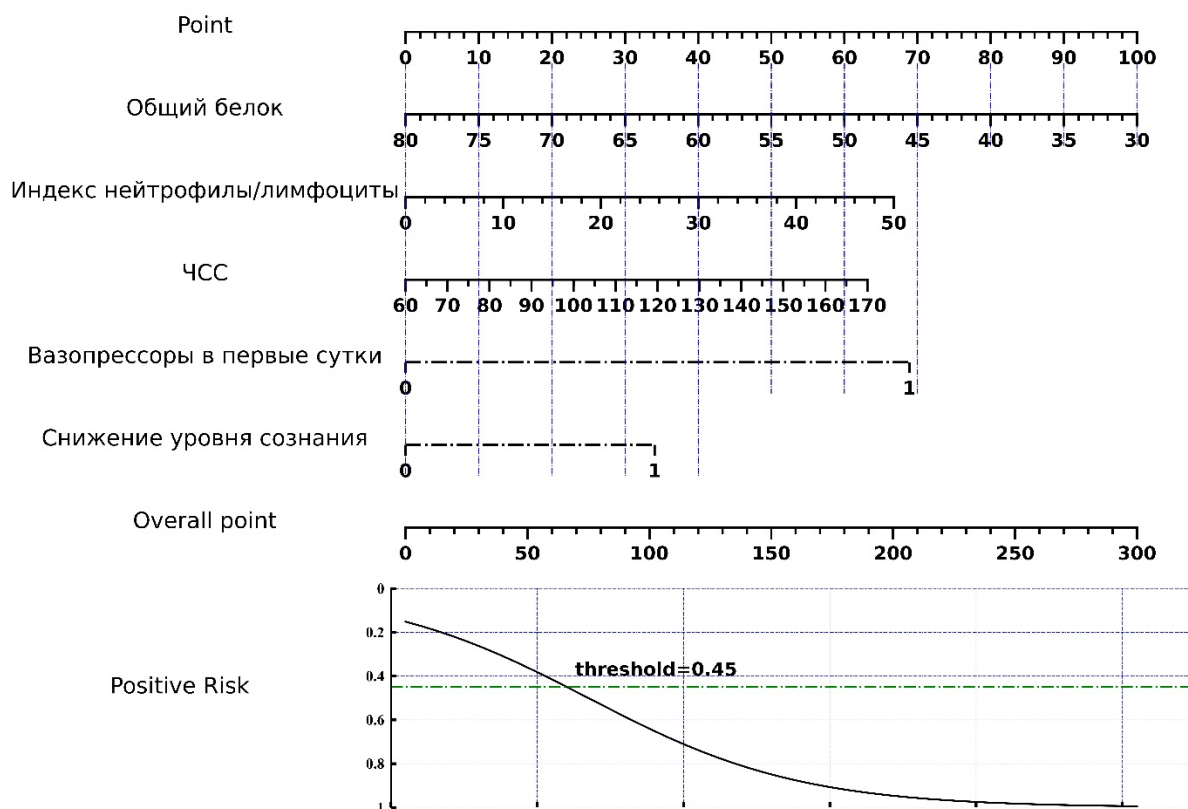


Рисунок 19 – Номограмма модели вероятности БВП

3.2.3 Анализ дополнительных лабораторных маркеров в дифференциальной диагностике

На следующем этапе проводилась оценка ценности дополнительных предикторов в дифференциальной диагностике ВП различной этиологии: ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ПКТ. Был проведён однофакторный анализ: проводилась оценка отдельного для каждого показателя по сравнению с базовой моделью. Полученные оценки приведены в Таблице 25, ROC-кривые представлены на Рисунке 20.

Ни один из рассматриваемых показателей статистически значимо не улучшал дискриминантную способность модели.

Таблица 25 – Оценка предсказательной ценности дополнительных предикторов

Предиктор	Тест отношения правдоподобия	AUC	Δ AUC	NRI	NRI +	NRI -
Ферритин	$\chi^2=0,20$, $p=0,65$	0,81	0,02 [-0,01 -0,05]	-0,20	-0,42	0,21
Прокальцитонин	$\chi^2=0,11$, $p=0,73$	0,79	0 [-0,005 -0,003]	-0,21	-0,42	0,21
Ферритин/ прокальцитонин	$\chi^2=1,9$, $p=0,16$	0,83	0,03 [-0,014 - 0,10]	-0,17	-0,42	0,25

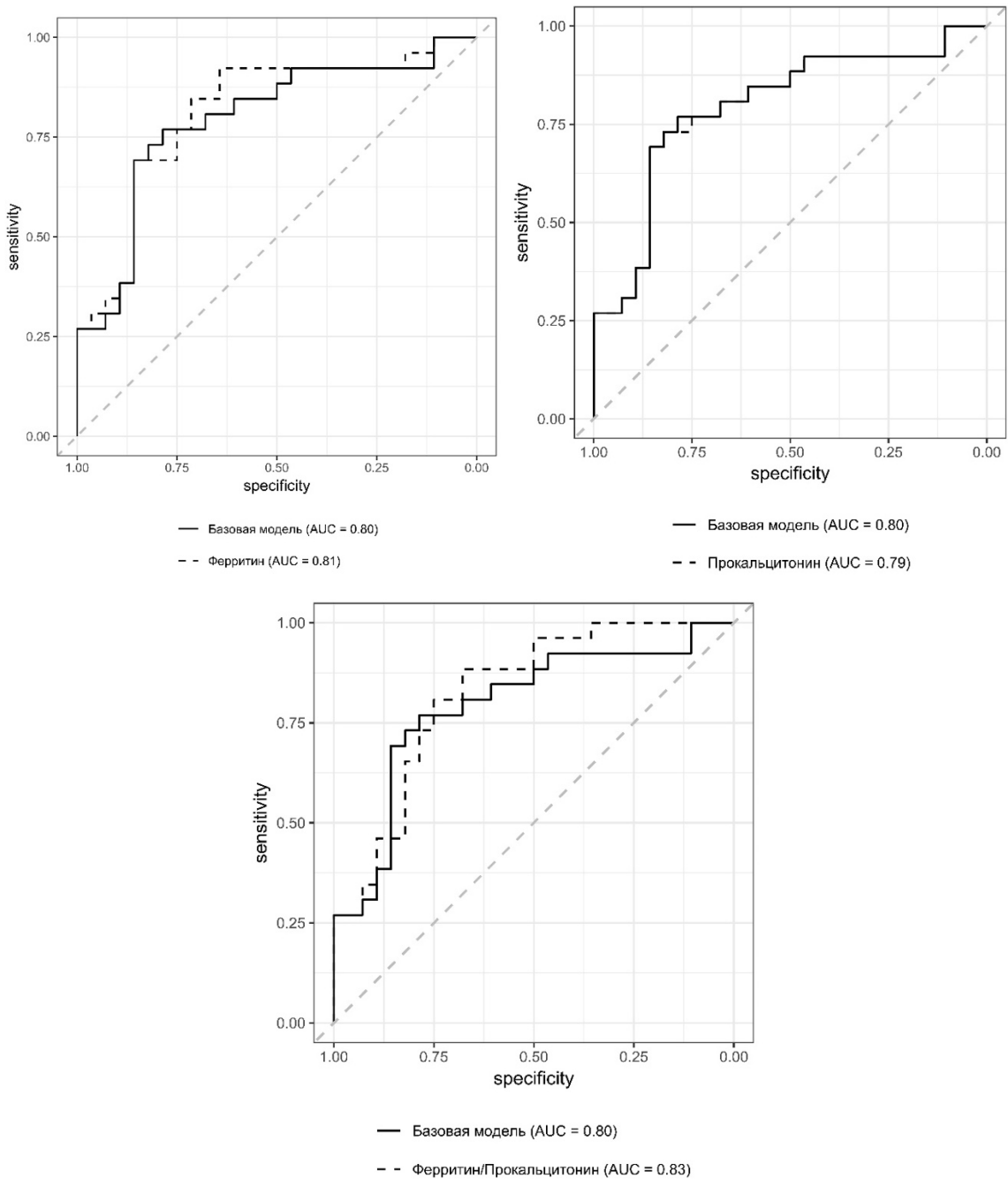


Рисунок 20 – ROC-кривые для дополнительных предикторов

Мы исследовали уровень белка МхА1 в сыворотке крови у 75 пациентов, и у всех пациентов он оказался $<0,65$ нг/мл (минимальная обнаруживаемая концентрация).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ВП остается серьезной проблемой общественного здравоохранения различных стран, что обусловлено высокой заболеваемостью, значимыми прямыми и непрямыми медицинскими затратами [41].

Актуальность дифференциации вирусного поражения легких и БВП определяется необходимостью выбора оптимального места лечения пациентов (инфекционный стационар или терапевтическое/пульмонологическое отделение). Это также может способствовать ранней этиотропной терапии, сокращению необоснованного применения АБ и снижению риска селекции антибиотикорезистентности [3, 21].

К сожалению, большинство доступных методов микробиологической диагностики (культуральные, МАНК) требуют времени (как правило, от одного до нескольких дней) для выявления возбудителя ВП. Таким образом, возникает закономерная потребность поиска альтернативных решений, основанных на рутинно доступных клинических и/или лабораторных/инструментальных показателях, которые с достаточно высокой точностью могли бы помочь в прогнозировании этиологии заболевания и, соответственно, принятии правильных решений по маршрутизации больного и терапии в ранние сроки.

Как показывает анализ литературы, клинические симптомы и признаки обладают недостаточной специфичностью с точки зрения дифференциации вирусного поражения легких и БВП, особенно у взрослых [143, 144].

Изолированное использование лабораторных маркеров воспаления, таких как СРБ, ПКТ также не обеспечивают достаточно надежного предсказания этиологии ВП [37]. Точность диагностики значительно возрастает при применении комбинации лабораторных маркеров и клинических данных. Так, например, Вhуiуап M.U. и соавт. показали, что сочетание повышенного уровня СРБ с отдельными клиническими симптомами и признаками значительно улучшает ценность диагностического алгоритма при ВП у детей [47].

Во время пандемии COVID-19, когда SARS-CoV-2 стал доминирующим возбудителем респираторных инфекций с поражением легких, основная задача заключалась в его раннем выявлении с последующим выполнением определенного алгоритма действий по обследованию и лечению, который регламентировался временными методическими рекомендациями [5].

В этот же период начали накапливаться результаты исследований, посвященных изучению клинико-лабораторных особенностей и рентгенологических “находок” при COVID-19, а также анализу этих данных в сравнении с популяцией больных БВП [34, 40, 42, 43, 51, 52, 59, 62, 75, 82, 120].

В настоящем диссертационном исследовании на первом этапе выполнено сравнение двух когорт взрослых госпитализированных пациентов с верифицированным этиологическим диагнозом ВП. В группе БВП преобладали пациенты с пневмококковой пневмонией. Среди лиц с вирусным поражением легких подавляющее большинство приходилось на инфекцию SARS-CoV-2.

В ходе регрессионного анализа определена связь БВП с наличием озноба, боли в грудной клетке, насморка, продукцией мокроты, снижением уровня сознания, проведением вазопрессорной поддержки в первые 24 ч госпитализации, потребности в ИВЛ, более высоким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, креатинина и мочевины, снижением общего белка, односторонней инфильтрацией и наличием плеврального выпота, повышенной ЧСС по данным ЭКГ.

Вирусное поражение легких ассоциировалось с наличием общей слабости, потерей обоняния и с изменением осадка мочи. Эти данные согласуются с результатами других работ, в которых также отмечена связь продукции мокроты, нарушение сознания и боли в грудной клетке с БВП, а наличие общей слабости характерно для COVID-19 [34, 40, 51, 59]. Fernández L.S. и соавт. отметили более тяжелое течение БВП при сравнении с COVID-19, более высокую потребность в госпитализации в ОРИТ и частоту развития осложнений [34]. Среди клинических проявлений в группе БВП чаще регистрировалась лихорадка, боль в грудной клетке, затруднение дыхания и продуктивный кашель.

Возможность использования рутинных лабораторных показателей, в частности, клинического анализа крови и сывороточных маркеров воспаления для дифференциации БВП и вирусного поражения легких также являлась объектом внимания в различных исследованиях.

В нашей работе в группе БВП отмечался более высокий уровень лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ, что, соответствовало результатам, полученным в других исследованиях [51, 59, 71, 81]. Например, в исследовании Mason C.Y. и соавт. пациенты с ВП по сравнению с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, имели более высокий уровень лейкоцитов (медиана 12,48 против $6,78 \times 10^6$ клеток/мл, $p < 0,0001$) и СРБ (медиана 133,5 против 86,0 мг/л, $p < 0,0001$) [81]. В других работах также показано, что в случае бактериальной пневмонии уровень СРБ оказался выше показателя, определяемого при пневмониях другой этиологии; при этом его уровень имел прямую корреляцию с тяжестью ВП [11, 54, 94]. Однако, в контексте дифференциальной диагностики неопределенным остается установление пороговых значений показателей (лейкоциты, СРБ) при принятии клинических решений. Самостоятельное применение АБ до обращения к врачу может приводить к искажению исходных данных по маркерам воспаления. Кроме того, сохраняются сомнения относительно перспектив использования маркеров в случае микст-инфекций [37].

Помимо указанных выше изменений в нашем исследовании была отмечена тенденция к снижению общего белка при БВП и изменениям в ОАМ у пациентов с вирусным поражением легких. Wang J. и соавт. в своей работе также показали, что уровень общего белка у пациентов с БВП был ниже, чем при COVID-19 [92]. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия распространены при многих инфекционных заболеваниях, включая пневмонию, и обычно ассоциируются с ее тяжелым течением [135]. В исследовании Liu Z. и соавт., уровень альбумина у пациентов с ВП был значительно ниже, чем у пациентов с нетяжелой инфекцией COVID-19 [36].

Среди рентгенологических изменений в нашем исследовании односторонняя инфильтрация и наличие плеврального выпота чаще наблюдались в группе

пациентов с БВП, что отмечено и в других исследованиях [51, 72, 73]. Так, Tian J. и соавт., анализируя результаты КТ ОГК у пациентов с COVID-19 и ВП, показали, что при ВП реже регистрировалось двустороннее поражение (58 против 84%, $p < 0,001$) и значительно чаще плевральный выпот (15 против 3%; $p = 0,002$) [51].

В результате многофакторного регрессионного анализа нами были выявлены объективные и субъективные критерии, разграничивающие БВП и вирусное поражение легких.

На основании значимых объективных критериев таких, как снижение общего белка, односторонняя локализация, повышенная ЧСС по данным ЭКГ, снижение уровня сознания, повышенный индекс нейтрофилы/лимфоциты, вазопрессорная поддержка в первые сутки госпитализации, повышенный уровень мочевины и меньшая встречаемость протеинурии в ОАМ нами были разработаны модели определения БВП.

При добавлении субъективных факторов (отсутствие слабости и наличие озноба), а также использования метода замещения пропусков медианой качество модели улучшилось. Модель обладала точностью прогноза 90%, чувствительностью 76%, специфичностью 95%, положительной прогностической ценностью 83%, $AUC = 0,94$. Следует отметить, что при учёте субъективных критериев повышенный уровень мочевины и сниженная частота протеинурии не включались в модель.

Одним из ключевых показателей, вошедших в разработанную модель, явилось повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам у лиц с БВП. Исследования продемонстрировали, что индекс нейтрофилы/лимфоциты связан с прогнозом, тяжестью ВП и наличием бактериемии [98, 138]. Кроме того, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам рассматривалось в качестве потенциального биомаркера для выявления БВП у детей [95].

Как указывалось ранее, в структуре бактериальных патогенов в ретроспективной части нашего исследования доминировал *S. pneumoniae*, который был идентифицирован как основной возбудитель или в сочетании с другими микроорганизмами в 56% случаев. Полученные нами результаты о ведущей роли

пневмококка в этиологии ВП у госпитализированных взрослых пациентов в целом согласуются с данными других работ [41, 88]. Среди бактериальных возбудителей существенное место в этиологии БВП также занимали *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *L. pneumophila*. Это объясняется тем, что у значительной части пациентов с БВП в нашей когорте отмечалось тяжелое течение заболевания и им требовалась госпитализация в ОРИТ. Результаты проспективного исследования GenOSept также продемонстрировали превалирующую долю *S. pneumoniae* (28,6%) у пациентов с ТВП в ОРИТ, на долю *S. aureus*, *L. pneumophila* и *H. influenzae* приходилось 5,9, 5,5 и 4,8%, соответственно [116].

Следует отметить, что 96,6% в группе вирусного поражения легких в нашем исследовании приходилось на SARS-CoV-2. Это связано с тем, что проведение первого этапа исследования совпало с последним годом пандемии COVID-19, когда SARS-CoV-2 оставался преобладающим возбудителем в структуре вирусного поражения легких [56, 59, 86].

Кроме того, важно подчеркнуть, что до пандемии COVID-19 респираторные вирусы крайне редко выявлялись у взрослых с ВП даже в рамках исследований, что ограничивало возможности по формированию более “сбалансированной” по составу возбудителей когорты пациентов с вирусным поражением легких.

Во второй части диссертационного исследования проведено проспективное многоцентровое клинико-микробиологическое исследование для осуществления внешней валидации разработанной модели на группе взрослых пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП.

В рамках нашей работы для установления этиологии ВП применялись разнообразные методы, включавшие практически весь имеющийся арсенал исследований - экспресс-тесты на легионеллезную и пневмококковую антигенурию, культуральные методы (респираторный образец, кровь) и МАНК с целью выявления респираторных вирусов, трудно-/некультивируемых бактериальных возбудителей.

Это позволило выявить возбудителя ВП у 63% (96/152) пациентов, что превышает показатели многих других исследований, где этиологию удалось установить менее чем в половине случаев [48, 49, 101].

Как известно, сложности этиологической диагностики при ВП связаны с многими факторами - невозможность получения качественного респираторного образца для культурального исследования из-за отсутствия продуктивного кашля, высокая чувствительность к условиям культивирования “прихотливых” микроорганизмов, таких как *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, самолечение населения АБ и др.

Наибольшую долю среди возбудителей ВП в нашем исследовании составила *M. pneumoniae*, которая выявлялась как моноинфекция, либо в сочетании с другими патогенами в 43,8% случаев. Такой неожиданно высокий удельный вес *M. pneumoniae* в этиологической структуре ВП может объясняться тем, что включение пациентов в проспективное исследование совпало с ростом заболеваемости микоплазменной инфекцией во многих странах, включая РФ [15, 104, 106, 115, 156].

Известно, что во время пандемии COVID-19 во всем мире наблюдалось значительное снижение заболеваемости большинством традиционно циркулирующих респираторных вирусов (риновирусы, вирусы гриппа и др.) и бактериальных возбудителей, включая *M. pneumoniae*. Однако, с середины 2023 г. во многих странах мира фиксируется рост числа случаев инфицирования данным возбудителем с выявлением как спорадических случаев заболевания, так и вспышек в организованных коллективах [103, 104, 107].

В нашем исследовании среди пациентов с подтвержденной этиологией ВП в 22% случаев выявлена коинфекция, из них в 16% - ассоциации бактериальных возбудителей с вирусами. Наиболее частыми оказались сочетания *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* с риновирусом. В обзоре Харитонов М.А. и соавт. среди коинфекций, по данным исследований, чаще всего наблюдалось сочетание *S. pneumoniae*, *S. aureus* или *H. influenzae* с различными респираторными вирусам [1].

В нашей работе продемонстрирована высокая клиническая значимость МАНК в верификации возбудителей ВП у госпитализированных взрослых пациентов. Так, использование ПЦР позволило увеличить долю лиц с установленным этиологическим диагнозом ВП с 18 до 63%, что согласуется с результатами других исследований [53, 69, 79].

В частности, в исследовании в Великобритании, включавшем 323 госпитализированных пациента с диагнозом ВП, использование молекулярно-генетических тестов увеличило частоту выявления возбудителя с 39,3 до 86,7% по сравнению с использованием только культуральных методов [53]. В рандомизированном исследовании Markussen D.L. и соавт. применение ПЦР значимо увеличило долю пациентов с ВП, получавших этиотропную терапию и сокращало время до ее назначения [69].

Как указывалось ранее, существенный вклад МАНК в верификацию этиологического диагноза при ВП связан с подъемом заболеваемости микоплазменной инфекцией в период проведения исследования, где данные методы являются основными для обнаружения возбудителя.

Это относится и к выявлению респираторных вирусов, доля которых в нашем исследовании составила 28% в виде моноинфекции и 18% - в виде коинфекции. Наиболее частыми среди данной группы возбудителей были риновирус, SARS-CoV-2 и вирус гриппа А.

В обзоре Ferreira-Coimbra J. и соавт. подчеркивается, что представления об этиологической структуре ВП, в частности актуальности вирусов, существенно изменилось в последние годы благодаря внедрению новых диагностических тестов [83]. В работе Jain S. и соавт., проведенной до пандемии COVID-19, наиболее часто обнаруживаемыми возбудителями были риновирус, вирус гриппа и *S. pneumoniae* [49]. Этиологический диагноз при этом был установлен у 38% пациентов.

Среди бактериальных возбудителей ВП в нашем исследовании второе место занимал *S. pneumoniae* - 17,7%, реже встречались *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*.

При анализе структуры возбудителей были выявлены значительные расхождения между обучающей и тестовой выборками как для вирусных, так и для бактериальных пневмоний, что может объяснять ухудшение показателей диагностической точности разработанных моделей при попытке их валидации на проспективной когорте больных.

Как указывалось ранее, в группе бактериальных пневмоний лидирующее место в структуре возбудителей принадлежало *M. pneumoniae*, что приводило к существенным различиям выборок пациентов с БВП в ретроспективной и проспективной части исследования.

Что касается вирусного поражения легких, то дисбаланс обусловлен значительным преобладанием случаев SARS-CoV-2 в обучающей когорте больных, что является прямым следствием пандемии 2020–2023 гг. Однако, несмотря на различия в структуре вирусов в ретроспективной и проспективной части исследования, группы были сопоставимы по всем объективным характеристикам за исключением локализации поражения (одно-/двусторонняя).

При проведении валидации с удалением группы пациентов с микоплазменной пневмонией показатели качества модели оказались значительно лучше, при этом наилучшей дискриминантной способностью обладала модель, включающая в себя только объективные показатели при исключении локализации поражения.

Оценка модели проводилась на выборке с исключением пациентов с пропусками. Обновления модель при значении 0,45 порогового риска продемонстрировала точность прогноза - 76%, чувствительность – 77%, специфичность – 75%, предсказательная ценность положительного результата – 74%, предсказательная ценность отрицательного результата – 78%, AUC = 0,80.

Для удобства применения модели разработана номограмма, она графически представляет статистическую модель определения БВП с использованием клинических, инструментальных и лабораторных показателей.

Следует отметить, что попытки разработать модели дифференциальной диагностики ВП разной этиологии предпринимались и другими исследователями.

Wang J. и соавт. предложили модель ранней дифференциальной диагностики поражения легких в рамках COVID-19 и ВП другой этиологии на основе лабораторных показателей при поступлении. Модель учитывала уровень эозинофилов, общего белка, преальбумина, ЛПВП, ЛПНП и калия, и обладала высокой диагностической точностью для предсказания вероятности поражения легких, ассоциированного с SARS-CoV-2. Однако следует учитывать, что предложенная авторами модель подразумевает использование лабораторных показателей, которые не используются в повседневной медицинской практике (преальбумин) и/или не входят в план обследования пациентов с подозрением на ВП (липидный профиль) [92].

Существуют и другие модели, прогнозирующие вероятность развития ВП определенной этиологии, например микоплазменной пневмонии у взрослых и детей, и аденовирусной инфекции у детей [28, 63, 65, 111].

Так, в исследовании Ren Y. и соавт. независимыми предикторами микоплазменной пневмонии у взрослых оказались возраст, температура тела, сухой кашель, головокружение, уровень СРБ и наличие признака «дерево в почках» на КТ ОГК. Модель, основанная на этих параметрах, показала высокую прогностическую точность, что делает её потенциально ценным инструментом для раннего выявления и своевременного начала лечения у пациентов с высоким риском развития микоплазменной пневмонии, особенно после проведения внешней валидации [63].

Для прогнозирования риска развития тяжелой аденовирусной пневмонии у детей использовались такие показатели, как частота дыхания, уровень нейтрофилов, лимфоцитов и ЛДГ, а для прогнозирования вероятности развития рефрактерной к лечению микоплазменной пневмонии учитывались уровни СРБ, D-димера и ЛДГ [28].

Козырев Е.А. и соавт. предложили модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и БВП у детей, в которую вошли такие критерии как, возраст, бронхообструктивный синдром, абсолютное количество нейтрофилов,

палочкоядерные нейтрофилы, ширина распределения тромбоцитов по объему. Чувствительность модели составила 81,8%, специфичность 81,6% [6].

В нашей работе дополнительно оценивалась значимость для дифференциации БВП и вирусного поражения легких таких показателей, как ферритин, ПКТ и их соотношения. К сожалению, ни один из этих показателей не привел к значимому улучшению дискриминационной способности модели.

Следует отметить, что использование дополнительных биомаркеров и их соотношений стало важной областью исследований во время пандемии, когда предпринимались попытки с их помощью разграничить COVID-19 и БВП.

Gharamti A.A. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что отношение ферритин/ПКТ может помочь в выявлении поражения легких, ассоциированного с новым коронавирусом. Медиана отношения была значительно выше у пациентов с COVID-19 (4037,5 против 802 у пациентов с БВП, $p < 0,001$) [70]. Точка отсечения соотношения ферритин/ПКТ ≥ 877 в многофакторном регрессионном анализе ассоциировалась с высокой вероятностью выявления COVID-19 (OR, 11,27; 95% ДИ 4-31,2; $p < 0,001$).

Особое внимание в отношении перспектив разграничения вирусного поражения легких и БВП привлекает вирус-индуцируемый биомаркер MxA, концентрация которого существенно выше при вирусных инфекциях [102]. Перспективным также является использование MxA в сочетании с другими биомаркерами, в частности СРБ, который повышает его диагностическую ценность [29, 33, 68, 102, 147, 149, 150]. Ну.Т. и соавт. в проспективном исследовании подтверждают диагностическую роль MxA для разграничения вирусных и бактериальных инфекций у взрослых, продемонстрировав, что уровень MxA был значительно выше у пациентов с вирусными инфекциями по сравнению с пациентами с бактериальными инфекциями (медиана 82,3 против 16,4, $p < 0,0001$) и коинфекциями (медиана 82,3 против 28,5, $p = 0,0237$). Кроме того, сочетание биомаркера с СРБ или ПКТ еще больше усиливала диагностическую точность [33].

В нашем исследовании проведено определение белка MxA1 в сыворотке крови у 75 пациентов, при этом во всех случаях его значения оказались меньше

минимально обнаруживаемой концентрации. Мы предполагаем, что сыворотка крови, вероятно, не является подходящим материалом для определения уровня МхА1, и для подтверждения диагностической ценности этого биомаркера необходимы дополнительные исследования. Необходимо рассмотреть альтернативные образцы, оценить влияние внешних факторов, таких как сбор, хранение и обработка материала на точность результатов.

В настоящем исследовании есть некоторые ограничения. Включение пациентов в проспективную часть исследования совпало по времени с подъемом заболеваемости микоплазменной инфекцией в РФ, что значимо увеличило вклад *M. pneumoniae* в структуру БВП в валидационной группе. Это в целом нехарактерно для этиологической структуры ВП у госпитализированных больных.

Для сопоставления обучающей и валидационной выборок пациенты с микоплазменной инфекцией были удалены из анализа, что привело к уменьшению выборки. Следует также учесть, что в проспективную часть работы были включены пациенты преимущественно с нетяжелой ВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика вирусного поражения легких и БВП представляет сложную и важную клиническую задачу, решение которой позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс. Это требует комплексного подхода, поскольку изолированная оценка только клинических симптомов и признаков, либо, напротив, лабораторных показателей обладает недостаточной диагностической ценностью.

Совокупный анализ жалоб, данных объективного обследования, а также лабораторных и инструментальных показателей может улучшить разграничение вирусного поражения легких и БВП в ранние сроки, т.е. до окончательной этиологической верификации.

В рамках настоящего исследования выполнено ретроспективное сравнение когорты взрослых госпитализированных пациентов с вирусным поражением легких (преимущественно COVID-19) и БВП, выявлены характерные для каждой из групп клинические проявления, лабораторные показатели и инструментальные “находки”.

Результаты многофакторного анализа позволили выделить ключевые дифференциально-диагностические объективные и субъективные критерии, на основании которых разработаны модели определения вероятности БВП. К числу объективных критериев у взрослых госпитализированных пациентов отнесены односторонняя инфильтрация по данным визуализирующих методов исследования, снижение уровня сознания, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, более высокие значения ЧСС и соотношения нейтрофилы/лимфоциты, более низкие значения общего белка, более высокий уровень мочевины и отсутствие протеинурии, к субъективным - отсутствие слабости и наличие озноба.

При проведении валидации на проспективной когорте пациентов наилучшей дискриминантной способностью обладала модель, включающая в себя только объективные показатели при исключении локализации поражения.

Для модели разработана номограмма, которая позволяет быстро и доступно оценить вероятность БВП в клинической практике.

Следует отметить, что включение пациентов в проспективную часть исследования совпало с существенным подъемом заболеваемости микоплазменной инфекцией, что значимо увеличило вклад *M. pneumoniae* в этиологическую структуру БВП.

Как показал дополнительный анализ, больные микоплазменной ВП по своим характеристикам значимо отличаются от общей популяции пациентов с БВП, что сказывается на диагностических характеристиках модели и может рассматриваться как ограничение настоящего исследования.

Помимо рутинно доступных лабораторных маркеров мы анализировали перспективы добавления к моделям ферритина, ПКТ и их соотношения. Несмотря на некоторые отличия их уровней в когортах больных БПВ и вирусного поражения легких, они не улучшали дискриминационную способность моделей. Таким образом, поиск новых маркеров дифференциальной диагностики вирусного поражения легких и БВП остается актуальной научной задачей.

ВЫВОДЫ

1. БВП по сравнению с вирусным поражением легких (включая COVID-19) характеризуется более высокой вероятностью сопутствующей ХОБЛ (ОШ 3,9 [95%ДИ 1,7-9]), ХСН (ОШ 2,1 [95%ДИ 1,1-4,2]), наличия озноба (ОШ 29,7 [95%ДИ 11,8-89,7]), боли в грудной клетке (ОШ 11,5 [95%ДИ 5,9-23,1]), насморка (ОШ 7,9 [95%ДИ 2,8-25,9]), продукции мокроты (ОШ 3,7 [95%ДИ 2,2-6,1]), снижения уровня сознания (ОШ 5,3 [95%ДИ 2,5-11,6]), потребности в вазопрессорной поддержки (ОШ 11 [95%ДИ 3,3-47,4]) и ИВЛ (ОШ 3,9 [95%ДИ 1,9-8]) в первые сутки госпитализации, односторонней инфильтрации (ОШ 20,9 [95%ДИ 10,3-45,3]), плеврального выпота (ОШ 3,0 [95%ДИ 1,6-5,7]), более высокой ЧСС (ОШ 1,6 [95%ДИ 1,3-1,8]), повышением уровня лейкоцитов (ОШ 2,8 [95%ДИ 1,9-4,2]), нейтрофилов (ОШ 2,2 [95%ДИ 1,4-3,4]), соотношения нейтрофилы/лимфоциты (ОШ 1,5 [95%ДИ 1,13-1,97]), СРБ (ОШ 1,06 [95%ДИ 1,04-1,09]), креатинина (ОШ 1,04 [95%ДИ 1,02-1,06]), мочевины (ОШ 1,8 [95%ДИ 1,4-2,5]) и меньшей вероятностью общей слабости (ОШ 0,08 [95%ДИ 0,04-0,16]), потери обоняния (ОШ 0,16 [95%ДИ 0,004-1]), повышения уровня общего белка (ОШ 0,47 [95%ДИ 0,35-0,63]), изменений в осадке мочи - протеинурия (ОШ 0,48 [95%ДИ 0,28-0,81]), лейкоцитурия (ОШ 0,45 [95%ДИ 0,19-0,97]) и кетонурия (ОШ 0,46 [95%ДИ 0,2-0,97]).

2. С наиболее высокой вероятностью БВП у взрослых ассоциируются наличие озноба, односторонней инфильтрации по данным рентгенографии или КТ ОГК, снижение уровня сознания, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, более высокие значения ЧСС и соотношения нейтрофилы/лимфоциты, отсутствие общей слабости, более низкие значения общего белка, более высокий уровень мочевины и отсутствие протеинурии.

3. Среди разработанных четырех моделей определения вероятности БВП наилучшими показателями качества обладала модель, включающая следующие показатели: уровень общего белка, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, ЧСС,

одностороннюю локализацию инфильтрации, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, снижение уровня сознания, наличие озноба и отсутствие слабости при замещении пропусков медианой (AUC = 0,94, точность прогноза – 90%, чувствительность – 76%, специфичность – 95%, положительная прогностическая ценность – 83%).

4. По результатам проспективной валидации наилучшими характеристиками обладала модель определения вероятности бактериальной пневмонии, основанная на следующих параметрах - нарушение сознания, ЧСС, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, уровень общего белка, соотношения нейтрофилы/лимфоциты, с удалением пропусков; AUC = 0,8, точность прогноза составила 76%, чувствительность – 77%, специфичность – 75%, положительная прогностическая ценность – 74%.

5. Добавление ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ПКТ статистически значимо не улучшали дискриминантную способность модели определения вероятности бактериальной пневмонии у взрослых, основанной на комбинации факторов: нарушение сознания, ЧСС, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, уровень общего белка, соотношения нейтрофилы/лимфоциты (AUC 0,81, AUC 0,79 и AUC 0,83, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения вероятности БВП до этиологической верификации у взрослых госпитализированных пациентов может использоваться модель, основанная на доступных в рутинной клинической практике показателях (нарушение сознания, ЧСС, потребность в вазопрессорах в первые сутки госпитализации, уровень общего белка, соотношение нейтрофилы/лимфоциты).
2. Для более удобного использования разработанной модели определения вероятности БВП может применяться номограмма – Рисунок 21.

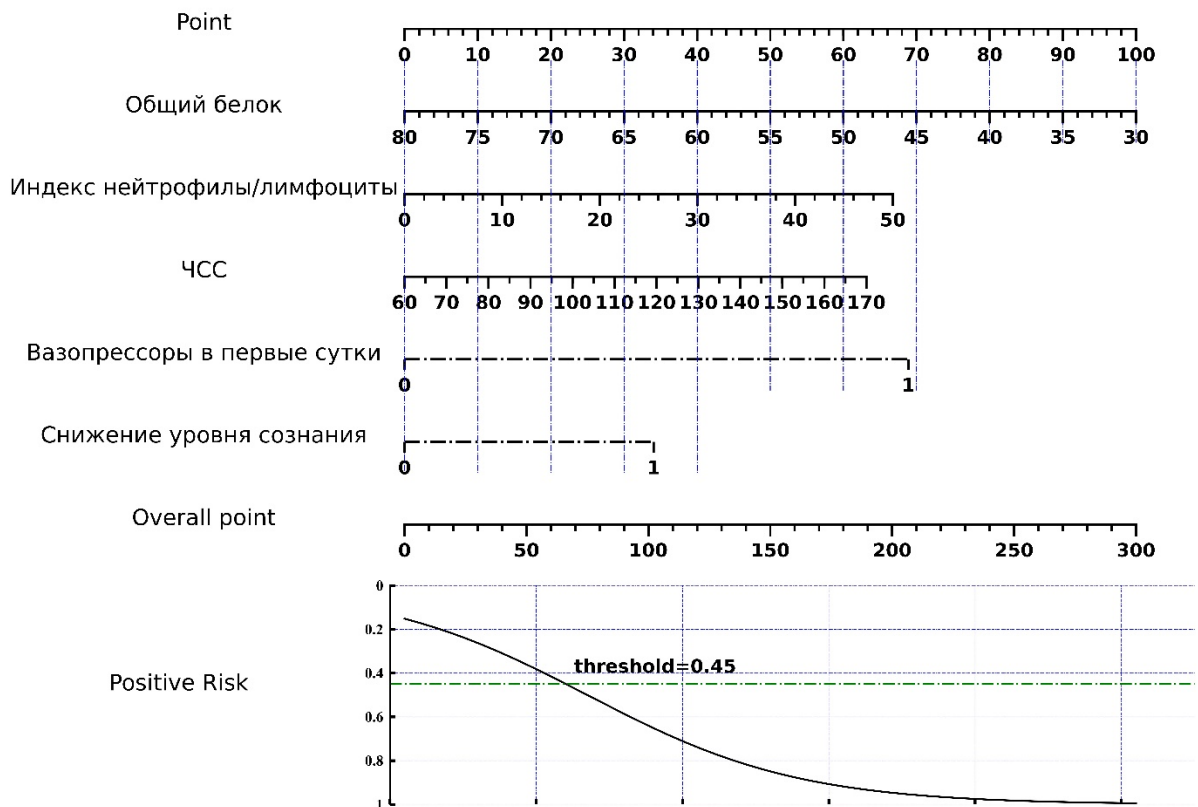


Рисунок 21 - Номограмма итоговой модели вероятности БВП

3. Учитывая значимое влияния микоплазменной пневмонии на качество модели вероятности бактериальной внебольничной пневмонии у взрослых, ранняя этиологическая верификация данного возбудителя в условиях подъема заболеваемости будет иметь преимущества для выбора оптимальной стратегии ведения больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – антибиотик

АБТ – антибактериальная терапия

АДГ – антидиуретический гормон

АТО – Американское торакальное общество

АОИБ – Американское общество по инфекционным болезням

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БВП – бактериальная внебольничная пневмония

ВП – внебольничная пневмония

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИНДП -инфекция нижних дыхательных путей

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

КТВР - КТ высокого разрешения

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот

мм.рт.ст. – миллиметры ртутного столба

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенотерапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПКТ – прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

СМВ – сывороточные маркеры воспаления

СРБ – С-реактивный белок

ТА – трахеальный аспират

ТВП – тяжелая внебольничная пневмония

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

МxA1 – белок устойчивости к миксовирусу

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М. А. Харитонов, В. В. Салухов, Е. В. Крюков [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 0. – № 16. – С. 60-77.
2. Внебольничная пневмония: клиника, диагностика и рациональная терапия. Клиническая фармакология основных антибактериальных препаратов / А. Н. Аргунова, Н. М. Краснова, Е. П. Борисова, Э. А. Емельянова; Новосибирск : Общество с ограниченной ответственностью «Сибирская академическая книга», 2020. – 136 с. – ISBN 978-5-6045341-5-1 – Текст : непосредственный.
3. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, А. В. Дехнич, А. А. Зайцев [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 3. – С. 295-355.
4. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клинικο-морфологические параллели / А. П. Надеев, М. А. Козяев, А. А. Абышев [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – Т. 0. – № 4. – С. 20-29.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023): утв. Минздравом России. – Москва: Минздрав РФ, 2023. – 250с.
6. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей с использованием логистической регрессионной модели / Е. А. Козырев, С. Г. Григорьев, И. В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. – № 1. – С. 25-35.
7. Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре / Д. А. Стрелкова, О. А. Купрюшина, А. С. Яснева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 297-303.
8. Захаренков, И. А. Этиология и практика ведения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в многопрофильных стационарах России:

специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Захаренков Иван Алексеевич; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2020. –147с.

9. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. Клиническая фармакология и терапия / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Н.Н. Дехнич. – 2016. – Т. 25. – № 2. – С. 32-42.

10. Кулешов, В. Г. Микробиологический мониторинг пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и практика назначения антимикробных препаратов: специальность 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кулешов Владимир Геннадьевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 112 с.

12. Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких у госпитализированных взрослых пациентов / О. А. Купрюшина, Д. А. Стрелкова, А. С. Яснева [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2023. – № 4. – С. 78-85.

13. Рачина, С. А. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С. А. Рачина, Н. В. Иванчик, Р. С. Козлов // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 40-47.

14. Роль соотношения прокальцитонин/ферритин в дифференциальной диагностике поражения легких вирусной и бактериальной этиологии / С. А. Рачина, О. А. Купрюшина, Д. А. Стрелкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – Т. 27. – № 1. – С. 11-17.

15. Роспотребнадзор зафиксировал случаи микоплазменной инфекции в России. – URL: <https://www.vedomosti.ru/society/news/2023/12/05/1009494-mikoplazmennoi-infektsii> (дата обращения: 11.11.2024). – Текст : электронный.

16. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за 2022 год. – URL: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (дата обращения: 06.05.2025). – Текст : электронный.
17. Стрелкова, Д. А. К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19 / Д. А. Стрелкова, А. А. Иргискин, С. А. Рачина. – 2023. – Т. 33. – № 5. – С. 670-678.
18. Стрелкова, Д. А. Ко-инфекции и суперинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19: специальность 3.1.18 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стрелкова Дарья Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 114 с.
19. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска / С. А. Рачина, Р. С. Козлов, Е. П. Шаль [и др.] // Пульмонология. – 2011. – Т. 0. – № 1. – С. 5-18.
20. Что мы знаем о микоплазменной пневмонии? / Рачина С. А, Купрюшина О. А, Яснева А. С [и др.]. // Практическая пульмонология. – 2023. – № 3. - С. 20-30.
21. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей) / А. Г. Чучалин. – 2010.
22. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 133-142.
23. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования / С. А. Рачина, О. А. Купрюшина, Д. А. Стрелкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 141-147.
24. Этиология внебольничной пневмонии у госпитализированных взрослых пациентов в постпандемический период / О. А. Купрюшина, С. А. Рачина, Д. А.

Стрелкова [и др.] // Тезисы XXVI международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии XXVI международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – Москва : Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024. – Т. 26. – С. 36.

25. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 3. – С. 293-301.

26. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and Streptococcus pneumoniae pneumonia / A. Ono, F. Okada, S. Takata [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2014. – Vol. 87. – № 1039. – P. 20140051.

27. A deep learning approach to detect Covid-19 coronavirus with X-Ray images / G. Jain, D. Mittal, D. Thakur, M. K. Mittal // Biocybernetics and Biomedical Engineering. – 2020. – Vol. 40. – № 4. – P. 1391-1405.

28. A nomogram for predicting severe adenovirus pneumonia in children / J. Zhang, C. Xu, S. Yan [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1122589.

29. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever / N. I. Shapiro, W. H. Self, J. Rosen [et al.] // Annals of Medicine. – 2018. – Vol. 50. – № 5. – P. 420-429.

30. Accuracy of Chest CT for Differentiating COVID-19 from COVID-19 Mimics / M.-J. Sähn, C. Yüksel, S. Keil [et al.] // RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. – 2021. – Vol. 193. – № 09. – P. 1081-1091.

31. Accurately Discriminating COVID-19 from Viral and Bacterial Pneumonia According to CT Images Via Deep Learning / F. Zheng, L. Li, X. Zhang [et al.] // Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences. – 2021. – Vol. 13. – № 2. – P. 273.

32. Age–sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / H. H. Kyu,

- A. Vongpradith, S. B. Sirota [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22. – № 11. – P. 1626-1647.
33. Application of myxovirus resistance protein A in the etiological diagnosis of infections in adults / T. Hu, Y. Li, S. Yan [et al.] // *World Journal of Emergency Medicine*. – 2025. – Vol. 16. – № 1. – P. 35-42.
34. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities / L. S. Fernández, L. A. R. Iturriaga, P. P. E. Yandiola [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 115. – P. 39.
35. Bateman, A. A Brief Overview of Progranulin in Health and Disease / A. Bateman, S. T. Cheung, H. P. J. Bennett. – Text : electronic // *Progranulin : Methods in Molecular Biology* / eds. A. Bateman [et al.]. – New York, NY : Springer New York, 2018. – Vol. 1806. – P. 3-15. – URL: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8559-3_1 (date accessed: 08.11.2024).
36. Biomarkers for Lipid and Albumin Metabolism in Hospitalized Patients with Underlying Diseases and Community-Acquired Pneumonia Caused by Bacterial or SARS-CoV-2 Infection / Z. Liu, Q. Wang, H. Wang [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2023. – Vol. 16. – P. 1135.
37. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review / J. Thomas, A. Pociute, R. Kevalas [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 46. – P. 4.
38. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // *Radiology*. – 2020. – P. 200463.
39. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection / Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, E. Bautista, T. Chotpitayasunondh [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – № 18. – P. 1708-1719.
40. Clinical Differences between Community-Acquired *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and COVID-19 Pneumonia / N. Miyashita, Y. Nakamori, M. Ogata [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 964.

41. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review / E. Tsoumani, J. A. Carter, S. Salomonsson [et al.] // *Expert Review of Vaccines*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 876-884.
42. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. A. Maqbali, K. A. Badi, M. A. Sinani [et al.] // *Biological Research for Nursing*. – 2021. – Vol. 24. – № 2. – P. 172.
43. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395. – № 10223. – P. 497.
44. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection / M. J. Søndergaard, M. B. Friis, D. S. Hansen, I. M. Jørgensen // *PLOS ONE*. – 2018. – T. 13. – № 4. – C. e0195288.
45. Clinical significance of serum procalcitonin level monitoring on early diagnosis of severe pneumonia on children / F. Zhu, Z. Jiang, W. H. Li [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19. – № 22. – P. 4300-4303.
46. Collaborators, G. 2016 L. R. I. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / G. 2016 L. R. I. Collaborators // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18. – № 11. – P. 1191.
47. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children / M. U. Bhuiyan, C. C. Blyth, R. West [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 19. – P. 71.
48. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes / C. Cillóniz, S. Ewig, E. Polverino [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40. – № 4. – P. 931-938.
49. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults / S. Jain, W. H. Self, R. G. Wunderink [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 5. – P. 415.

50. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children / S. Jain, D. J. Williams, S. R. Arnold [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 9. – P. 835.
51. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia / J. Tian, Q. Xu, S. Liu [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2020. – Vol. 36. – № 11. – P. 1747-1752.
52. Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary – a pilot historical case-control study / V. J. Horváth, N. Hajdú, O. Vági [et al.] // *GeroScience*. – 2020. – Vol. 43. – № 1. – P. 53.
53. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia / N. J. Gadsby, C. D. Russell, M. P. McHugh [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2016. – Vol. 62. – № 7. – P. 817.
54. Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia / J. Almirall, I. Bolívar, P. Toran [et al.] // *CHEST*. – 2004. – Vol. 125. – № 4. – P. 1335-1342.
55. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, A. Gholamrezanezhad // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215. – № 1. – P. 87-93.
56. Coronavirus Disease 2019–COVID-19 / K. Dhama, S. Khan, R. Tiwari [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2020. – Vol. 33. – № 4. – P. e00028.
57. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou [et al.] // *Radiology*. – 2020. – P. 200642.
58. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (date accessed: 11.11.2024). – Text: electronic.

59. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia / Y. Zhou, S. Guo, Y. He [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 322.
60. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide / B. Hochhegger, M. Zanon, S. Altmayer [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 94. – № 1118. – P. 20200703.
61. COVID-19 Pandemic and Upcoming Influenza Season—Does an Expert’s Computed Tomography Assessment Differentially Identify COVID-19, Influenza and Pneumonias of Other Origin? / J. Rueckel, N. Fink, S. Kaestle [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 84.
62. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Alimohamadi, M. Sepandi, M. Taghdir, H. Hosamirudsari // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2020. – Vol. 61. – № 3. – P. E304.
63. Development and validation of a nomogram for predicting *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults / Y. Ren, Y. Wang, R. Liang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 21859.
64. Development and validation of a nomogram for predicting the risk of nursing home-acquired pneumonia / P.-Y. Tan, M. Huo, X.-H. Zhou, B.-L. Zhao // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26. – № 22. – P. 8276-8288.
65. Development of a Nomogram for Predicting Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / F. Shen, C. Dong, T. Zhang [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 813614.
66. Diagnosis of Viral Infections Using Myxovirus Resistance Protein A (MxA) / I. Engelmann, F. Dubos, P.-E. Lobert [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135. – № 4. – P. e985-e993.
67. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department / E. Eden, I. Srugo, T. Gottlieb [et al.] // *Journal of Infection*. – 2016. – Vol. 73. – № 2. – P. 177-180.

68. Diagnostic accuracy of the FebriDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19 / T. W. Clark, N. J. Brendish, S. Poole [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 4. – P. 607.
69. Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing: A Randomized Clinical Trial / D. L. Markussen, S. Serigstad, C. Ritz [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2024. – Vol. 7. – № 3. – P. e240830.
70. Diagnostic utility of a Ferritin-to-Procalcitonin Ratio to differentiate patients with COVID-19 from those with Bacterial Pneumonia: A multicenter study / A. A. Gharamti, F. Mei, K. C. Jankousky [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – P. 2020.10.20.20216309.
71. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables / L. Song, E.-Y. Liang, H.-M. Wang [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 99. – № 2. – P. 115169.
72. Differential diagnosis between the coronavirus disease 2019 and Streptococcus pneumoniae pneumonia by thin-slice CT features / J. Zhou, X. Liao, J. Cao [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2020. – Vol. 69. – P. 318.
73. Differential diagnosis of coronavirus disease 2019 from community-acquired-pneumonia by computed tomography scan and follow-up / K.-C. Liu, P. Xu, W.-F. Lv [et al.] // *Infectious Diseases of Poverty*. – 2020. – Vol. 9. – P. 118.
74. Dong, C.-H. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis / C.-H. Dong, Z.-M. Wang, S.-Y. Chen // *Clinical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 52. – P. 131-136.
75. Early clinical and CT features of COVID-19 and community-acquired pneumonia from a fever observation ward in Ningbo, China / G. Qian, Y. Lin, X. Chen [et al.] // *Singapore Medical Journal*. – 2022. – Vol. 63. – № 4. – P. 219.
76. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial / M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser [et al.] // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – № 9409. – P. 600-607.

77. Efficacy of copeptin in distinguishing COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia / M. Kuluöztürk, E. İn, S. Telo [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 5. – P. 3113.
78. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: / M. Ruiz, S. Ewig, M. A. Marcos [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 160. – № 2. – P. 397-405.
79. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods / N. Johansson, M. Kalin, A. Tiveljung-Lindell [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 50. – № 2. – P. 202-209.
80. Evaluation of the Immunochromatographic Binax NOW Assay for Detection of *Streptococcus pneumoniae* Urinary Antigen in a Prospective Study of Community-Acquired Pneumonia in Spain / F. Gutierrez, M. Masia, J. C. Rodriguez [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 36. – № 3. – P. 286-292.
81. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics / C. Y. Mason, T. Kanitkar, C. J. Richardson [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2021. – P. dkaa563.
82. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green [et al.] // *The BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1985.
83. Ferreira-Coimbra, J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs / J. Ferreira-Coimbra, C. Sarda, J. Rello // *Advances in Therapy*. – 2020. – T. 37. – № 4. – C. 1302-1318.
84. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / T. Vos, S. S. Lim, C. Abbafati [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10258. – P. 1204-1222.
85. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department / K. Tong-Minh, Y. van der Does, S. Engelen [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22. – P. 165.

86. Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe cases during the COVID-19 pandemic / H. Nagano, D. Takada, J. Shin [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 106. – P. 323.
87. Impact of lung ultrasound during the SARS-CoV-2 pandemic: Distinction between viral and bacterial pneumonia / Y. Tung-Chen, A. G. Hernández, A. M. Vargas [et al.] // *Reumatologia Clinica*. – 2022. – Vol. 18. – № 9. – P. 546.
88. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults / L. C. Jennings, T. P. Anderson, K. A. Beynon [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – № 1. – P. 42-48.
89. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project / T. Wiemken, P. Peyrani, K. Bryant [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 32. – № 5. – P. 705-710.
90. Interferon-Inducible Myxovirus Resistance Proteins: Potential Biomarkers for Differentiating Viral from Bacterial Infections / V. P. Zav'yalov, H. Hämäläinen-Laanaya, T. K. Korpela, T. Wahlroos // *Clinical Chemistry*. – 2019. – Vol. 65. – № 6. – P. 739-750.
91. Krüger, S. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? / S. Krüger, M. W. Pletz, G. Rohde // *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. – 2011. – T. 65. – № 2. – C. 110-113.
92. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: Analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up / J. Wang, Y. Zheng, Y. Chen [et al.] // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2021. – Vol. 19. – P. 2497.
93. Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia / J. Karhu, T. I. Ala-Kokko, T. Vuorinen [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 59. – № 1. – P. 62-70.
94. Luna, C. M. C-Reactive Protein in Pneumonia: Let Me Try Again / C. M. Luna // *CHEST*. – 2004. – T. 125. – № 4. – C. 1192-1195.

95. Lung Ultrasound and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Early Diagnosis and Differentiation between Viral and Bacterial Pneumonia in Young Children / A. Omran, H. Awad, M. Ibrahim [et al.] // *Children*. – 2022. – Vol. 9. – № 10. – P. 1457.
96. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis / M. A. Chavez, N. Shams, L. E. Ellington [et al.] // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15. – № 1. – P. 50.
97. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department / F. Cortellaro, S. Colombo, D. Coen, P. G. Duca // *Emergency Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 29. – № 1. – P. 19-23.
98. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit / C. P. de Jager, P. T. van Wijk, R. B. Mathoera [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – № 5. – P. R192.
99. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia / S. Esposito, S. Bianchini, M. Gambino [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 103.
100. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study / F. W. Arnold, T. L. Wiemken, P. Peyrani [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol. 107. – № 7. – P. 1101-1111.
101. Musher, D. M. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus / D. M. Musher, M. S. Abers, J. G. Bartlett // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2017. – Vol. 65. – № 10. – P. 1736.
102. MxA for differentiating viral and bacterial infections in adults: a prospective, exploratory study / M. Metz, G. A. Gualdoni, H.-M. Winkler [et al.] // *Infection*. – 2023. – Vol. 51. – № 5. – P. 1329.
103. *Mycoplasma pneumoniae* beyond the COVID-19 pandemic: where is it? / P. M. M. Sauter, V. J. Chalker, C. Berger [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2022. – Vol. 3. – № 12. – P. e897.

104. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions / P. M. M. Sauter, M. L. Beeton, S. Pereyre [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2024. – Vol. 5. – № 2. – P. e100-e101.
105. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021 / P. M. M. Sauter, M. L. Beeton, S. A. Uldum [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2022. – Vol. 27. – № 19. – P. 2100746.
106. *Mycoplasma pneumoniae* epidemic in Denmark, October to December, 2023 / A. C. Nordholm, B. Søborg, P. Jokelainen [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2024. – Vol. 29. – № 2. – P. 2300707.
107. *Mycoplasma pneumoniae*: gone forever? / P. M. M. Sauter, M. L. Beeton, S. Pereyre [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2023. – Vol. 4. – № 10. – P. e763.
108. Myxovirus Resistance Protein A as a Marker of Viral Cause of Illness in Children Hospitalized with an Acute Infection / R. Piri, M. Yahya, L. Ivaska [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. e02031.
109. Nascimento-Carvalho, C. M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management / C. M. Nascimento-Carvalho // *Jornal de Pediatria*. – 2019. – Vol. 96. – № Suppl 1. – P. 29.
110. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection / T. Honda, T. Uehara, G. Matsumoto [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2016. – Vol. 457. – P. 46-53.
111. Nomogram for Prediction of Bronchial Mucus Plugs in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia / X. Xu, H. Li, Y. Sheng [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 4579.
112. Nomograms for Predicting High Hospitalization Costs and Prolonged Stay among Hospitalized Patients with pAECOPD. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2024/2639080> (date accessed: 09.11.2024). – Text : electronic.
113. Novel point-of-care biomarker combination tests to differentiate acute bacterial from viral respiratory tract infections to guide antibiotic prescribing: a systematic review

/ H. C. Carlton, J. Savović, S. Dawson [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 1096-1108.

114. Olasupo, O. Relative Clinical and Cost Burden of Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations in Older Adults in the United States—A Cross-Sectional Analysis / O. Olasupo, H. Xiao, J. D. Brown // *Vaccines*. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 59.

115. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients: Who is concerned? Nord Franche-Comté Hospital, France, 2023-2024 / S. Zayet, S. Poloni, J. Plantin [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2024. – Vol. 152. – P. e46.

116. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort / A. P. Walden, G. M. Clarke, S. McKechnie [et al.] // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18. – № 2. – P. R58.

117. Pavia, A. T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? / A. T. Pavia // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 27. – № 1. – P. 157.

118. Pneumococcal Coinfection with Human Metapneumovirus / S. A. Madhi, H. Ludewick, L. Kuwanda [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 193. – № 9. – P. 1236-1243.

119. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients / P. Reittner, S. Ward, L. Heyneman [et al.] // *European Radiology*. – 2003. – Vol. 13. – № 3. – P. 515-521.

120. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients / M. A. Islam, S. Kundu, S. S. Alam [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. e0249788.

121. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children / E. Lee, H.-J. Cho, S.-J. Hong [et al.] // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 60. – № 5. – P. 151.

122. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity / N. Johansson, M. Kalin, C. Backman-Johansson [et al.] // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 46. – № 11. – P. 787-791.

123. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis / I. S. Kamat, V. Ramachandran, H. Eswaran [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 70. – № 3. – P. 538-542.
124. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis / A. J. Templeton, M. G. McNamara, B. Šeruga [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2014. – Vol. 106. – № 6. – P. dju124.
125. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Xu [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.
126. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / J. R. Ulloque-Badaracco, W. Ivan Salas-Tello, A. Al-kassab-Córdova [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75. – № 11. – P. e14596.
127. Progranulin signaling in sepsis, community-acquired bacterial pneumonia and COVID-19: a comparative, observational study / F. Brandes, M. Borrmann, D. Buschmann [et al.] // *Intensive Care Medicine Experimental*. – 2021. – Vol. 9. – P. 43.
128. Quantitative Assessment of Chest CT Patterns in COVID-19 and Bacterial Pneumonia Patients: a Deep Learning Perspective / M. Kang, K. S. Hong, P. Chikontwe [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2021. – Vol. 36. – № 5. – P. e46.
129. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults / M. A. Marcos, M. T. Jiménez de Anta, J. P. de la Bellacasa [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 21. – № 2. – P. 209-214.
130. Recent advances in the study of progranulin and its role in sepsis / G. Tian, X. Jin, Q. Wang [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2020. – Vol. 79. – P. 106090.
131. Remington, L. T. Community-acquired pneumonia / L. T. Remington, W. I. Sligl // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 215-224.
132. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients / A. Dolci, C. Robbiano, E. Aloisio [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2021. – Vol. 59. – № 2. – P. 433-440.

133. Shift in bacterial etiology from the CAPNETZ cohort in patients with community-acquired pneumonia: data over more than a decade / D. C. W. Braeken, A. Essig, M. Panning [et al.] // *Infection*. – 2021. – Vol. 49. – № 3. – P. 533.
134. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease / T. Struyf, J. J. Deeks, J. Dinnes [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 7. – № 7. – P. CD013665.
135. Soeters, P. B. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance / P. B. Soeters, R. R. Wolfe, A. Shenkin // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Vol. 43. – № 2. – P. 181-193.
136. Streptococcus pneumoniae as a Cause of Community-Acquired Pneumonia in Indian Adolescents and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. J. Ghia, R. Dhar, P. A. Koul [et al.] // *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1179548419862790.
137. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines / W. Lim, J. Macfarlane, T. Boswell [et al.] // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – № 4. – P. 296.
138. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia / C. P. C. de Jager, P. C. Wever, E. F. A. Gemen [et al.] // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – № 10. – P. e46561.
139. The Performance of Deep Neural Networks in Differentiating Chest X-Rays of COVID-19 Patients From Other Bacterial and Viral Pneumonias / M. Elgendi, M. U. Nasir, Q. Tang [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 550.
140. The power of data mining in diagnosis of childhood pneumonia / E. Naydenova, A. Tsanas, S. Howie [et al.] // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2016. – Vol. 13. – № 120. – P. 20160266.
141. The radiological diagnosis of pneumonia in children / K.-A. F. O'Grady, P. J. Torzillo, K. Frawley, A. B. Chang // *Pneumonia*. – 2014. – Vol. 5. – № Suppl 1. – P. 38.
142. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults / M. Angeles Marcos, M. Camps, T. Pumarola [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2006. – Vol. 11. – № 3. – P. 351-359.

143. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children / M. Korppi, M. Don, F. Valent, M. Canciani // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). – 2008. – Vol. 97. – № 7. – P. 943-947.
144. The value of signs and symptoms in differentiating between bacterial, viral and mixed aetiology in patients with community-acquired pneumonia / E. G. W. Huijskens, M. Koopmans, F. M. H. Palmem [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 441-452.
145. Trends in Respiratory Virus Infections During the COVID-19 Pandemic in Singapore, 2020 / W. Y. Wan, K. C. Thoon, L. H. Loo [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 6. – P. e2115973.
146. Use of Lung Ultrasound to Differentiate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia From Community-Acquired Pneumonia / G. Tan, X. Lian, Z. Zhu [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2020. – Vol. 46. – № 10. – P. 2651.
147. Use of the FebriDx point-of-care test for the exclusion of SARS-CoV-2 diagnosis in a population with acute respiratory infection during the second (COVID-19) wave in Italy / F. Lagi, S. Trevisan, M. Piccica [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 108. – P. 231.
148. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children / M. A. Elemraid, S. P. Rushton, M. F. Thomas [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2014. – Vol. 79. – № 4. – P. 458-462.
149. Utility of the FebriDx point-of-care assay in supporting a triage algorithm for medical admissions with possible COVID-19: an observational cohort study / H. Houston, G. Deas, S. Naik [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11. – № 8. – P. e049179.
150. Utility of the FebriDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. Karim, M. Z. Ashraf, M. Naeem [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 75. – № 3. – P. e13702.
151. Vadlamudi, N. K. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / N. K. Vadlamudi, A. Chen, F. Marra // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 69. – № 1. – P. 34-49.

152. Vasopressin and Copeptin in health and disease | Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-019-09509-9> (date accessed: 04.11.2024). – Text : electronic.
153. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock / D. A. Gomes, R. L. de Almeida Beltrão, F. M. de Oliveira Junior [et al.] // Peptides. – 2021. – Vol. 136. – P. 170437.
154. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Prevalence, Pathogens, and Presentation / J. Johnstone, S. R. Majumdar, J. D. Fox, T. J. Marrie // Chest. – 2008. – Vol. 134. – № 6. – P. 1141-1148.
155. Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission / S.-H. Choi, S.-B. Hong, G.-B. Ko [et al.]. – Text : electronic // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – URL: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201112-2240OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (date accessed: 11.11.2024).
156. What to know about Mycoplasma, the bacteria behind recent spikes in pneumonia cases in Ohio and overseas | CNN. – URL: <https://edition.cnn.com/2023/12/01/health/mycoplasma-pneumonia/index.html> (date accessed: 11.11.2024). – Text : electronic.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Характеристика пациентов с внебольничной пневмонией различной этиологии

Показатели	N	Вирусное поражение	N	Бактериальная пневмония без микоплазм	N	Бактериальная пневмония	
Демографические характеристики							
Пол	Ж	28	11 (39%)	26	14 (54%)	68	36 (53%)
	М	28	17 (61%)	26	12 (46%)	68	32 (47%)
Возраст	28	63 [45,8;71,5]	26	60,5 [39 5;72,5]	68	40 [32,8;63]	
ИМТ	28	29,1 [23,1;32,9]	26	25,5 [22,2;29,6]	68	24,8 [21,6;29,8]	
Курение	26	18 (69%)	19	5 (26%)	61	20 (33%)	
Отделение госпитализации							
Терапия	28	23 (82%)	26	14 (54%)	68	56 (82%)	
ОРИТ	28	5 (18%)	26	12 (46%)	68	12 (18%)	
Исходы							
Выписка	28	26 (93%)	26	19 (73%)	68	61 (90%)	
Смерть	28	1 (4%)	26	6 (23%)	68	6 (9%)	
Перевод	28	1 (4%)	26	1 (4%)	68	1 (1%)	
Хронические заболевания							
Гипертоническая болезнь	28	16 (57%)	26	15 (58%)	68	23 (34%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	28	3 (11%)	26	5 (19%)	68	5 (7%)	
ХСН	28	8 (29%)	26	8 (31%)	68	8 (12%)	
ОНМК или ТИА	28	3 (11%)	26	4 (15%)	68	4 (6%)	
ХОБЛ	28	6 (21%)	26	2 (8%)	68	2 (3%)	
Язвенная болезнь желудка и ДПК	28	1 (4%)	26	2 (8%)	68	3 (4%)	
Хронический гепатит	28	0 (0%)	26	1 (4%)	68	1 (1%)	
Цирроз печени	28	0 (0%)	26	1 (4%)	68	1 (1%)	
Сахарный диабет	28	11 (%)	26	5 (19%)	68	6 (9%)	
ХБП	28	5 (18%)	26	10 (38%)	68	10 (15%)	
Индекс коморбидности	28	3 [0;5,2]	26	3 [0;4]	68	0 [0;3]	
Жалобы при поступлении							
Одышка	27	21 (78%)	23	19 (83%)	65	43 (66%)	
Кашель	27	25 (93%)	19	17 (89%)	61	59 (97%)	
Мокрота	27	20 (74%)	23	19 (83%)	65	54 (83%)	
Гнойный характер мокроты	27	10 (37%)	23	17 (74%)	65	43 (66%)	

Продолжение Таблицы А.1

Боль в грудной клетке	27	6 (22%)	19	7 (37%)	61	15 (25%)
Повышение температуры тела	28	23 (82%)	24	19 (79%)	66	59 (89%)
Озноб	28	21 (75%)	26	12 (46%)	68	40 (59%)
Симптомы простуды	25	15 (56%)	17	7 (41%)	59	29 (49%)
Слабость	28	24 (86%)	26	22 (85%)	68	63 (93%)
Физическое обследование при поступлении						
Температура тела	28	37,2 [36,8;37,8]	26	37,2 [36,7;37,8]	68	37,3 [36,8;38,1]
SpO2	28	93,5 [89,8;95]	26	94 [92;95,8]	68	95,0 [93;96]
САД	28	120 [110;130]	26	117,5 [110;138,8]	68	120 [110;130]
ДАД	28	75 [70;80]	26	71 [61,5;81,5]	68	70 [70;80]
ЧСС	28	88,5 [81,5;93,8]	26	100 [96;110,8]	68	96 [86;101]
ЧДД	28	21 [20;24]	26	21,5 [20;24,8]	68	20 [19;22]
Снижение уровня сознания	28	3 (11%)	26	8 (31%)	68	8 (12%)
Влажные хрипы	28	15 (54%)	26	19 (73%)	68	42 (62%)
Сухие хрипы	28	16 (57%)	26	4 (15%)	68	12 (18%)
Крепитация	28	7 (25%)	26	5 (19%)	68	22 (32%)
Усиление голосового дрожания	26	10 (38%)	19	7 (37%)	61	36 (59%)
Укорочение перкуторного звука	28	14 (50%)	25	18 (72%)	67	46 (69%)
Лабораторные данные при поступлении						
Эритроциты	28	4,6 [4,3;5,1]	26	4,4 [4;4,7]	68	4,5 [4,2;4,8]
Гемоглобин	28	140 [127;149]	26	133 [126,5;142]	68	136 [127,8;145]
Лейкоциты	28	10,9 [8,3;12,5]	26	12,4 [8,1;15,3]	68	8,8 [5,8;12,3]
Нейтрофилы	28	8,4 [5,8;10,4]	26	11 [6,9;14,3]	68	6,4 [4,4;9,4]
Лимфоциты	28	1,6 [1;2]	26	0,9 [0,5;1,3]	68	1,2 [0,9;1,8]
Тромбоциты	28	248,5 [213;281,2]	26	215 [169,8;311]	67	247 [200,5;314,5]

Продолжение Таблицы А.1

Индекс нейтрофилы/лимфоциты	28	5,2 [3;11,8]	26	10,5 [5,7;23]	68	4,7 [2,9;8,6]
СРБ	28	64,2 [14,1;103,7]	26	170,6 [71,2;256,5]	68	93,8 [43;168,2]
Прокальцитонин	28	0,1 [0,02;0,1]	26	0,5 [0,1;4,5]	68	0,1 [0,03;0,2]
Фибриноген	25	4,3 [3,5;5,5]	22	6,7 [5,0;9,2]	55	5,7 [4,2;7,7]
Ферритин	28	127,5 [59,9;288,5]	26	375 [180,8;837]	68	242 [123,8;473,5]
Ферритин/ Прокальцитонин	28	1344 [235;4241]	26	964,2 [89,3;4336,4]	68	3533,7 [1121,5;6462,5]
АЛТ	28	24,7 [19,8;32,1]	25	36 [21,4;62]	62	27,2 [19,5;43]
АСТ	28	27 [20,8;44,5]	25	40 [23,7;89,7]	62	30 [21,2;48,6]
Глюкоза	28	6,9 [6,3;8,5]	26	6,5 [5,2;9,1]	68	5,8 [5,1;6,8]
Общий белок	28	70,4 [66,0;73,6]	26	64,7 [59,5;67,7]	68	70,2 [64,8;75]
Альбумин	23	40 [34,8;42,5]	20	35 [30,3;36,4]	50	38 [35,1;41]
СКФ	28	76,5 [63,5;91,7]	26	70,3 [54,9;96,8]	68	87,4 [70,8;102]
Креатинин	28	80,7 [74,5;106]	26	88,6 [71,2;110,4]	68	85 [71,8;100,8]
Мочевина	27	5,1 [4,3;7,1]	24	7,6 [6;9,3]	66	4,6 [3,7;6,8]
МНО	26	1,1 [1;1,2]	21	1,1 [1;1,4]	55	1,1 [1,1;1,3]
Д-димер	26	373 [199;708,2]	21	852 [485;2642,4]	55	600 [324;946,5]
Протеинурия	28	11 (39%)	26	11 (42%)	68	22 (32%)
Лейкоцитурия	28	6 (21%)	26	5 (19%)	68	7 (10%)
Глюкозурия	28	5 (18%)	26	6 (23%)	68	7 (10%)
Эритроциты	28	5 (18%)	26	11 (42%)	68	13 (19%)
Кетонурия	28	4 (14%)	26	6 (23%)	68	17 (25%)
Инструментальные данные при поступлении (КТ/Рентген)						
Одностороннее поражение	28	11 (39%)	26	13 (50%)	68	40 (59%)
Двустороннее поражение	28	17 (61%)	26	13 (50%)	68	28 (41%)
Плевральный выпот	28	1 (4%)	26	12 (46%)	68	17 (25%)

Продолжение Таблицы А.1

Максимальная респираторная и вазопрессорная поддержка						
НПО	28	11 (39%)	26	6 (23%)	68	8 (12%)
ВПО	28	0 (0%)	26	1 (4%)	68	1 (1%)
НИВЛ	28	1 (4%)	26	2 (8%)	68	2 (3%)
ИВЛ	28	2 (7%)	26	6 (23%)	68	6 (9%)
Вазопрессоры	28	1 (4%)	26	7 (27%)	68	7 (10%)
Шкала оценки тяжести внебольничной пневмонии						
Шкала CURB-65	28	1 [0;1,2]	26	1[1;2]	68	0 [0;1]
Шкала SMRT-CO	28	1 [0;3,0]	26	1 [0;2,8]	68	1 [0;2]