

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Козлов Роман Сергеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор; Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, директор

Зыков Кирилл Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заместитель директора по научной и инновационной работе

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 24 » ноября 2025 года в 14:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Мартirosян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [COVID-19 deaths, 2024].

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 [Авдеев С. Н. и др., 2023].

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 [Bautista E. et al., 2010; Pavia A.T. 2012; Choi S.-H. et al., 2012].

Следует также отметить, что широкое использование вакцин против *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) в развитых странах повлияло на структуру возбудителей внебольничной пневмонии (ВП) в детской и взрослой популяции [Braeken D.C.W. et al., 2021]. В частности, во всех возрастных группах отмечено увеличение роли респираторных вирусов в этиологии заболевания [Pavia A.T., 2012].

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 пациентов, 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 [Thomas J. et al., 2020]. 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 [Zhu F. et al., 2015; Bhuiyan M.U. et al., 2019; Esposito S. et al., 2016; Elemraïd M.A. et al., 2014]. Исследование Bhuiyan 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 [Bhuiyan M.U. et al., 2019].

Исследования, посвящённые клинико-лабораторной дифференциации COVID-19 и БВП, также 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 [Zhou Y. et al., 2020; Mason C.Y. et al., 2021]. 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 [Gharamti A.A. et al., 2020]. 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, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности [Wang J. et al., 2021]. Перспективными являются новые лабораторные маркеры, такие как програнулин, копейтин и белок устойчивости к миксовирусам А1 (MxA1), однако их определение пока малодоступно в рутинной клинической практике [Clark T.W. et al., 2020; Kuluöztürk M. et al., 2021; Brandes F. et al., 2021; Lagi F. et al., 2021; Karim N. et al., 2020].

Разграничение бактериальной и вирусной пневмонии с помощью рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) по мнению экспертов представляет трудно выполнимую задачу [O'Grady K.-A.F. et al., 2014]. 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 [Sähn M.-J. et al., 2021]. Информативность лучевых методов может быть выше при внедрении в клиническую практику технологий машинного обучения и

автоматического анализа изображений [Zheng F. et al., 2021; Kang M. et al., 2021; Elgendi M. et al., 2020].

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 *Mycoplasma pneumoniae* (*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 дискриминационную 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 дискриминационную 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 ГБУЗ «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» 20-21 июня 2024 года (Москва, Россия).

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Разработка алгоритма дифференциальной диагностики бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

В ретроспективное исследование случай-контроль включали взрослых пациентов с подтвержденной БВП или вирусным поражением легких в соотношении 1:3 с учетом возраста, пола, отделения госпитализации (терапевтическое или ОРИТ) и индекса коморбидности Чарлсона.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; наличие инфильтрации по данным КТ ОГК или рентгенографии ОГК при поступлении, расцененной рентгенологом как вероятная пневмония любой этиологии; госпитализация в стационар с диагнозом пневмония.

Критерии невключения: доступно $\leq 70\%$ интересующих клинико-лабораторных и инструментальных параметров для анализа.

Регистрировали демографические данные, дату начала заболевания, амбулаторную антимикробную терапию, исход стационарного лечения, хронические заболевания и индекс коморбидности Чарлсона, данные о верифицированном возбудителе и методе верификации, результаты рентгенологического исследования (КТ или рентгенографии ОГК), общеклинические и биохимические анализы, коагулограмму, маркеры воспаления, а также другие лабораторные показатели, выполненные в первые 24 ч госпитализации, результаты ЭКГ, потребность в вазопрессорной и респираторной поддержке.

Валидация разработанного алгоритма дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии

В исследование проспективно включены взрослые пациенты, госпитализированные с диагнозом ВП.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст 18 лет и старше; появление респираторных симптомов, характерных для пневмонии (кашель, продукция мокроты, одышка, боль в грудной клетке, связанная с дыханием, повышение температуры и др.) в амбулаторных условиях; наличие инфильтрации по данным КТ/рентгенографии ОГК при поступлении, расцененной рентгенологом как вероятная пневмония любой этиологии; отсутствие системной АБТ в течение 7 дней до включения в исследование по любому поводу (допускалось введение не более одной дозы системного АБ).

Критерии невключения: беременность или кормление грудью; муковисцидоз, активный туберкулез, тромбоэмболия легочной артерии, рак лёгкого или метастазы опухолей в лёгкие; использование инъекционных наркотиков; выраженная иммуносупрессия (лучевая- или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования, прием иммунодепрессантов по поводу любых заболеваний, ВИЧ-инфекция в фазе прогрессии без лечения); госпитализации по любому поводу в течение предшествующих 14 дней.

После подписания формы информированного согласия у пациента проводили сбор анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах заболевания, объективное обследование, рутинные лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, маркеры воспаления (СРБ, ПКТ, ферритин), по показаниям – исследование газов артериальной крови).

В течение первых 24 ч 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)). 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. При невозможности получения образца из нижних дыхательных путей для ПЦР-исследования брался комбинированный респираторный мазок. Каждый из подлежащих анализу образцов исследовали методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией для выявления ДНК следующих бактериальных возбудителей – *M. pneumoniae*, *Chlamydia 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 primat1*) 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/Chlamydothila pneumoniae*-FL». Дополнительно осуществлялось получение образца мочи для экспресс-определения антигенов пневмококка и легионеллы с помощью наборов *Health & Research S. pneumoniae* и *Health & Research L. pneumophila* методом иммунохроматографии.

У пациентов с тяжелой ВП в первые 24 ч госпитализации и до назначения лечения получали два образца венозной крови из разных периферических вен для бактериологического исследования (2 флакона – аэробный и анаэробный).

У 75 пациентов дополнительно проведено определение MxA1 с использованием набора реагентов *ELISA Kit for Mxovirus Resistance 1*, анализатор *Biochrom Anthos 2020*.

Статистический анализ

Описательная статистика представлена медианой и интерквартильным размахом для количественных данных и абсолютным и относительным (доля в группе) числом случаев для категориальных. 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

показателей в различных группах применялся критерий Стьюдента, Манна-Уитни, Хи-Квадрат, хи-квадрат Пирсона, критерий 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 факторами (результаты инструментальных и лабораторных измерений), показавшими статистически значимую взаимосвязь в результате однофакторного анализа, далее к ним добавляли субъективные критерии (симптомы и анамнез). 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 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.

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 свободный 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 без изменения дискриминационной способности обновленной и исходной моделей. Для повторной калибровки модели применялась стратегия обновления свободного и всех коэффициентов регрессии по одному общему фактору, как показано на уравнении 1. Для определения порогового риска применялся критерий Юдена.

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

где, 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

Дополнительная прогностическая ценность (incremental prognostic value) ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ПКТ оценивалась 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.

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 $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Сравнительный анализ пациентов с бактериальной пневмонией и вирусный 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 %); $p=0,42$).

Среди возбудителей БВП наиболее высокая доля приходилась на *S. pneumoniae* – 56%, далее следовали *Staphylococcus aureus* (18%) и *Klebsiella pneumoniae* (17%), в группе вирусного поражения легких преобладал SARS-CoV-2 - 96,6%.

Результаты однофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП приведены в Таблице 1. В таблице представлены ОШ, отражающие численное измерение силы выявленной взаимосвязи.

Таблица 1 - Результаты однофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП

| Показатели | p | ОШ[95% ДИ] ¹ |
|----------------------|-------------|-------------------------|
| 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] |
| Нейтрофилы/лимфоциты | $p < 0,001$ | 1,5[1,13-1,97] |
| СРБ | $p = 0,002$ | 1,06[1,04-1,09] |

Продолжение Таблицы 1

| | | |
|----------------------------|---------|------------------|
| 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

В многофакторный анализ, учитывающий взаимосвязи между факторами и их совокупное влияние на вероятность диагностики БВП, включили две группы статистически значимых факторов, выявленных при однофакторном анализе: первую группу составили объективные лабораторные и инструментальные показатели, не зависящие от субъективной оценки пациента, вторую группу - все значимые факторы, включая как объективные данные, так и субъективные симптомы и анамнез. Рассматривались две стратегии работы с пропущенными данными: удаление пропусков и замена пропусков медианным значением. Результаты многофакторного анализа приведены в Таблицах 2-3.

Таблица 2 - Результаты многофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП (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 |

Продолжение Таблицы 2

| | | | | |
|-----------------------------|----------------|-------|-----------------|--------|
| 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: для количественных показателей ОШ рассчитаны для увеличения показателя в 2 раза (per doubling)

Таблица 3 - Результаты многофакторного анализа взаимосвязи отдельных показателей с вероятностью развития БВП (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: для количественных показателей ОШ рассчитаны для увеличения показателя в 2 раза (per doubling)

Таким образом, было выявлено, что вероятность развития БВП ассоциирована с рядом показателей. Среди только объективных факторов наиболее значимыми были: снижение общего белка, односторонняя локализация изменений на КТ/рентгенографии 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 вирусным поражением легких) и озноб (ассоциирован с бактериальной пневмонией).

Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

В качестве метода моделирования была выбрана логистическая регрессия (метод принудительного включения признаков):

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

где, 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 - формулы 2-5.

$$Z1 = -0.105 * \text{ОБ} + 4.27 * \text{ЛОК} + 1,78 * \text{БС} + 0.03 * \text{ЧСС} + 3,6 * \text{ВАЗ} + 0.07 * \text{НкЛ} \quad (2)$$

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

$$Z3 = -0.09 * \text{ОБ} + 3.75 * \text{ЛОК} + 1,55 * \text{БС} + 0.03 * \text{ЧСС} + 3,8 * \text{ВАЗ} + 0.07 * \text{НкЛ} - 1.66 * \text{СЛ} + 2.38 * \text{ОЗ} \quad (4)$$

$$Z4 = -0.07 * \text{ОБ} + 2.45 * \text{ЛОК} + 1,55 * \text{БС} + 0.02 * \text{ЧСС} + 2,1 * \text{ВАЗ} + 0.07 * \text{НкЛ} - 1.81 * \text{СЛ} + 2.90 * \text{ОЗ} \quad (5)$$

где, $Z1$, $Z2$ – коэффициент уравнения логистической регрессии, рассчитанный на выборке с удаленными пропущенными значениями и на выборке с импутацией пропусков медианами, при анализе только объективных показателей, $Z3$, $Z4$ – 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, БС – снижение уровня сознания (1 – да, 0 – нет), ЧСС – частота сердечных сокращений, ВА3 – применение вазопрессоров в первые сутки госпитализации, НкЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам, МЧ – концентрация мочевины, ПР – протеинурия в ОАМ (1 – да, 0 – нет), ЛОК – локализация (1 – односторонняя, 0 – двусторонняя), СЛ – слабость (1 – есть, 0 – нет), ОЗ – озноб (1 – есть, 0 – нет).

Наилучшими критериями качества обладала модель, сочетающая объективные факторы, субъективных симптомов и метод импутации пропусков медианой: $AUC = 0,94$ (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%. Сравнение показателей качества разработанных моделей при кросс-валидации представлено в Таблице 4.

Таблица 4 - 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 | Суммарно по всем выборкам | | | | | | | |
| Вирусы | 231 | 11 | 268 | 32 | 232 | 10 | 284 | 16 |
| 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% | |

Валидация модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

В многоцентровое проспективное исследование включено 152 пациента, из них доля мужчин 51% (77), медиана возраста составила 55 [37,75;69] лет. Возбудитель ВП верифицирован в 96 случаях (63,2%); из них у 75 пациентов (78%) обнаружена монокультура, а у 21 пациента (22%) была зарегистрирована коинфекция. Наиболее распространенными бактериальными возбудителями ВП были *M. pneumoniae* (43,8%) и *S. pneumoniae* (17,7%), а среди вирусов чаще встречались риновирус (24%) и SARS-CoV-2 (13,5%).

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

Валидация моделей проводилась на всей проспективной выборке и на выборке пациентов с удаленными случаями микоплазмы, где размер выборки составил 54 человека, из них у 28 пациентов было верифицировано поражение легких вирусной этиологии, у 26 человек – БВП.

Сравнение характеристик валидационной и обучающей выборок продемонстрировало, что пациенты с поражением легких вирусной этиологии были сопоставимы по всем объективным признакам, за исключением локализации поражения, 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 БВП существенно различались в обучающей и полной валидационной выборке и были сопоставимы в обучающей и валидационной выборке при удалении случаев микоплазм. 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 5 представлена дискриминационная способность моделей (AUC) на обучающей и валидационной выборке. Из таблицы 5 видно, что дискриминационной

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 1.

Таблица 5 – 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 |

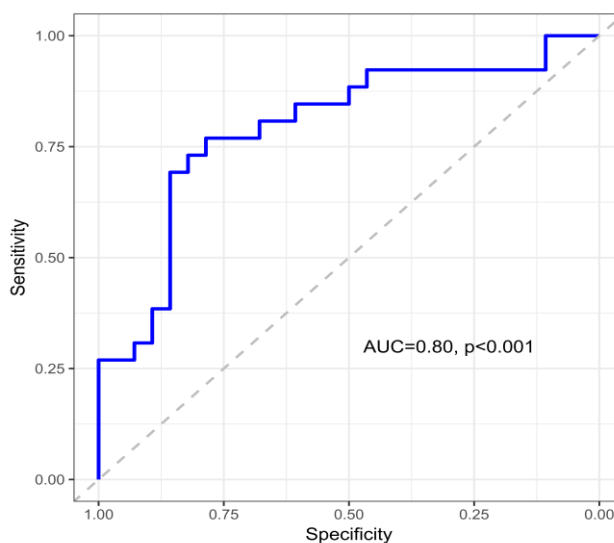


Рисунок 1 – ROC-кривая итоговой модели диагностики БВП на валидационной выборке

Из первого графика на рисунке 2 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 применялась стратегия повторной калибровки. Полученные значения корректировочных коэффициентов составили: $\alpha_{\text{correction}} = 1,16$, $\beta_{\text{correction}} = 0,44$. Итоговая модель после калибровки представлена уравнением 6, а калибровочный график для обновленной модели представлен на рисунке 2 (второй график), значения свободного и углового коэффициента составили: $b_0 = 0,02$, $b = 0,97$.

$$Z_4 = 1,16 - 0,046 * \text{ОБ} + 0,783 * \text{БС} + 0,0132 * \text{ЧСС} + 1,584 * \text{ВАЗ} + 0,0308 * \text{НкЛ} \quad (6)$$

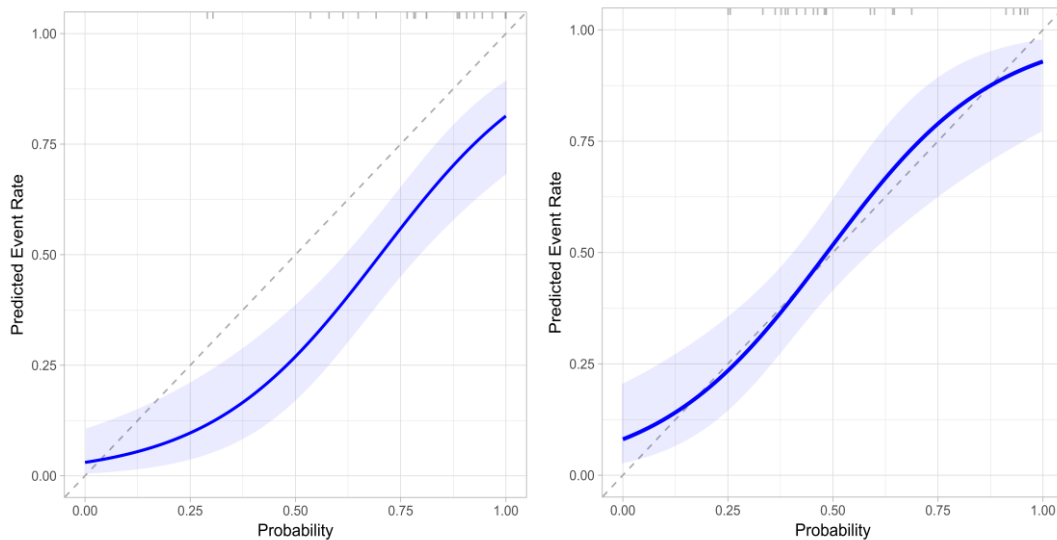


Рисунок 2 – Сравнение калибровки исходной и обновлённой модели диагностики БВП

Примечание: калибровочные кривые приведены с указанием 95% доверительного интервала, пунктирная линия — идеальная калибровка

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%.

Анализ дополнительных лабораторных маркеров в дифференциальной диагностике внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких

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 6, ROC-кривые представлены на рисунке 3.

Ни один из рассматриваемых показателей статистически значимо не улучшал

дискриминационную способность модели.

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

Таблица 6 – 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 |

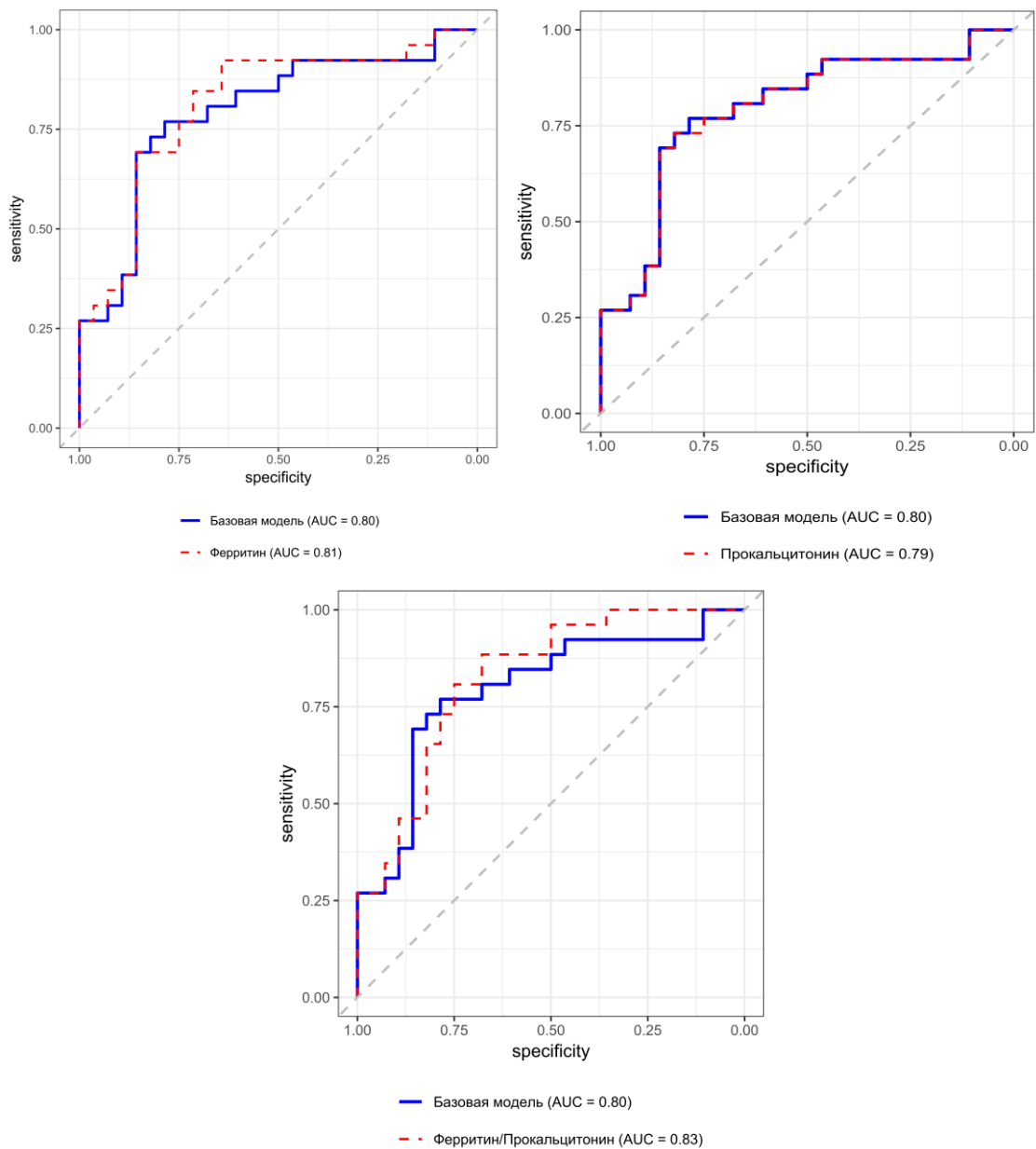


Рисунок 3 – ROC-кривые, оценивающие прогностическую ценность отдельных дополнительных предикторов в отношении диагностики БВП

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]), болей 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]), повышения 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 с БВП у взрослых ассоциируются наличие озноба, односторонняя инфильтрация 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 БВП, 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 – 76%, чувствительность – 77%, специфичность – 75%, положительная прогностическая ценность – 74%.

5. Добавление ферритина, ПКТ, соотношения ферритин/ ПКТ статистически значимо не улучшали дискриминационную 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.

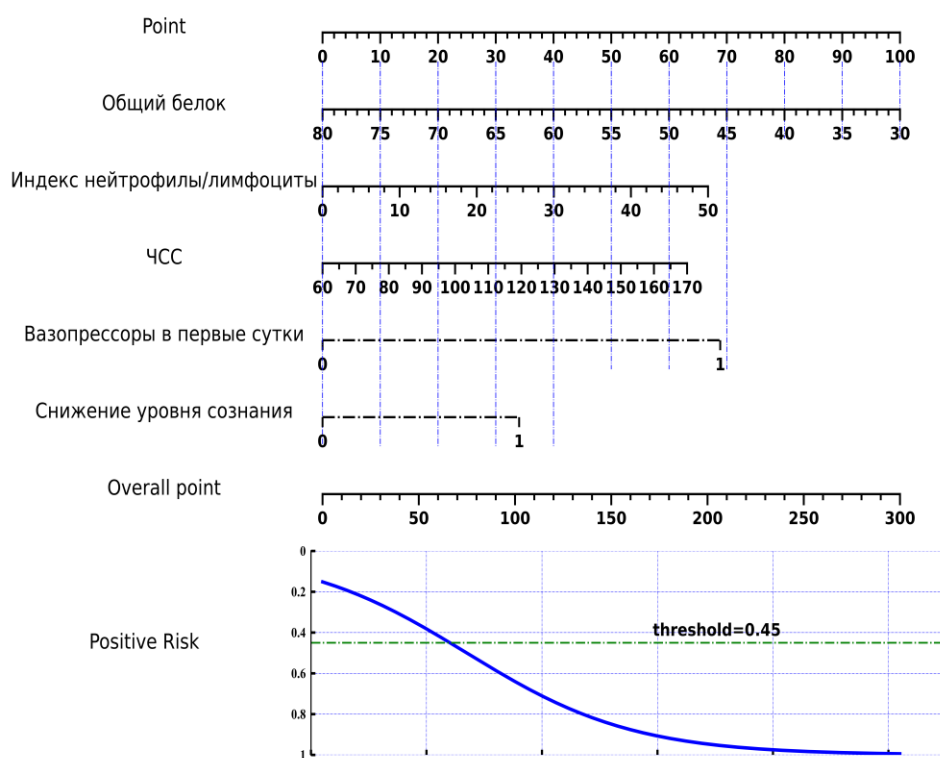


Рисунок 4 - Номограмма итоговой модели вероятности БВП

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Что мы знаем о микоплазменной пневмонии? / Рачина С.А., **Купрюшина О.А.**, Яснева А.С., Волосовцова Е.С., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Франгу Р.К., Мержоева З.М., Самохина А.С., Ерышова Д.С., Тихонова М.А., Яцышина С.Б. // Практическая пульмонология. – 2023. – №3. – С. 20-30.
2. Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре / Стрелкова Д.А., **Купрюшина О.А.**, Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А. // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2023. – Т.25. – №3. – С.297-303. [Scopus]
3. Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких у госпитализированных взрослых пациентов / **Купрюшина О. А.**, Стрелкова Д. А., Яснева А. С., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Власенко А. Е., Федина Л. В., Иванова О. В., Каледина И. В., Ананичева Н. А. // Качественная клиническая практика. – 2023. – №4. – С.78-85.
4. Этиология внебольничной пневмонии у госпитализированных взрослых пациентов в постпандемический период/ **Купрюшина О.А.**, Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Авдеев С.Н., Мержоева З.М., Волосовцова Е.С., Мелкумян Д.С., Яснева А.С., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Трофименко И.Н., Юданова Т.А. - Тезисы XXVI международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 26. - Приложение 1. – С. 36.
5. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования/ Рачина С.А., **Купрюшина О.А.**, Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.// **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2024. – Т.26. – №2. – С.141-147. [Scopus]
6. Роль соотношения прокальцитонин/ферритин в дифференциальной диагностике поражения легких вирусной и бактериальной этиологии / Рачина С.А., **Купрюшина О.А.**, Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В., Кашаканова Н.М., Федорова А.Ю., Валиулина Д.С., Семёнова Н.С., Ухорская Ю.А. // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.** – 2025. – Т.27. – №1. – С.11-17. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – антибиотик
- АБТ – антибактериальная терапия
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БВП – бактериальная внебольничная пневмония
- ВП – внебольничная пневмония
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИНДП -инфекция нижних дыхательных путей
- КТ – компьютерная томография
- ОГК – органы грудной клетки
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СРБ – С-реактивный белок
- ТА – трахеальный аспират
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
- МxA1 – белок устойчивости к миксовирусам А1