ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗУБАКИНА СНЕЖАНА АЛЕКСЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПЕРИОД СНИЖЕНИЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бородулина Елена Александровна

САМАРА, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ……..….4
ВВЕДЕНИЕ…… 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….... 18
1.1. Новая коронавирусная инфекция и другие заболевания легких с паттерном матового стекла в пульмонологической практике……..……..... 18
1.2. Внебольничная пневмония и новая коронавирусная инфекция: возможность коинфекции……24
1.3 Новая коронавирусная инфекция и туберкулез легких……...31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….39
2.1. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, сопоставимость групп пациентов……39
2.2. Физикальные методы обследования……....46
2.3. Методы лабораторной диагностики…….47
2.4. Методы инструментальной диагностики…….48
2.5. Методы статистической обработки……..48
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДИАГНОЗОМ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ В ПЕРИОД СНИЖЕНИЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ……..53
ГЛАВА 4. СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ……...65
4.1. ВП в сочетании с новой коронавирусной инфекцией……65
4.2. ВП в сочетании с туберкулезом легких……...73
4.3 Выявление туберкулеза в пульмонологическом отделении и факторы, затрудняющие его диагностику……..……95

4.4. Математическая модель дифференциальной диагностики НКИ и ТБ при отрицательном результате ПЦР на SARS-CoV-2……105
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПЕРИОД СНИЖЕНИЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ……...…….115
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ……...134
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..……..…….136
ВЫВОДЫ……142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…… 145
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК……..146

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВП – внебольничная пневмония

ДН – дыхательная недостаточность

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

МБТ – микобактерии туберкулеза

МГМ – молекулярно-генетический метод

МЛС – места лишения свободы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБ – туберкулез

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инфекционные заболевания при формировании пандемии проходят несколько ключевых этапов, связанных с распространением патогена, реакцией населения и системы здравоохранения. Периоды могут включать начальный этап вспышки, глобальное распространение, стабилизацию ситуации и завершение пандемии. Период 2022-2023 года можно охарактеризовать как период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции, так в этот происходила ликвидация большинства специализированных «ковид-госпиталей» при еще сохраняющейся циркуляции SARS-CoV-2.

В период разгара пандемии COVID-19 дифференциальный диагноз по симптому матового стекла основывался именно на приоритете новой коронавирусной инфекции, практически с исключением вероятности другой этиологии [Zhou A., 2020; Giovagnoni A., 2020; Rubin G.D., 2020; Palmisano A., 2020; Kooraki S., 2020; Zhu N., 2020]. При массовом потоке пациентов с поражениями легких, были и другие заболевания, имеющие сходные клинико-рентгенологические синдромы, но приоритетом в постановке диагноза COVID-19 было при наличии характерной клинической картины наличие паттерна «матовое стекло» в легких по данным компьютерной томографии. Верификация диагноза по обнаружению методом ПЦР SARS-CoV-2 не показала высокой достоверной значимости. В это же время пневмония, вызванная COVID-19, была названа одним из «величайших рентгенологических симулянтов» из-за множества заболеваний, с которыми её можно спутать [Neri E., 2020; Yang W., 2020; Grassi R., 2020; Duzgun S.A., 2020; Carotti M., 2020].

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 существенно повлияла на организационные подходы оказания медицинской помощи в пульмонологии в период ее окончания. Прежде всего, это связано с улучшением обеспеченности диагностическим оборудованием, развитием цифровизации,

внедрением новых технологий и появлением новых знаний. В период завершения пандемии при наличии сформировавшихся стереотипов стало важным повышение качества дифференциальной диагностики при обследовании пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония», так как в клинической практике сформировалось несколько диагностических сценариев:

1. Пациент с клиникой внебольничной пневмонии и положительным результатом теста на SARS-CoV-2;
2. Пациент с пневмонией полисегментарной, долевой/субдолевой с описанием на КТ паттерна «матовое стекло» и отрицательным тестом на SARS-CoV-2;
3. Пациент с затемнением лёгочной ткани и перенесённой ранее пневмонией, вызванной НКИ (за несколько недель до этого) [Ketai L., 2022].

Туберкулез (ТБ) и COVID-19 в 21 веке стали двумя основными причинами смертности среди инфекционных заболеваний. С периода начала пандемии COVID-19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозировала увеличение заболеваемости туберкулезом. Как и ТБ, новая коронавирусная инфекция (НКИ) основным имеет аэрогенный путь передачи, поражает легкие, и имеет сходную клинико-рентгенологическую картину, что определяет необходимость выявления факторов риска и клинических особенностей возникновения и течения НКИ у больных туберкулезом органов дыхания.

В странах мира с высоким распространением ВИЧ-инфекции регистрировалось большее количество больных COVID-19 [Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report, 2020; Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet; 2020 Global AIDS Update]. Суммарно распространенность ВИЧ у пациентов с COVID-19 составила 1,22 % (95 % ДИ, 0,61–2,43 %), что вдвое превышает распространенность 0,65 % (95 % ДИ, 0,48–0,89 %) среди населения в целом [Ssentongo P, 2020].

Также в период пандемии выявлялись случаи ВИЧ у ранее неизвестных лиц и в таких ситуациях отмечено несвоевременное выявление туберкулеза, где COVID-19 можно было назвать «маской» туберкулеза [Бородулина Е.А., 2025].

Учитывая множество общих социально-демографических факторов в распространении данных инфекций, высока вероятность сочетанного поражения ими. Наиболее вероятно, что такие пациенты будут встречаться в пульмонологической практике. Данная проблема в настоящее время не обсуждается и публикации в мировой литературе единичны.

Степень разработанности темы

В период завершения пандемии и ликвидации большинства ковид-госпиталей в пульмонологические отделения поступали больные с пневмониями различной этиологии, при этом сохранялась актуальность диагностики ковид-ассоциированной пневмонии, ВИЧ-ассоциированной пневмонии для регионов с высокой распространенностью ВИЧ, туберкулеза. Вопросы диагностики туберкулеза в первичном звене при отсутствии микобактерий в мокроте часто трудно решаются, несмотря на совершенствование методов диагностики, практически повсеместно доступной КТ, молекулярно-генетических тестов для выявления ДНК микобактерий, кожных иммудиагностических проб (аллерген туберкулезный рекомбинантный), тестов для диагностики in vitro (ELISPOT). В регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и заболеваемостью туберкулезом влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость туберкулезом еще только начинает изучаться. Открыты вопросы о сочетанном поражении легких НКИ и МБТ. Необходима актуализация проблемы в новых условиях работы для пульмонологической службы при значительном снижении НКИ.

Цель исследования

Цель исследования – установить клинико-эпидемиологические характеристики внебольничной пневмонии в период снижения пандемии

COVID-19 и выявить ее особенности при сочетанном поражении легких новой коронавирусной инфекции и микобактерией туберкулеза.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, до и в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции. Обосновать понятие «период снижения пандемии» как переходного периода с вероятностным изменением этиологии возбудителей и их различными сочетаниями.

2. Выделить особенности течения внебольничной пневмонии, сочетанной с коронавирусной инфекцией в период снижения пандемии НКИ, с определением структуры сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии.

3. Выявить диагностические сложности верификации туберкулеза легких у пациентов с внебольничной пневмонией в период снижения пандемии НКИ.

4. Создать модель прогнозирования исходов внебольничной пневмонии с учетом сочетанных инфекций в период снижения пандемии НКИ применением методов машинного обучения.

Научная новизна исследования

1. Впервые в период до завершения пандемии новой коронавирусной инфекции введен термин «снижение пандемии» с обоснованием эпидемиологического анализа пациентов, госпитализированных с предварительным диагнозом внебольничная пневмония. Определено, что период снижения пандемии характеризуется увеличением сочетанного поражения легких бактериальной и туберкулезной инфекциями с возможным сочетанием тройной инфекции

2. Для верификации туберкулеза у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара выделены факторы, затрудняющие диагностику туберкулеза в пульмонологическом отделении (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621319 Российская

Федерация. Характеристики пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение с диагнозом внебольничная пневмония и последующим выявлением туберкулеза: № 2024620994: заявл. 19.03.2024: опубл. 27.03.2024 / Е. А. Бородулина, С. А. Зубакина, Е. В. Яковлева).

3. Показана возможность сочетанной инфекции ВП с ТБ и НКИ в легких при различных сроках выявления этиологических факторов (сначала НКИ, затем ВП и после ТБ) Создана модель с включением значимых показателей для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ у пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на НКИ и разработана соответствующая программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025618114 Российская Федерация. Программа расчета вероятности туберкулеза при дифференциальной диагностике с COVID-19 и отрицательным результатом ПЦР на SARS-COV-2: заявл. 26.02.2025: опубл. 02.04.2025 / С. А. Зубакина, Е. А. Бородулина, Е. В. Яковлева).

4. Разработана модель прогнозирования исходов внебольничной пневмонии в период снижения пандемии НКИ с применением методов машинного обучения; в качестве значимых предикторов неблагоприятного исхода выявлены: уровень мочевины >9,8 ммоль/л, наличие соматических заболеваний, положительный результат ПЦР на НКИ, уровень общего белка <58 г/л, уровень прокальцитонина >0,5 нг/мл. Общая точность модели составила 90,6 %, чувствительность 87,1 %, специфичность 93,4 %, прогностическая ценность положительного результата 91,5 %. Площадь под ROC-кривой (AUC = 0,958; 95 % ДИ 0,932–0,984), что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции проведен эпидемиологический анализ пациентов, поступающих в пульмонологическое

отделение с предварительным диагнозом внебольничная пневмония, и дана характеристика установленных клинических диагнозов. Выделены факторы, затрудняющие диагностику туберкулеза в пульмонологическом отделении. Показана возможность сочетанной инфекции ВП с туберкулезом и НКИ в легких при различных сроках выявления этиологических факторов (сначала НКИ, затем ВП и после ТБ) и разработан дистанционный дневник наблюдения за пациентом с ВП. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования и создана модель с включением значимых показателей для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ у пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на НКИ и разработана соответствующая программа для ЭВМ. Разработана и доказана эффективность методики работы модели прогнозирования исходов внебольничной пневмонии в период снижения пандемии НКИ с применением методов машинного обучения; в качестве значимых предикторов неблагоприятного исхода выявлены: уровень мочевины >9,8, наличие соматических заболеваний, положительный результат ПЦР на НКИ, уровень общего белка <58, уровень прокальцитонина >0,5. Общая точность модели составила 90,6%, чувствительность 87,1%, специфичность) 93,4%, прогностическая ценность положительного результата 91,5%. Площадь под ROC-кривой (AUC=0,958; 95% ДИ 0,932-0,984), что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СОКБ им. В. Д .Середавина, ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» используются в учебном процессе на на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава России. Представлены практические рекомендации по комплексной диагностике ВП в период снижения НКИ.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования включает изучение и обобщение литературных данных по особенностям внебольничной пневмонии в период снижения пандемии НКИ. Разработаны этапы выполнения диссертационной работы в соответствии с поставленной целью и задачами.

Исследование проводились в течение двух лет в пульмонологическом отделении городской больницы № 5 г. Тольятти. Регион отличается высокими показателями по заболеваемости ВИЧ и туберкулезом в России, что делает обоснованным выбор темы. Методом сплошной выборки отбирались пациенты, госпитализированные с диагнозом ВП, с последующим выявлением сочетания с НКИ и подозрением на ТБ. По итогам выделены группы с сочетанными инфекциями ВП с НКИ, ВП с ТБ, микст-инфекцией ВП, НКИ и ТБ.

Исследование проводилось в соответствии с протоколом, принятым и одобренным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – к.м.н. С.Н. Кузнецов).

Объект исследования – пациенты, поступающие в пульмонологическое отделение с диагнозом внебольничная пневмония и последующим выявлением различных комбинаций сочетанных инфекций и/или туберкулеза в период снижения пандемии COVID-19.

Предмет исследования – особенности течения ВП при наличии инфекций (SARS-CoV-2, микобактерии туберкулеза, ВИЧ).

В диссертационном исследовании изучены данные опроса и осмотра пациентов, анамнез и результаты обследования на момент поступления в пульмонологическое отделение и при установке диагноза в

пульмонологическом отделении. Случаи туберкулеза диагностировались по наличию как специфических данных (обнаружение МБТ), так и неспецифических (характерной рентгенологической картины) и отсутствии эффекта от антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, все случаи верифицированы в ПТД, диагнозы утверждены врачебной комиссией.

Инструментальные методы исследования включали рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях цифровым рентгенодиагностическим комплексом «APOLLO» (Италия), компьютерную томографию (томограф Somatom Perspective 128 Ecoline, Германия), пульсоксиметрию, фибробронхоскопию. Лабораторные методы исследования включали обследование на ВИЧ-инфекцию методом ИФА с последующим подтверждением специфичности антител в реакции иммунного блоттинга, определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ/мл, определение CD4+ Т-лимфоцитов, микроскопию мокроты/лаважной жидкости по методу Циля-Нильсена, молекулярно-генетический метод обнаружения ДНК МБТ GeneXpert MTB/RIF, посев мокроты/лаважной жидкости на жидкие среды (Bactec™ MGIT™ 960), определение параметров общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония) с дополнительным определением СОЭ по Панченкову, определение параметров биохимического анализа крови на анализаторе Integra 4000 plus и STL Compact (Швейцария).

Статистическая обработка данных и графическая визуализация результатов проводились при помощи электронной таблицы Excel, программы MedCalc 19.2.6. statistical software и облачной среды Google Colab, реализованной на языке Python с применением библиотек scikit-learn, xgboost и matplotlib с использованием персонального компьютера. Применены методы описательной статистики и аналитической статистики, регрессионный анализ, ROC-анализ, а также методы машинного обучения – Случайный лес (Random

Forest), Градиентный бустинг (Gradient Boosting), Метод опорных векторов (Support Vector Machine, SVM).

Положения, выносимые на защиту

1. В период снижения пандемии COVID-19 основным диагнозом при госпитализации сохраняется ВП, с увеличением сочетанных инфекций, изменением демографического портрета пациента, значительным сдвигом этиологического спектра в сторону грамотрицательных бактерий и изменением структуры летальных исходов.

2. При полисегментарной, долевой/субдолевой пневмонии с паттерном «матовое стекло» на КТ и отрицательным ПЦР на SARS-CoV-2. в 10% диагностируется туберкулез, сочетанный с НКИ и ВИЧ-инфекцией, Туберкулез, выявленный под «маской» пневмонии, в 50% оказывается сочетанным с ВИЧ-инфекций. Использование модели, включающей показатели гемоглобина, фибриногена, лейкоцитов, СОЭ, С-реактивный белок при отсутствии мокроты и отрицательным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2 может использоваться для дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ у пациентов с ВП.

3. Модель, разработанная методом логистической регрессии, включающая шесть независимых предикторов (мочевина крови, соматические заболевания, ПЦР на НКИ, общий белок в крови, прокальцитонин в крови, СРБ). прогнозирует неблагоприятного исхода (AUC = 0,958), позволяя стратифицировать пациентов по риску непосредственно при госпитализации. Полученные результаты модели подтверждены методами машинного обучения, которые показали устойчивость выявленных закономерностей.

Степень достоверности

Научные выводы и положения диссертационной работы основаны на достаточном по количеству клиническом материале, что подтверждается всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ

по предмету исследования, применением современных методов исследования и статистической обработки данных и соответствием принципу верификации, то есть отсутствием противоречий по объекту и предмету исследования.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы представлялись на конгрессах и конференциях:

1. Национальный конгресс заболеваний органов дыхания (Москва, 2024);
2. Аспирантские чтения Поволжья – научно-практическая конференция специалистов, работающих над кандидатскими диссертациями в области медико-биологических и химико-фармацевтических наук (Самара, 2023, 2024, 2025);
3. VIII конференция молодых ученых «Риторика» с международным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов МЗ по актуальным вопросам фтизиатрии Научно-образовательного медицинского кластера ЦФО «Восточно-Европейский» (Москва, 2025);
4. Пятьдесят седьмая Образовательная неделя. Научно-практическая конференция «Итоги работы противотуберкулезной службы Самарской области в 2024 г, задачи на 2025 г» (Самара, 2025);
5. Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина – 2024» Научно-практическая конференция «Передовые технологии во фтизиатрии. Поиск возможностей» (Самара, 2024);
6. Пятьдесят восьмая Образовательная неделя. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза» (Самара, 2025).

Апробация диссертации проведена 24.08.2026 года на совместном заседании кафедр фтизиатрии и пульмонологии; внутренних болезней; амбулаторно-поликлинической помощи с курсом телемедицины;

хирургических болезней детей и взрослых; факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 24.08.2026).

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования и рекомендации внедрены в работу ГБУЗ СО «СГБ № 4», ГБУЗ СОКБ им.В.Д.Середавина, ГБУЗ СО ТГКБ № 5, получены акты внедрения результатов научной работы. Получено свидетельство о регистрации базы данных:

Бородулина Е.А., Зубакина С.А., Яковлева Е.В. Характеристики пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение с диагнозом внебольничная пневмония и последующим выявлением туберкулеза. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621319; 27.03.2024.

Также получены свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

1. Яковлева Е.В., Зубакина С.А., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С. Программа расчета вероятности неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2026661275, 17.04.2026.
2. Зубакина С.А., Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Программа расчета вероятности туберкулеза при дифференциальной диагностике с COVID-19 и отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025618114.
3. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Жилинская К.В., Зубакина С.А., Кузнецова А.Н., Суетин А.Н. Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025615239.

Результаты проведенного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов, интернов, ординаторов и врачей-пульмонологов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Тема диссертационной работы сформирована на опыте работы врачом терапевтом ГБУЗ СО ТГКБ № 5 г. Тольятти и анализе научных источников, современных научных статей в период пандемии, продуман дизайн исследования, сформирована цель и поставлены задачи исследования. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

Является очным аспирантом кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 3.1.29. Пульмонология.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 9 работ, из них по теме диссертационного исследования 9 печатных работ; в том числе 8 статей в журналах, включенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций; из них 3 - в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus), и 1 - в издании, включенном в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus). Получены 3 свидетельства ФИПС о регистрации программы ЭВМ и 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 40 рисунками. Приводится клинический пример сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», собственных наблюдений, представленных в 4 главах, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 157 наименований, из которых 50 отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция и другие заболевания легких в пульмонологической практике с паттерном матового стекла.

Важнейшим диагностическим критерием новой коронавирусной инфекция SARS-CoV-2 были характерные изменения в легких, описываемые как «матовое стекло», выявляемые при компьютерной томографии (КТ) [Corman V.M., 2020; Абдуллаев Р.Ю., 2023; Fang Y., 2020; Ai T., 2020; Hani C., 2020; Морозов С.П., 2020; Петриков С.С., 2020]. Характерные для вирусной пневмонии на КТ грудной клетки изменения выявлялись и при отрицательном результате ПЦР, некоторые авторы «ложноотрицательный результат» связывали с недостаточной вирусной нагрузкой [Fang Y., 2020; Ai T., 2020; Зельтер П.М., 2020; Ai T., 2020].

В течение первых двух дней появления симптомов НКИ, КТ-картина чаще была нормальной [Bernheim A., 2020; Морозов С.П., 2021; Рязанов В.В., 2022]. Выявление ковид-ассоциированной пневмонии по КТ наблюдалось у пациентов с симптомами более трёх дней [Zu Z., 2020; Кенц А.С., 2021; Fang Y., 2020].

Дифференциальная диагностика COVID-19 охватывает широкий спектр нозологий, причем известно немало заболеваний, которые могут мимикрировать под COVID-19 [Luo L., 2020; Bai Y., 2021; Van Cauwelaert S., 2022; Буйневич И.В., 2022; Коломиец В.М., 2022; Алтымышева Н.А., 2023; Бородулина Е.А., 2022; Зубакина С.А, 2025]. У пациентов с COVID-19 наблюдаются те же симптомы, что и при других острых респираторных инфекциях [Fistera D., 2021; Bai Y., 2021]. Значимым отличием от других ОРВИ было нарушение вкуса и обоняния, которое, по данным мета-анализа, встречалось в 44 % случаев [Fistera D., 2021] и отмечено в исследованиях

множества авторов [Van Cauwelaert S., 2022; Matsushita Y., 2022; Zhou J., 2021; Ketai L., 2022; Вдоушкина Е.С., 2024; Поваляева Л.В., 2022].

Типичные КТ-признаки пневмонии, вызванной COVID-19, их динамика в процессе наблюдения не исключала дифференциальную диагностику с пневмониями другой этиологии.

COVID-19 – один из видов вирусной пневмонии. В основном коронавирус повреждает лёгочные альвеолы и интерстиций и вызывает двусторонние поражения лёгких. Паттерн матового стекла, развивающийся на ранней стадии COVID-19, вызван в основном альвеолярным и интерстициальным отёком или альвеолярной гиповентиляцией. По мере прогрессирования заболевания вирус распространяется на периферические лёгочные дольки, проникает в альвеолярную паренхиму, стенки альвеол разрушаются, что приводит к уплотнению лёгких. При COVID-19 редко наблюдается увеличение лимфатических узлов средостения, распад с формированием полостей и плевральные выпоты [Zhou J., 2021; Carlicchi E., 2021].

Во многих исследованиях [Salehi S., 2020; Cheng Z., 2020; Guarnera A., 2021; Cozzi D., 2021; Вдоушкина Е.С., 2020; Бородулина Е.А., 2022; Котляров П.М., 2022; Макиев В.Г., 2020; Зельтер П.М., 2020] основным КТ-признаком пневмонии, вызванной COVID-19, представляется наличие матового стекла с периферическим и субплевральным распределением. Паттерн матового стекла (англ. Ground-Glass Opacity, GGO) – это неспецифический термин, определенный Обществом Флейшнера как наличие размытого увеличения плотности легочной ткани, не связанного с затемнением нижележащих сосудов или стенок бронхов; если сосуды затемнены, предпочтительнее использовать термин «консолидация» [Hansell D.M., 2008]. GGO отражает наличие различных состояний, фактически, оно вызвано заполнением альвеолярных пространств (клетками или жидкостью) или утолщением стенок альвеол или

интерстиция. GGO, как правило, сложно выявить с помощью рентгенографии, особенно в легких случаях: это связано с тем, что дифференциальная диагностика GGO в основном основана на высокоразрешающей компьютерной томографии [Hewitt M.G., 2014; Agostini A., 2019].

В период разгара пандемии дифференциальный диагноз по симптому матового стекла основывался именно на исключении новой коронавирусной инфекции [Zhou A., 2020; Giovagnoni A., 2020; Rubin G.D., 2020; Palmisano A., 2020; Kooraki S., 2020; Zhu N., 2020]. В это же время пневмония, вызванная COVID-19, была названа одним из «величайших рентгенологических симулянтов» из-за множества заболеваний, с которыми её можно спутать [Neri E., 2020; Yang W., 2020; Grassi R., 2020; Duzgun S.A., 2020; Carotti M., 2020]. У большинства пациентов с COVID-19 отмечается вовлечение нескольких долей, особенно нижних [Wang Y., 2020]. Эти области GGO могут сочетаться с участками фокальной консолидации и/или сопровождаться наложенными внутридольковыми ретикуляциями, что приводит к появлению симптома «булыжной мостовой» (англ. crazy paving – «сумасшедшего узора мостовой»). Линейные консолидации и другие признаки, указывающие на организацию пневмонии, такие как признак обратного гало (т. е. участки матового стекла, окруженные периферической консолидацией), наблюдаются достаточно часто, преимущественно у пациентов спустя несколько дней после начала заболевания [Bianchi A., 2020; Machitori A., 2020; Rawaschdeh M.A., 2020; Belfiore M.P., 2020; Floridi C., 2020].

В исследовании Salehi S. и соавторов проанализирована частота различных КТ-изменений при COVID-19: GGO наблюдалась у 88,0 % пациентов, консолидация у 31,8 %, двустороннее поражение у 87,5 %, а периферическое распределение у 76,0 % пациентов [Salehi S., 2020].

Частота встречаемости консолидаций, линейных затемнений и «булыжной мостовой», а также средний процент поражения легочной ткани по

КТ были выше в группе умерших пациентов [Yuan M., 2020; Li K., 2020]. Прогностические факторы смерти включали пожилой возраст и сопутствующие заболевания [Yang W., 2020].

Динамика КТ-изменений легких у пациентов, выздоровевших от COVID-19, классифицирована на четыре стадии в зависимости от временных периодов (ранняя 0–4 дня, прогрессирующая 5–8 дней, пиковая 9–13 дней и стадия абсорбции ≥ 14 дней) и в баллах степени изменений на КТ (0 – отсутствие поражения; 1 – поражение < 5 %; 2 – поражение до 25 %; 3 – поражение 26–49 %; 4 **–** поражение 50–75 %; и 5 – поражение > 75 %). Также отмечено, что к 10–11 дню заболевания изменения только по типу матового стекла трансформируются в смешанную КТ-картину с появлением консолидации и развитием рисунка «булыжной мостовой» [Pan F., 2020]. Аналогичные данные о КТ-динамике продемонстрированы и другими авторами [Salehi S., 2020; Kligerman S.J., 2020; Wang Y., 2020]. [Tang N., 2020].

Дифференциальная диагностика пневмонии, при снижении пандемии COVID-19, стала крайне сложной, особенно в сравнении с другими вирусными пневмониями и интерстициальными поражениями лёгких [Duzgun S.A., 2020].

Проявления гриппа характеризуются преимущественно двусторонними очаговыми затемнениями [Oikonomou A., 2003; Cozzi D., 2021]. В отличие от обычного гриппа, формы гриппа H1N1 и H5N1 проявлялись как быстро прогрессирующая пневмония, которая часто приводила к острому респираторному дистресс-синдрому. На КТ наблюдаются многоочаговые уплотнения и диффузные участки матового стекла, а также лимфаденопатия, полостные образования и плеврит [Ajlan A.M., 2009; Cozzi D., 2021].

Респираторно-синцитиальный вирус, чаще встречающийся у детей и пожилых людей, проявляется в виде утолщения стенок бронхов [Pierangeli A., 2018; Miller W.T., 2011; Cozzi D., 2021].

Аденовирус у большинства иммунокомпетентных пациентов вызывает инфекцию верхних дыхательных путей, но также может развиваться острый бронхиолит и пневмония. При острой аденовирусной пневмонии на КТ выявляются двусторонние мультифокальные очаговые изменения с очаговыми уплотнениями, часто с сегментарно-долевым распределением – симптом «дерева в почках» [Carlicchi E., 2021; Ketai L., 2022].

Пневмония, вызванная вирусом простого герпеса/опоясывающего лишая и цитомегаловирусом, часто возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом. Наиболее частыми признаками при КТ-исследовании являются двусторонние и асимметричные участки матового стекла в сочетании с участками инфильтрации [Chong S., 2010; Cozzi D., 2021].

В регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции одной из частых оппортунистических инфекций является пневмоцистная пневмония, наиболее типичным ее проявлением является картина двусторонних диффузных участков матового стекла на КТ [Miller W.T., 2011; Cozzi D., 2021; Kuhlman J.E., 2020; Lansbury L., 2020; Choi H., 2020].

При дифференциальной диагностике внебольничная пневмония обычно характеризуется наличием инфильтративных изменений, дополнительно на КТ можно обнаружить участки матового стекла, центрилобулярные узелки, утолщение стенок бронхов. Для коронавирусной пневмонии не характерны центрилобулярные узелки в отсутствие суперинфекции [Tanaka N., 2020].

Еще одной причиной диффузного паттерна матового стекла является отек легких, но он характеризуется центральным преобладанием, наличием септальных линий, плеврального выпота, увеличением легочных вен [Cozzi D., 2021]. COVID-19 может быть причиной острого миокардита, интерстициального отёка лёгких у молодых пациентов [Chen C., 2020].

Синдром Гудпасчера также характеризуется паттерном матового стекла, но у пациентов обычно наблюдается кровохарканье, а на КТ нет преобладания матового стекла субплеврально [Cordier J.F., 2011].

Трудности в дифференциальной диагностике с COVID-19 представляют также интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Одним из наиболее распространённых ИЗЛ с диффузным паттерном матового стекла является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП): наряду с десквамативной интерстициальной пневмонией (ДИП) она характеризуется периферическим преобладанием матового стекла в нижних долях и отсутствием формирования «сотового легкого» [Tomassetti S., 2016; Hellemons M.E., 2020]. ДИП входит в группу интерстициальных заболеваний лёгких, связанных с курением, наряду с интерстициальными заболеваниями лёгких, связанными с респираторным бронхиолитом (РБ-ИЗЛ) и может проявляться также кистозными изменениями и неравномерными линейными затемнениями [Hidalgo A., 2006; Elmokadem A.H., 2021; Duzgun S.A., 2020].

Диффузный паттерн матового стекла сочетается с наличием кистозных воздушных полостей, лимфаденопатией и центрилобулярных узелков при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии [Lynch D.A., 2005].

Гиперчувствительный пневмонит также по КТ-картине схож с COVID-19, отличием является наличие воздушных ловушек и центрилобулярных очагов [Magee A.L., 2016; Cozzi D., 2021].

Острая эозинофильная пневмония, также проявляющаяся в виде диффузных участков матового стекла, отличается от COVID-19 быстрым обратным развитием изменений и эозинофилией крови и альвеол [Jeong Y.J., 2007; Cozzi D., 2021].

Напоминает КТ-картину коронавирусной пневмонии и EVALI-синдром («повреждения лёгких, связанные с использованием электронных сигарет или

вейпов»). Основное отличие – вейпинг в анамнезе и молодой возраст: до 80 % пациентов моложе 35 лет [Kligerman S., 2020].

Таким образом, в современных условиях работы пульмонологии, компьютерная томография приобрела важную роль. Типичные КТ-признаки включают паттерн матового стекла с периферическим и мультифокальным распределением и динамику КТ-изменений в сторону организующейся пневмонии. Результаты КТ могут использоваться в прогностических целях, а также для раннего выявления осложнений и коинфекций. Наибольшее практическое значение имеет дифференциальная диагностика как коронавирусной и бактериальной пневмонии, так и других заболеваний, а также выбор тактики при сочетанном поражении.

1.2. Внебольничная пневмония и новая коронавирусная инфекция: возможность коинфекции

По официальным данным статистики, до пандемии COVID-19 в 2019 г. заболеваемость ВП в России была 410 на 100 тыс. взрослого населения. Рост заболеваемости ВП отмечен в 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (в 3,6 раза по сравнению с 2019 г.) – 1856,18 на 100 тыс. населения. Это обусловлено прежде всего совместной регистрацией с вирусными пневмониями – 783,08 на 100 тыс. населения. Начиная с 2021 г. заболеваемость вирусной и бактериальной ВП регистрируется отдельно, и в 2022 г. уровень заболеваемости ВП вернулся к допандемическим значениям – 405,43 на 100 тыс. населения [Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021; Белоцерковская Ю.Г., 2024].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной

экссудации [Внебольничная пневмония у взрослых, клин. рек., 2024]. Пневмония классифицируется как внебольничная пневмония (ВП), аспирационная пневмония или нозокомиальная пневмония [Carlicchi E., 2021; Musher DM., 2021]. Внебольничная пневмония чаще вызывается *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*; *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии (энтеробактерии или кишечная палочка) чаще вызывают нозокомиальную пневмонию, а аспирационная пневмония обусловлена микроорганизмами, обитающими в ротоглотке [Carlicchi E., 2021; Mirzaei R., 2022].

При подозрении на пневмонию диагноз подтверждается с помощью визуализирующих исследований, наиболее распространённым из которых является рентгенография органов грудной клетки. Компьютерная томография (КТ) более чувствительна, но обычно проводится в неясных случаях или при подозрении на осложнения. Результаты визуализации могут варьироваться: типичное проявление – консолидация (инфильтрация) лёгочной ткани, но также могут быть обнаружены участки матового стекла, внутридольковые узелки, утолщение стенок бронхов, плевральный выпот [Carlicchi E., 2021].

Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, возникает в лёгочной паренхиме. В большинстве случаев наблюдается долевая пневмония, в некоторых случаях – бронхопневмония. Инфильтрация имеет дольчатое или сегментарное распределение в лёгких с расширенными бронхами внутри, также можно наблюдать плотные узелки вдоль бронхососудистых пучков [Zhou J., 2021; Mirzaei R., 2022].

Типы и уровни цитокинов в сыворотке крови также различаются в зависимости от бактериального возбудителя, вызывающего пневмонию. Уровень ФНО-α повышен при пневмонии, вызванной разными возбудителями. *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella* spp. приводят к повышению уровня ИЛ-6, в то время как при пневмонии, вызванной *Haemophilus influenzae, Moraxella*

catarrhalis и *Chlamydia pneumoniae*, отмечается снижение уровня данного цитокина в сыворотке крови. Повышенный уровень гамма-интерферона (ИФН-γ) в сыворотке крови связан с вирусными и внутриклеточными инфекциями. Бактериемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, характеризуется значительно более высоким уровнем ИЛ-8 в сыворотке крови по сравнению с пневмонией, вызванной *Legionella* spp. или *Chlamydia pneumoniae* [Abakar M.A., 2023; Moser D., 2022].

Таким образом, основными отличиями бактериальной и коронавирусной пневмонии можно считать паттерн матового стекла и участки «булыжной мостовой» при COVID-19; инфильтрацию, утолщение стенок бронхов, центрилобулярные узелки, плевральный выпот – при бактериальной пневмонии.

В период спада заболеваемости новой коронавирусной инфекцией сформировалось несколько диагностических сценариев:

1. Пациент с пневмонией и недавним положительным результатом теста на COVID-19;

2. Пациент с затемнением лёгочной ткани и перенесённой ранее пневмонией, вызванной COVID-19 (за несколько недель до этого);

3. Пациент с полисегментарной пневмонией и отрицательным или неизвестным статусом по COVID-19;

4. Пациент с долевой/субдолевой пневмонией и отрицательным или неизвестным статусом по COVID-19 [Ketai L., 2022].

При положительном результате ПЦР теста на COVID-19 и типичных рентгенологических/КТ симптомах диагноз пневмонии COVID-19, как правило, достоверен. Стойкие или рецидивирующие затемнения легочной ткани после инфицирования SARS-CoV-2 чаще могут свидетельствовать об организованной пневмонии, чем о вторичной инфекции.

При отрицательном или неизвестном статусе COVID-19 и обширном поражении легочной ткани следует предполагать микоплазменную пневмонию, пневмонию, вызванную гемофильной палочкой или другими респираторными вирусами. Долевой или субдолевой характер поражения по-прежнему позволяет первоочередно предполагать пневмококковую пневмонию [Ketai L., 2022].

Положительный результат ПЦР-теста на COVID-19 в сочетании с этими признаками на снимках может указывать на коинфекцию с одним из вышеперечисленных патогенов или, если распространённость COVID-19 очень низкая, на ложноположительный результат теста на COVID-19. Врачи могут продолжить тестирование на COVID-19, даже если рентгенологические признаки нетипичны для COVID-19, в зависимости от истории болезни пациента и локальной эпидемиологической ситуации [Теплова Н.В., 2024; Ketai L., 2022; Lansbury L., 2020].

Исследования бактериальной коинфекции при COVID-19 показали широкий спектр результатов. Например, в одном многоцентровом когортном исследовании с участием 48 902 пациентов, госпитализированных с COVID-19, микробиологические исследования были проведены у 8649 (] %) пациентов, из которых у 1107 (13 % пациентов, у которых были проведены микробиологические исследования, 2 % от общего числа пациентов) были обнаружены положительные результаты посева на известные патогены. Только 318 (0,7 % от общего числа) результатов были получены в течение первых 2 дней после госпитализации. Авторы пришли к выводу, что «бактериальные инфекции, подтверждённые микробиологически, встречаются редко» [Russell C.D., 2020].

Метаанализ данных 7107 пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявил бактериальную коинфекцию у 4,9 % пациентов при поступлении и у

16,0 % пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии [Langford B.J., 2020].

Проведенные еще в доковидный период исследования указывали на выявление бактериального возбудителя внебольничной пневмонии у взрослых в 17–30 % случаев [Jain S., 2015; Musher D.M., 2013]. Впоследствии, благодаря тщательному количественному микробиологическому исследованию и изучению роли нормальной респираторной микрофлоры, Musher D.M. выявил бактериальную причину у 75 % пациентов с внебольничной пневмонией. У 20 % всех пациентов была зарегистрирована бактериальная и вирусная коинфекция. Далее Musher D.M. приходит к выводу, что обнаружение респираторного вируса с помощью ПЦР не означает, что антибиотики не нужно назначать [Musher D.M., 2020].

Обоснованность выводов небольших исследований всегда вызывает сомнения, и они не дают достаточного количества данных для сравнения бактериальной коинфекции с конкретными вирусными возбудителями, но потенциальным недостатком крупных исследований является то, что соответствующие бактериологические исследования могут просто не проводиться, а отсутствие микробиологических исследований объясняет очень низкие показатели процента коинфекций [Musher D.M., 2020].

В статье Rouze A. и его коллег из 36 европейских отделений интенсивной терапии ретроспективно проанализированы бактериологические результаты пациентов с COVID-19 или гриппом, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии менее чем за 48 часов до исследования и нуждались в искусственной вентиляции лёгких. Целью было выявить бактериальную коинфекцию с помощью стандартных методов, основанных на культивировании, что является преимуществом по сравнению с исследованиями, в которых для выявления бактериальной коинфекции используется ПЦР назальных выделений. У 34 % пациентов с гриппом и только

у 10 % пациентов с COVID-19 был выявлен бактериальный патоген [Rouze A., 2021].

Как считает Mirzael R., при респираторных вирусных инфекциях часто возникают сопутствующие и вторичные инфекции [Mirzael R., 2020]. Как правило, вирусная инфекция может вызывать гистологические и функциональные нарушения в дыхательных путях человека по мере распространения вируса. В зависимости от типа вируса гистопатологические изменения могут быть относительно незначительными или тяжёлыми. Эти изменения включают в себя нарушение секреции слизи, гибель клеток, гиперплазию, снижение клиренса слизистой оболочки, ухудшение газообмена и нарушение секреции сурфактанта. Каждое из этих последствий вызвано различными молекулярными механизмами, зависящими от вируса, вида бактерий, а также от степени иммунной реакции организма на бактерию или вирус. Было отмечено, что вирусные инфекции способствуют бактериальной колонизации дыхательных путей посредством различных механизмов [Mirzael R., 2020].

Lansbury L. по результатам проведённого метаанализа считает, что лишь у небольшой доли пациентов с COVID-19 наблюдается бактериальная коинфекция: меньше, чем во время предыдущих пандемий гриппа. В 30 исследованиях с участием 3834 пациентов бактериальная коинфекция была у 7 % госпитализированных пациентов с COVID-19 (95 % ДИ 3–12 %, n = 2183), бактериальные коинфекции встречались чаще в отделении интенсивной терапии, (14 %, 95 % ДИ 5–26 против 4 %, 95 % ДИ 1–9). Наиболее распространёнными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. Общий процент пациентов с вирусной коинфекцией составил 3 % (95 % ДИ 1–6, n = 1014), при этом чаще всего встречались респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа типа А. В трёх исследованиях сообщалось о грибковых коинфекциях [Lansbury L., 2020].

У пациентов с COVID-19 более чем в 1/3 случаев имело место присоединение бактериальной инфекции [Розанова С.М., 2021].

Пневмония довольно часто развивается у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией и переходит в вирусно-бактериальную инфекцию, возбудителями являются нозокомиальные штаммы, которые довольно агрессивны и устойчивы ко многим современным антибактериальным химиопрепаратам [Теплова Н.В., 2024].

На прогноз течения вирусных поражений легких присоединение бактериальной ко-инфекции имеет большое влияние, усложняя диагностику и лечение [Chen X, et al, 2020; Левченко К.В., 2023]. Часто течение новой коронавирусной инфекции требует лечения в условиях отделения интенсивной терапии, подвергая пациентов высокому риску развития внутригоспитальной инфекции, когда микроорганизмы уже имеют антибиотикорезистентность [Тихонова Е.П., 2022; Левченко К.В., 2023; Hong JY, 2022; Mirzaei R, 2020; Левченко К.В., 2023].

Процент смертей от COVID-19 (коды U07.01-07.02) в сочетании с пневмонией (коды J12-J18) в общем числе умерших составил 9,4 % в 2020 г., 21,4 % в 2021 г. и 7,5 % в 2022 г.; показатели смертности – 165,1; 399,1 и 108,3 на 100 тыс. населения Московской области, соответственно. Средний возраст умерших женщин выше среднего возраста умерших мужчин, смертность мужчин выше, чем смертность женщин в 2020 г. Процент смертей вне стационара – 2,8 % в 2020 г., 1,9 % в 2021 г. и 2,8 % в 2022 г. Вирусные пневмонии (J12) составили в 2020 г. 70,5 %, в 2021 г. – 76 % и в 2022 г. – 79,6 %. Остальную часть случаев составили пневмонии с кодами неустановленной бактериальной этиологии (J18, J15.8-9, J16.8-9). В медицинском свидетельстве о смерти (МСС) пациентов, умерших вне стационара, частота указания кода J12 составила 98,7 % (за 3 года). Только в 0,03 % МСС указано 2 кода пневмонии, указывающих на возможность смешанной этиологии [Самородская И.В., 2024].

Постковидный синдром при легочных проявлениях связан с разрушением эндотелиального и эпителиального барьера и экссудацией богатого белками экссудата в альвеолярное пространство. Поражения респираторного тракта возможно объяснить сложными механизмами: вирусными (поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток) и невирусными (иммунологическое повреждение, включая периваскулярное воспаление) [Денисова О.А., 2025; Bosch L, 2022].

Поиск предикторов неблагоприятных исходов и смертности при тяжелом и критическом течении пневмонии, обусловленной COVID-19, осложняется противоречивостью и недостаточностью данных. Необходимы дальнейшие проспективные исследования потенциальных предикторов тяжелой пневмонии (ТП) с целью раннего прогнозирования состояния госпитализируемого пациента и предполагаемого исхода [Волчкова Е.В., 2023].

Таким образом, наиболее сложным и открытым остается вопрос диагностики бактериальной коинфекции при вирусных пневмониях. Необходимость поиска надежных биологических маркеров для оценки тяжести пневмонии, прогнозирования характера течения и исхода заболевания, мониторинга реакции организма на лечение является общепризнанной.

1.3. Новая коронавирусная инфекция и туберкулез легких

С первых дней пандемии было много рассуждений о туберкулезе в период пандемии. Были мнения и наблюдения, что в странах с вакцинацией БЦЖ меньше заболеваемость НКИ [Плесковская А.С,, 2020; Амосова Е.А., 2022], при этом больные туберкулезом чаще заболевали НКИ в период первой волны пандемии [Лебедева И.Б., 2021]. Также были и другие мнения, что COVID-19 спровоцирует рост туберкулеза [Богородская Е.М., 2020; Рахвалов А.П., 2021].

Вопросам туберкулеза в период пандемии и снижению риска пересечения инфекций было уделено достаточно внимания и принимались различные организационные решения, но наличие сходных клинических проявлений и объективных данных, создавали сложности дифференциальной диагностики туберкулеза и коронавирусной инфекции [Dass S.A., 2022; Katran ZY., 2024; Gupta P., 2024; Tadolini M., 2020; Duarte R., 2021; Visca D., 2020; Huang T., 2023; Альжанов Р.С., 2022; Цыбикова Э.Б., 2022; Бородулина Е.А., 2023]. Некоторые из общих симптомов, такие как кашель, лихорадка, общая слабость, потеря аппетита и одышка, маскировали диагностику туберкулёза на фоне COVID-19 и наоборот, что приводило к задержке диагностики COVID-19 у пациентов с туберкулезом [Dass S.A., 2022; Katran ZY., 2024; Gupta P., 2024; Tadolini M., 2020; Luke E., 2022]. Туберкулёз можно отличить от COVID-19 по дополнительным симптомам, таким как потеря веса, ночная потливость и появление крови в мокроте [Dass S.A., 2022], тогда как COVID-19 можно отличить от туберкулёза по таким симптомам, как потеря обоняния и вкуса, головная боль, боль в горле, ломота в теле, заложенность носа, диарея [Dass S.A., 2022; Hasan MJ., 2021].

Одним из наиболее актуальных вопросов, помимо дифференциальной диагностики, является коинфекция НКИ и туберкулёза. Проведено глобальное исследование пациентов с туберкулёзом и COVID-19, координируемое Глобальной сетью по борьбе с туберкулёзом (GTN) и поддерживаемое Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), с целью более детального описания взаимного влияния COVID-19 и туберкулеза [TB/COVID-19 Global Study Group., 2021; Visca D., 2021].

Возможность коинфекции НКИ и туберкулёза некоторые авторы стали называть пересечением двух пандемий [Wang Y., 2021; Petrone L., 2021; Udoakang AJ., 2023; Gupta U., 2020]. Исследования показали, что сочетанное заражение туберкулёзом лёгких и COVID-19 может вызывать продолжительные

респираторные симптомы, лихорадку и сохраняющиеся изменения на рентгенограмме [Nyanti LE., 2022; Бородулина Е.А., 2023].

Сложное взаимодействие между микобактерией туберкулёза и иммунной системой связано с высвобождением множества цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-27, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-β, ИЛ-1β и ТФР-β, которые секретируются различными типами клеток [Martino M., 2019; Etna MP., 2014; Mishra A., 2020].

Быстрая выработка цитокинов в больших количествах в ответ на инфекцию известна как «цитокиновый шторм» и считается важным фактором, способствующим развитию острого респираторного дистресс-синдрома [Diao B., 2021]. Чрезмерное высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящее к цитокиновому шторму, связано с повреждением лёгких и тяжестью туберкулёза. Однако вызванный микобактерией цитокиновый шторм представляет собой «замкнутую модель», которая уравновешивает про- и противовоспалительные цитокины [Etna MP., 2014; Бородулина Е.А., 2021; Шишкина Е.Р., 2022]. У пациентов с латентной формой туберкулёза, заразившихся SARS-CoV-2, повышается уровень цитокинов и хемокинов, связанных как с устойчивостью, так и с восприимчивостью к активной форме туберкулёза [Rajamanickam A., 2022; Майсеенко В.И., 2023; Богородская Е.М., 2020; Барканова О.Н., 2021]. Это позволяет предположить, что COVID-19 может вызывать активацию латентной формы туберкулёза, когда баланс между цитокинами, связанными с устойчивостью и восприимчивостью, смещается в сторону восприимчивости.

Микобактерия поглощается макрофагами в лёгких, но не уничтожается этими иммунными клетками из-за того, что успешно блокирует связующую молекулу Early Endosomal Autoantigen 1 (EAA1), которая необходима для слияния фагосомы и лизосомы во время уничтожения патогена в процессе фагоцитоза [Luke E., 2022]. Этот и несколько других защитных механизмов

предотвращают уничтожение бактерии и позволяют ей бесконтрольно размножаться внутри макрофага. Однако цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерфероны (ИФН), Т-клетки и белки, участвующие в регуляции, успешно вызывают хронические провоспалительные реакции в лёгочной паренхиме, необходимые для поддержания гранулем в лёгких, которые препятствуют дальнейшему распространению патогена, что приводит к латентной инфекции [Mousquer GT., 2021]. При надлежащем функционировании иммунной системы эти защитные механизмы могут сдерживать бактерию неограниченное время. Процесс заражения для носителя протекает бессимптомно до тех пор, пока не ослабнет защита и инфекция не станет активной и не сможет распространиться по всему организму [Guinn KM, 2017; Saunders MJ., 2020].

Макрофаги, поглощающие микобактерии, при неспособности уничтожить патоген, выделяют клеточные сигналы, которые заставляют дендритные клетки привлекать клетки Th1, которые затем активируются и группируются вокруг макрофагов. Высвобождаемый этими клетками Th1 интерферон γ усиливает реакцию макрофагов на уничтожение патогенов и дополнительно укрепляет реакцию Th1. По мере того, как к месту воспаления притягивается всё больше макрофагов, они окружают клетки Th1 в виде укреплённых эпителиоидных гигантских клеток и становятся похожими на фибробласты, изолируя инфекцию [Pagán AJ., 2018; Segovia-Juarez JL., 2004]. Эти иммунные клетки необходимы для поддержания гранулем. Если эти клетки или цитокины повреждены, гранулемы обычно начинают разрушаться, высвобождая микобактерии.

Коинфекция туберкулез и COVID-19 требует особого внимания по ряду причин, в том числе из-за возможности несвоевременной постановки диагноза из-за неспецифических клинических проявлений, возможности лекарственного взаимодействия и тяжести сочетанного заболевания [Gupta U., 2020; Kant S.,

2021]. Немало исследований посвящено вопросу о том, может ли COVID-19 вызывать реактивацию латентного туберкулёза [Corleis B., 2023; Singh A., 2020; Migliori GB., 2021; Ortiz-Martinez Y., 2021; Udoakang AJ., 2023]. Имеются данные и о том, что пациенты с латентной туберкулёзной инфекцией и с активным туберкулёзом имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 и предрасположенность к развитию тяжёлой пневмонии при COVID-19 [Chen Y, 2020].

В первом опубликованном когортном исследовании, анализирующем коинфекцию туберкулез и COVID-19 в 8 странах, было изучено 49 случаев коинфекции, и указано, что диагноз COVID-19 может быть поставлен до, одновременно или после постановки диагноза туберкулёза [Tadolini M., 2020].

Основной проблемой при сочетанной инфекции COVID-19 с активным туберкулёзом является возможность пропустить туберкулёз из-за схожих клинических проявлений [Singh A., 2020; Migliori GB., 2021; Ortiz-Martinez Y., 2021; Mishra A., 2020; Бородулина Е.А., 2023].

Исследователями из Саудовской Аравии проанализированы 7 случаев коинфекции туберкулеза и COVID-19 (туберкулез выявлен впервые). Отмечено, что у всех при постановке диагноза новой коронавирусной инфекции были обнаружены нетипичные для COVID-19 КТ-изменения, но первым диагнозом выставлен именно COVID-19. В ходе дальнейшего обследования выявлен и подтвержден результатом посева туберкулез легких [Shabrawishi M., 2021]. Подозрение на туберкулез возникало из-за наличия у пациентов с COVID-19 «дополнительных» симптомов: продуктивный кашель, потливость, кровохарканье. Аналогичные данные приводятся и в работах других авторов [Shabrawishi M., 2021; Tham SM., 2020; Ata F., 2020; Mishra A., 2020; Saunders MJ., 2020; Migliori GB., 2021].

В литературе приводятся разборы клинических случаев коинфекции туберкулеза и COVID-19 с летальным исходом. Kumar D.R. приводит случай

38-летнего пациента без хронических заболеваний в анамнезе, у которого в течение полутора месяцев наблюдались симптомы: субфебрильная температура, кашель с мокротой и одышка; ПЦР-тест на SARS-CoV-2 положительный [Kumar DR., 2020].

Проведено лечение по клиническим рекомендациям 2020 года, включавшее внутривенное введение антибиотиков, сульфата гидроксихлорохина и кислородную терапию. Из-за продолжительных и не поддающихся лечению симптомов были взяты образцы мокроты для выявления туберкулёза. Несмотря на эмпирическое лечение туберкулёза, состояние пациента быстро ухудшилось, и он умер: диагноз туберкулёз был подтверждён посмертно [Kumar DR., 2020].

Mulale U.K. сообщалось о летальном случае коинфекции у 3-месячного ребёнка в Ботсване, у которого наблюдались лихорадка и дыхательная недостаточность на фоне задержки роста. Быстрое ухудшение состояния пациента нельзя было объяснить только туберкулёзом, а наличие диффузных микротромбов при вскрытии указывало на вероятное синергетическое патофизиологическое воздействие коинфекции [Mulale UK., 2021].

Исследование, проведённое Sy K.T.L. с соавторами, демонстрирует случаи коинфекции на Филиппинах. Окончательная выборка состояла из 530 пациентов, в том числе 106 случаев с туберкулёзом. В большинстве случаев это были пациенты мужского пола с гипертонией и/или сахарным диабетом II типа, и большинство смертей было зарегистрировано среди пожилых людей. Исследователи обнаружили, что у пациентов с туберкулёзом риск смерти был в 2,17 раза выше, чем у пациентов без туберкулёза [Sy KTL., 2020].

Неспецифические признаки и симптомы, общие для COVID-19 и туберкулёза, могут способствовать диагностике туберкулеза.

Таким образом, COVID-19 может возникнуть в любой момент относительно заболевания туберкулезом, и у пациентов с активным

туберкулёзом лёгких прогноз хуже. Для понимания того, может ли COVID-19 способствовать реактивации туберкулёзной инфекции, необходимы дополнительные исследования.

До пандемии COVID-19 туберкулёз был основной причиной смерти от инфекционных заболеваний [Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021] и занимал девятое место среди ведущих причин смертности в мире [World Health Organization. Tuberculosis (TB), 2022].

Тройное инфицирование SARS-CoV-2, ВИЧ и МБТ вызывает серьёзные опасения, поскольку данные и опыт, полученные при изучении других вирусов и хронических заболеваний, свидетельствуют о том, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/МБТ риск тяжёлого течения вторичных инфекций значительно выше [Matatiele M., 2021; Huang T., 2023; Арбулиева Е.А., 2021; Степанова Е.В., 2021; Рахвалов А.П., 2021].

В нескольких исследованиях утверждается, что у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая детей, проходящих противоопухолевую терапию [Hrusak O., 2020], пациентов, принимающих иммунодепрессанты [Han Y., 2020], реципиентов трансплантатов [Bussalino E., 2020] и пациентов с плохо контролируемым ВИЧ [Calza L., 2020], в целом наблюдается бессимптомное или лёгкое течение COVID-19.

Исследования, в которых представлена частота встречаемости коинфекции COVID-19/туберкулез и тройной инфекции с ВИЧ, немногочисленны. Например, в работе Lagrutta L. из 160 пациентов с ВИЧ-инфекцией, направленных в перепрофилированный под COVID-19 стационар с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, коинфекция ВИЧ/COVID-19 была у 24,4 %, коинфекция туберкулез/COVID-19 у 24,2 %, тройная инфекция COVID-19/туберкулез/ВИЧ была подтверждена у двух пациентов [Lagrutta L., 2021].

Пандемия COVID-19 привела к перебоям в оказании медицинской помощи, что затруднило лечение таких заболеваний, как ВИЧ/СПИД и туберкулёз [Amimo F., 2020; Wang Y., 2021; Udoakang AJ., 2023]. Эти перебои привели к тому, что глобальные достижения в борьбе с ВИЧ/СПИДом и туберкулёзом частично были сведены на нет, особенно в развивающихся странах [Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021].

Заключение. Наибольшие трудности в практической пульмонологии возникали при дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и туберкулеза легких, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Новая коронавирусная инфекция внесла коррективы: в период пандемии пациент с респираторными симптомами рассматривался, в первую очередь, как пациент с COVID-19.

В период спада заболеваемости НКИ не теряет своей актуальности проблема дифференциальной диагностики коронавирусной пневмонии, бактериальной пневмонии и туберкулеза легких, а также выбор тактики при сочетанных поражениях. Открытым остается вопрос диагностики бактериальной коинфекции и обоснованность назначения антибиотиков при COVID-19.

В литературе подробно описаны особенности патогенеза и COVID-19, и туберкулеза: иммуномодуляция в ответ на каждый из патогенов – SARS-CoV-2 и МБТ – как правило, вызывает несбалансированную воспалительную реакцию, которая может способствовать прогрессированию и ухудшению обоих заболеваний. Имеются немногочисленные и противоречивые данные об особенностях клинического течения коинфекции COVID-19/туберкулез, особенностях туберкулеза, изначально принятого за COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, этапы и формирование групп пациентов

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3. Всеми пациентами заполнена стандартизированная анкета, Исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 211 от 07.10.2022). Получено свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621319 от 27.03.2024.

Диссертационное исследование является обсервационным (наблюдательным), одноцентровым, одномоментным (поперечным), данные получены методом сплошного наблюдения. Дизайн исследования смешанный, включающий элементы ретроспективного анализа (анализ имеющихся данных) и кросс-секционного исследования (сравнение групп).

Исследование проведено на базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ (ректор – член-кор. РАН, доктор медицинских наук Колсанов Александр Владимирович, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии – доктор медицинских наук, профессор Бородулина Елена Александровна); ГБУЗ СО «Тольяттинская городская больница № 5» (главный врач – Вавилов Александр Владимирович).

На подготовительном этапе работы при планировании дизайна исследования изучена работа пульмонологического отделения мощностью 72 койки и структура клинических диагнозов пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение с предварительным диагнозом внебольничная пневмония, в ходе которого подтверждена научно-практическая значимость поиска подходов к оптимизации диагностики сочетанных инфекций в

пульмонологическом отделении; проведен сравнительный анализ характеристик пневмоний до пандемии и в период снижения пандемии.

В современной научной литературе отсутствует единое устоявшееся определение для фазы, последовавшей за пиковыми волнами пандемии COVID-19. В связи с этим в данном исследовании временной период 2022–2023 определен нами как **период снижения (спада) пандемии новой коронавирусной инфекции**. Такое определение обосновано совокупностью эпидемиологических и клинико-организационных факторов, характеризовавших эти годы: с одной стороны, отмечалось устойчивое снижение ежедневной заболеваемости и госпитализаций после максимальных показателей 2020–2021 годов, что соответствует классической фазе спада пандемической волны; с другой стороны, SARS-CoV-2 продолжал активно циркулировать, оставаясь этиологически значимым агентом при внебольничных пневмониях. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения объявила о прекращении режима чрезвычайной ситуации в связи с COVID-19 лишь 5 мая 2023 года, что делает обозначение всего двухлетнего интервала 2022–2023 как «постпандемического» преждевременным.

За изученный период до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (2018–2019) в пульмонологическое отделение было госпитализировано по профилю пульмонология 3809 пациентов, из них 2035 пациентов поступали с подозрением на внебольничную пневмонию, далее 1971 пациенту выставлен диагноз внебольничная пневмония (или сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии), что составило 51,7 % от всех госпитализаций (1971/3809), а 64 пациентам выставлен диагноз туберкулез, что составило 1,7 % от всех госпитализаций (64/3809). На рисунке 1 представлено подробное распределение 2035 пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию.

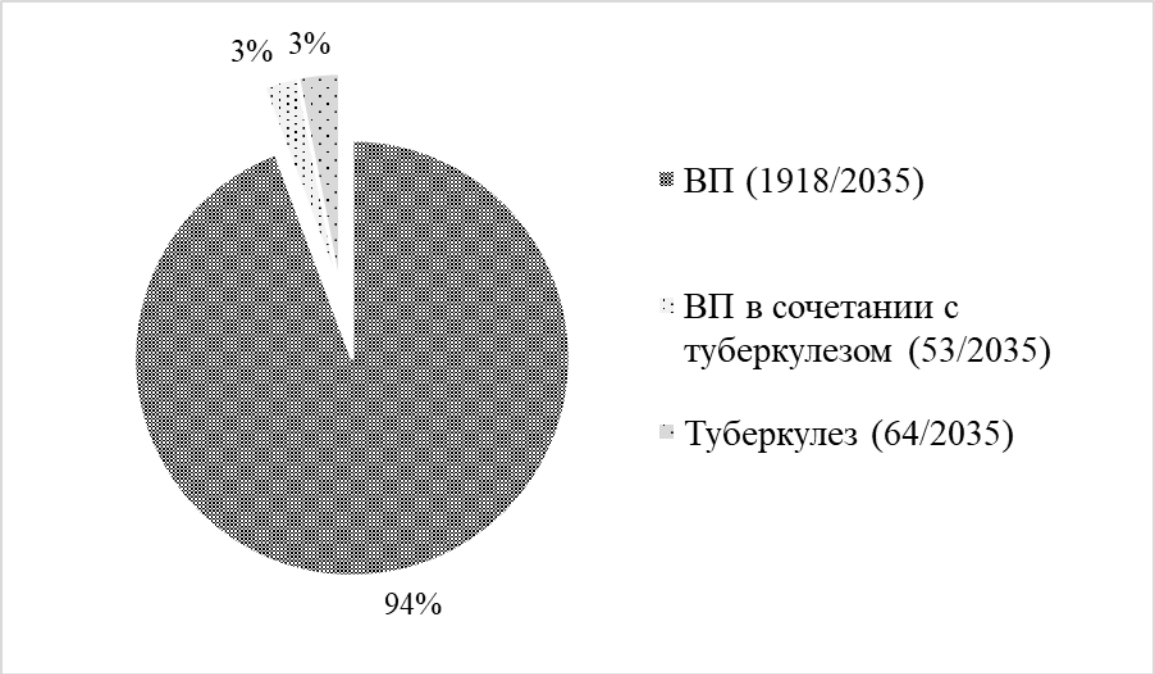


Рисунок 1 – Распределение пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (2018–2019)

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение было госпитализировано по профилю пульмонология 3600 пациентов, из них 2048 пациентов поступали с подозрением на внебольничную пневмонию, далее 1976 пациентам выставлен диагноз внебольничная пневмония (или сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии), что составило 54,9 % от всех госпитализаций (1976/3600), а 72 пациентам выставлен диагноз туберкулез как самостоятельное заболевание, что составило 2 % от всех госпитализаций (72/3600). На рисунке 2 представлено подробное распределение 2048 пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию.

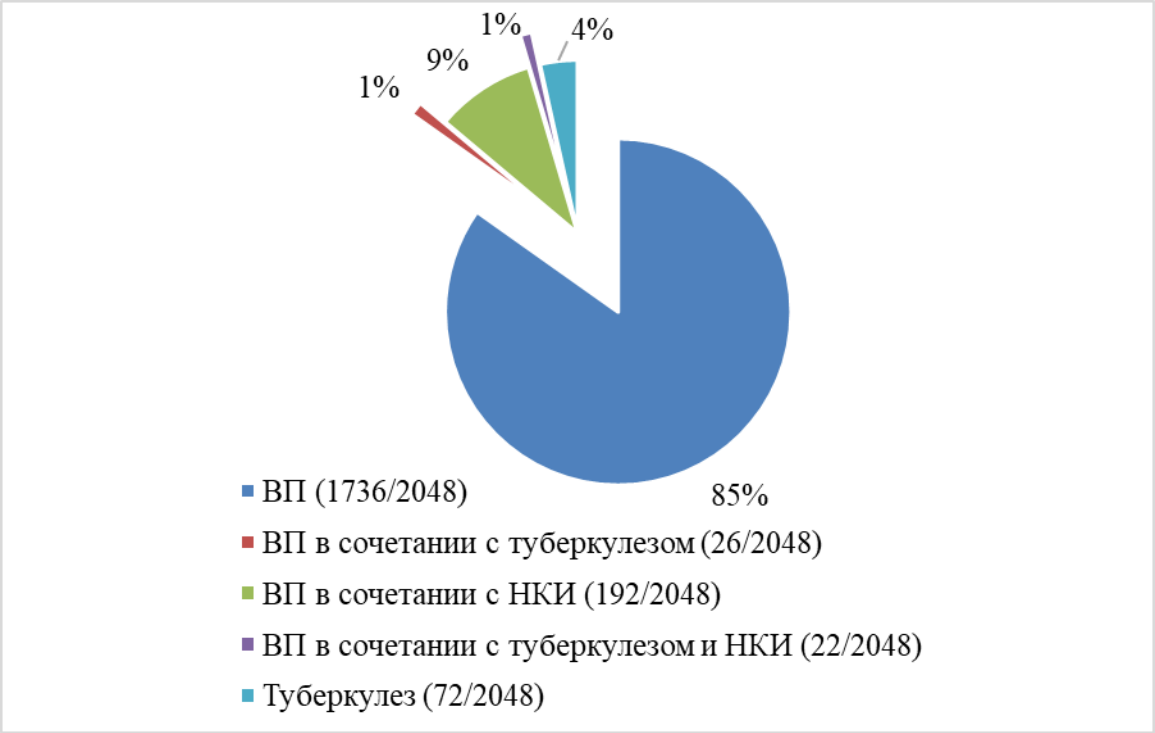


Рисунок 2 – Распределение пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023)

Таким образом, в период снижения пандемии внебольничная пневмония составила 84,8 % от всех госпитализаций с подозрением на внебольничную пневмонию, в остальных случаях отмечены различные сочетания. Туберкулез как самостоятельное заболевание составил 3,5 %.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, поступление в пульмонологическое отделение с диагнозом внебольничная пневмония на уровне приемного отделения (наличие респираторных симптомов и рентгенологических проявлений).

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, выявление МБТ на уровне приемного отделения.

В соответствии с полученными данными составлены группы:

Группа 1 – группа изучения: 1976 пациентов, имеющих внебольничную пневмонию и различные варианты сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии в период снижения пандемии COVID-19 (2022–2023).

- Группа 1.1. 1736 пациентов с диагнозом ВП.
- Группа 1.2. 192 пациента с сочетанием ВП и НКИ.
- Группа 1.3. 26 пациентов с сочетанием ВП и ТБ.
- Группа 1.4. 22 пациента с сочетанием ВП, НКИ, ТБ.

При создании модели прогнозирования исходов ВП методом сплошной выборки для детального анализа отобраны 76 случаев ВП с благоприятным исходом (группа 1.5) и 62 случая ВП с летальным исходом (группа 1.6).

Группа 2 – группа изучения: 72 пациента с туберкулезом, выявленным в пульмонологическом отделении у пациентов с предварительным диагнозом ВП в период снижения пандемии COVID-19 (2022–2023).

Проанализированы случаи верифицированного туберкулеза (n = 120) как самостоятельного заболевания (группа 2, n = 72), так и в составе сочетанных инфекций (группа 1.3, n = 26 и группа 1.4, n = 22). При изучении роли предшествующего анамнеза по туберкулезу данные 120 случаев перераспределены в подгруппу 2.1 – 94 пациента с туберкулезом в анамнезе и подгруппу 2.2 – 26 пациентов без туберкулеза в анамнезе. Для построения модели дифференциальной диагностики из 72 случаев туберкулеза отобран 21 случай (подгруппа 2.3) впервые выявленного туберкулеза у пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2.

Группа 3 – группа сравнения: 1971 пациентов, имеющих внебольничную пневмонию и различные варианты сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии в период до начала пандемии COVID-19 (2018–2019).

Группа 4 – группа сравнения: 37 пациентов, пролеченных с диагнозом новая коронавирусная инфекция, у которых не было диагностировано других заболеваний легких.

Исследование проводилось в 4 этапа (таблица 1, рисунок 3) и включало следующие типы: обсервационное описательное исследование, обсервационное аналитическое исследование по типу случай-контроль, описание серии случаев.

Таблица 1 – Формирование этапов исследования

Название этапа	Задачи	Описание этапа
1 этап. Общая характеристика жалоб и клинических проявлений у пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ВП в период снижения пандемии НКИ, сравнительный анализ ВП до и в период снижения пандемии.	Дать характеристику пациентов с диагнозом ВП, госпитализированных в пульмонологическое отделение до пандемии и в период ее снижения; выделить особенности ВП в период снижения пандемии.	Глава 3. Особенности ВП до пандемии и в период снижения пандемии (группа 1.1, группа 3).
2 этап. Выявление особенностей сочетанных инфекций при ВП в период снижения пандемии НКИ.	Установить частоту и особенности течения ВП, сочетанной с коронавирусной инфекцией, в период снижения пандемии НКИ, а также определить	Глава 4. 4.1. Выявление особенностей сочетанного течения ВП и НКИ. 4.2. Сравнительный анализ ТБ и сочетаний ТБ/ВП, ТБ/ВП/НКИ.

	влияние ВИЧ-инфекции на структуру сочетанных инфекций и течение ВП.	4.3. Характеристика сочетанных инфекций в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции.
3 этап. Выявление диагностических сложностей верификации туберкулеза в пульмонологическом отделении.	Установить диагностические сложности верификации ТБ у пациентов с ВП в период снижения пандемии НКИ.	Глава 4.4. Выявление факторов, затрудняющих диагностику ТБ Глава 4.5. Разработка математической модели дифференциальной диагностики НКИ и ТБ.
4 этап. Разработка алгоритма диагностики ВП с вероятностью сочетанных инфекций. Создание математической модели прогноза исходов внебольничной пневмонии в периоде снижения пандемии НКИ.	Создать модель с включением значимых показателей для прогноза исходов (и расчета вероятности неблагоприятного исхода) внебольничной пневмонии с применением логистической регрессии и методов машинного обучения.	Главы 5 и 6. Разработка алгоритма действий врача при поступлении пациента с ВП при наличии сочетанных инфекций и создание математической модели прогноза исходов внебольничной пневмонии в периоде снижения пандемии НКИ.

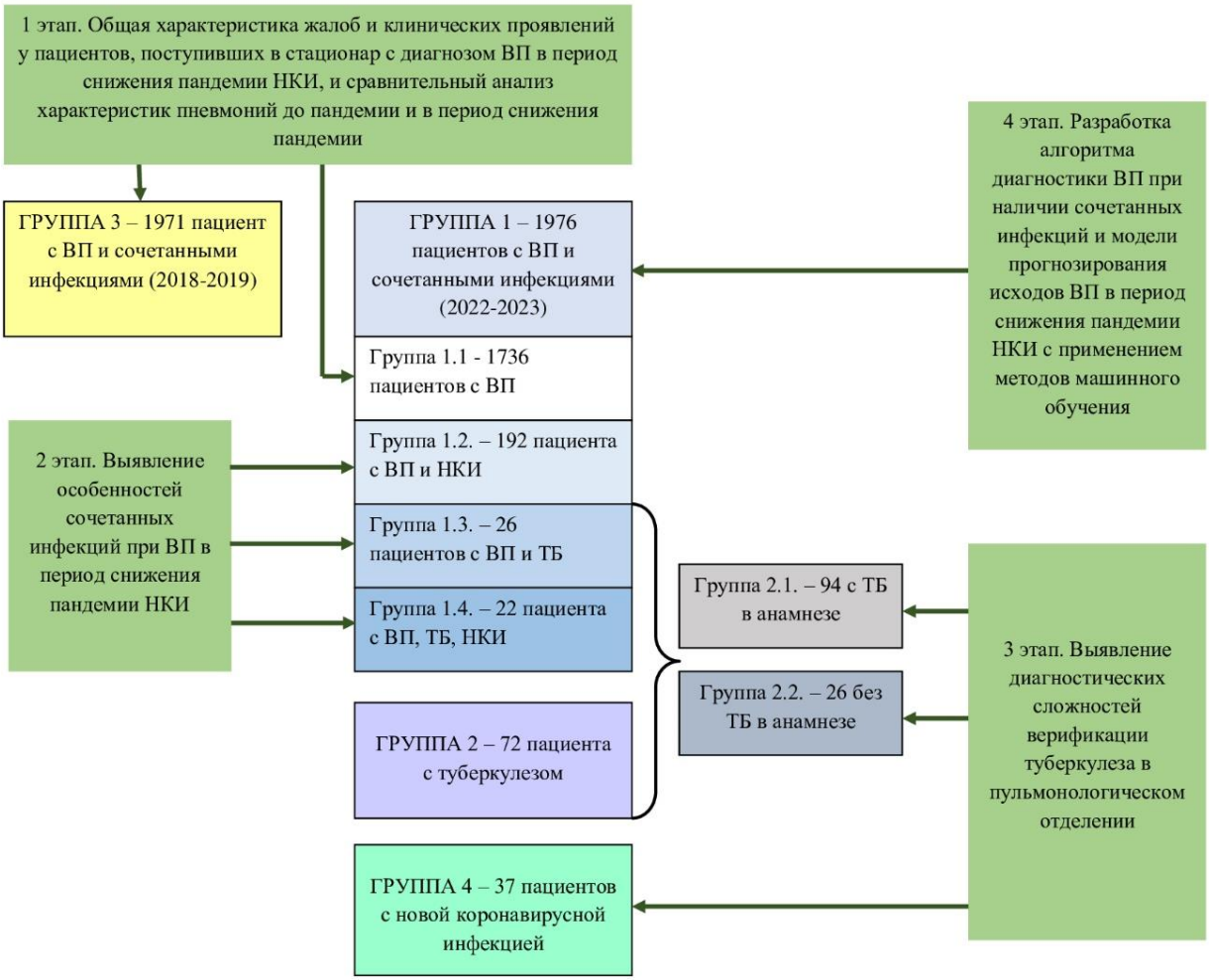


Рисунок 3 – Блок-схема дизайна исследования

2.2. Физикальные методы обследования

Для подробной оценки состояния пациентов, включенных в исследование, был проведен комплекс клинических обследований, который включил в себя сбор жалоб, анамнеза и объективных данных. Подробно изучались жалобы; время начала заболевания, характер его начала (острое или постепенное), динамика симптомов, наличие возможного контакта. Собирались данные об анамнезе жизни. Объективное обследование проводилось по стандартной схеме с использованием классических методов: осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации.

Для оценки состояния пациента использовали стандартную шкалу тяжести пневмонии CURB-65. Оценивали: спутанность сознания (C), уровень азота мочевины (U) более 20 мг/дл, частоту дыхания (R) более 30 в минуту, уровень артериального давления (B) (менее 90/60 мм рт. ст.) и возраст более 65 лет. За каждый из перечисленных факторов риска начисляли по одному баллу. Если общий балл равен 2, то пациент подлежал госпитализации в отделение общего профиля. Если сумма баллов 3 или более – госпитализацию в отделение интенсивной терапии.

2.3. Методы лабораторной диагностики

Определение показателей общего клинического анализа крови пациентов проводилось на автоматических гематологических анализаторах с дополнительным определением СОЭ по Панченкову в первые сутки поступления и на 6–7 сутки в динамике.

Биохимический анализ крови включал определение уровней билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, АЛАТ, АСАТ, глюкозы крови, С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, прокальцитонина.

Микробиологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов было выполнено с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact («BioMerieux», Франция). Была определена чувствительность выделенных штаммов к противомикробным химиопрепаратам.

Всем пациентам при поступлении проводился анализ методом ПЦР на SARS-CoV-2 и вирус гриппа.

Всем выполнялся диагностический минимум на туберкулез, который включал:

1. Анамнез: контакт с больными туберкулезом, перенесенный ранее туберкулез, факторы риска туберкулеза;

2. Физикальное обследование: общий осмотр с акцентом на дыхательную систему;

3. Лабораторные методы: общие клинические анализы крови и мочи;

4. Анализ мокроты: 3 образца с микроскопией по Цилю-Нильсену или люминисцентную микроскопию; при отсутствии мокроты – фибробронхоскопия со взятием бронхо-альвеолярной жидкости (БАЛЖ);

5. Лучевые методы: флюорография / рентгенография ОГК в 2 проекциях;

6. Туберкулиновая проба: проба Манту с 2ТЕ ППД-Л / Диаскинтест.

При сборе анамнеза проводился целенаправленный опрос, в ходе которого выявлялись факторы риска по туберкулезу. Всем пациентам при поступлении ставилась кожная диагностическая проба с аллергеном туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®). У лиц с отрицательными результатами на МБТ при сохранении подозрения на туберкулез материал направлялся на молекулярно-генетические исследования поиска ДНК МБТ и посева на жидкие среды (BACTEC MGIT) в лабораторию противотуберкулезной службы. При положительных результатах обнаружения МБТ пациенты переводились в противотуберкулезный диспансер (ПТД) с направлением извещения в СЭС в течении суток.

2.4. Методы инструментальной диагностики

Всем пациентам в приемном отделении проводилась рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях по стандартной методике (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 09.06.2020 № 560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований») цифровым рентгенодиагностическим комплексом и компьютерная томография органов грудной клетки по показаниям. Регистрация электрокардиограммы проводилась в 12 отведениях по стандартной методике.

2.5. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием двух программных продуктов. Первичный анализ и расчет основных статистических показателей выполнены в программе MedCalc 19.2.6. Дополнительный анализ с

применением методов машинного обучения реализован на языке Python в среде разработки Google Colab, что позволило применить широкий спектр современных алгоритмов анализа данных и визуализации результатов.

Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что по большинству анализируемых показателей распределение статистически значимо отличалось от нормального ($p < 0,05$), дальнейший анализ выполнялся с применением непараметрических методов статистики.

При сравнении двух независимых групп по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков, представленных в виде долей, применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона; в случаях, когда ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы составляло менее 10, использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности случайной ошибки $p < 0,05$. При сравнении трех и более групп применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением с использованием теста Данна для определения конкретных групп, имеющих статистически значимые различия.

Описательная статистика для признаков с нормальным распределением представлена в виде среднего арифметического и стандартного отклонения M(σ). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Q1 и Q3 соответствуют 25-му и 75-му процентилям. Для показателей точности измерений рассчитывался 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Для оценки силы и направления связи между изучаемыми признаками проведен корреляционный анализ. Для непрерывных переменных использован расчет коэффициента корреляции Спирмена с учетом ненормальности

распределения большинства показателей. Для оценки связи бинарных признаков с летальным исходом применялся расчет коэффициента корреляции Фи (φ). Для категориальных переменных с числом градаций более двух использовался коэффициент V Крамера. Сила корреляционной связи оценивалась по абсолютной величине коэффициента: слабая при $|r| < 0,3$, средняя при $0,3 \leq |r| < 0,7$, сильная при $|r| \geq 0,7$.

Для оценки прогностической значимости отдельных показателей и построения модели прогнозирования летального исхода использован метод логистической регрессии. Данный метод позволяет оценить вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных и выразить результаты в интерпретируемой форме в виде отношения шансов (odds ratio, OR) с 95 % доверительным интервалом. Отбор предикторов в модель осуществлялся с использованием пошагового алгоритма, основанного на критерии отношения правдоподобия. Дискриминационная способность модели и отдельных предикторов оценивалась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis). Для каждого показателя и итоговой модели строилась ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях, и рассчитывалась площадь под кривой (AUC). Качество модели оценивалось по величине AUC: 0,9–1,0 соответствует отличному качеству, 0,8–0,9 очень хорошему, 0,7–0,8 хорошему, 0,6–0,7 среднему, менее 0,6 неудовлетворительному.

Для подтверждения полученных результатов и оценки устойчивости выявленных закономерностей дополнительно проведен анализ с использованием методов машинного обучения, реализованных на языке Python в среде Google Colab с применением библиотек scikit-learn, xgboost и matplotlib. Библиотеки в Google Colab – это наборы готовых программных инструментов и функций для языка Python, которые позволяли решать профильные задачи без необходимости исследователю писать программный код.

Были протестированы следующие алгоритмы. Логистическая регрессия в контексте машинного обучения рассматривается как линейный классификатор, оптимизирующий вероятность отнесения наблюдения к одному из классов.

Случайный лес (Random Forest) относится к ансамблевым методам машинного обучения и представляет собой композицию множества решающих «деревьев», каждое из которых обучается на случайной подвыборке данных и случайном подмножестве признаков. Итоговый прогноз формировался путем усреднения результатов всех «деревьев» (для регрессии) или голосования (для классификации).

Ансамблевые методы в машинном обучении представляют собой подход, при котором для решения задачи используется не одна, а множество моделей, а итоговый прогноз формировался путем объединения их результатов.

Градиентный бустинг (Gradient Boosting) также относится к ансамблевым методам, но «деревья» в нем строятся последовательно: каждое следующее «дерево» обучается с акцентом на исправление ошибок, допущенных предыдущими «деревьями».

XGBoost (Extreme Gradient Boosting) представляет собой оптимизированную версию градиентного бустинга, отличающуюся высокой вычислительной эффективностью и встроенными механизмами регуляризации, что позволило эффективно контролировать сложность модели.

Метод опорных векторов (Support Vector Machine, SVM) основан на поиске оптимальной разделяющей гиперплоскости между классами в многомерном пространстве признаков.

Для каждой модели проводился подбор оптимальных гиперпараметров с использованием пятикратной кросс-валидации на обучающей выборке. Качество моделей оценивалось по метрикам accuracy, precision, recall, F1-score и ROC-AUC на тестовой выборке, а также по результатам кросс-валидации. Для интерпретируемых моделей (случайный лес, градиентный бустинг, XGBoost)

дополнительно оценивалась важность признаков, позволяющая определить относительный вклад каждого предиктора в прогнозирование исхода.

Методы машинного обучения, использованные в настоящем исследовании, изначально разработаны для анализа больших массивов данных (тысячи наблюдений). При объеме выборки менее 100 пациентов применение данных методов сопряжено с определенными ограничениями, включая риск переобучения и нестабильность оценок. В связи с этим результаты машинного обучения рассматривались не как самостоятельный источник выводов, а как дополнительный инструмент верификации, позволяющий оценить устойчивость закономерностей, выявленных с помощью логистической регрессии. Основным критерием в данном анализе служила не столько абсолютная величина метрик качества, сколько согласованность относительной важности признаков в различных алгоритмах и их соответствие результатам регрессионного моделирования.

Проведенный анализ имел самостоятельное академическое значение, поскольку демонстрировал принципиальную применимость методов машинного обучения для решения задач прогнозирования в клинической медицине даже на ограниченных выборках. Полученные результаты свидетельствовали о том, что разработанная система предикторов сохраняет прогностическую значимость при использовании различных математических подходов, что подтверждает устойчивость выявленных закономерностей. Это создает основу для дальнейших исследований с расширением объема выборки, где методы машинного обучения могут быть применены в полном объеме для практического использования в клинической практике.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ДИАГНОЗОМ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ В ПЕРИОД СНИЖЕНИЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Проанализирована работа пульмонологического отделения мощностью 72 койки в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) и структура клинических диагнозов пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение с предварительным диагнозом внебольничная пневмония в сравнительном аспекте с работой того же отделения до начала пандемии (2018–2019).

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение было госпитализировано по профилю пульмонология 3600 пациентов, из них 2048 пациентов поступали с подозрением на внебольничную пневмонию, далее 1976 пациентам выставлен диагноз внебольничная пневмония (или сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии), что составило 54,9 % от всех госпитализаций (1976/3600), а 72 пациентам выставлен диагноз туберкулез как самостоятельное заболевание, что составило 2 % от всех госпитализаций (72/3600).

За аналогичный период времени до начала пандемии (2018–2019) в то же отделение было 3809 госпитализаций, из них 2035 пациентов поступали с подозрением на внебольничную пневмонию, далее 1971 пациенту выставлен диагноз внебольничная пневмония (или сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии), что составило 51,7 % от всех госпитализаций (1971/3809), а 64 пациентам выставлен диагноз туберкулез, что составило 1,7 % от всех госпитализаций (64/3809).

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции внебольничная пневмония (**группа 1**, 54,9 % случаев, 1976/3600 госпитализаций) является основным диагнозом в деятельности

пульмонологического отделения, как и в период до начала пандемии (**группа 3**, 51,7 %, 1971/3809). Госпитализированные случаи туберкулеза, изначально принятого за внебольничную пневмонию, составили в обоих случаях не более 2 %. Отличия по частоте встречаемости диагнозов между указанными периодами не имеют статистической значимости, p = 0,67 (Рисунок 4).

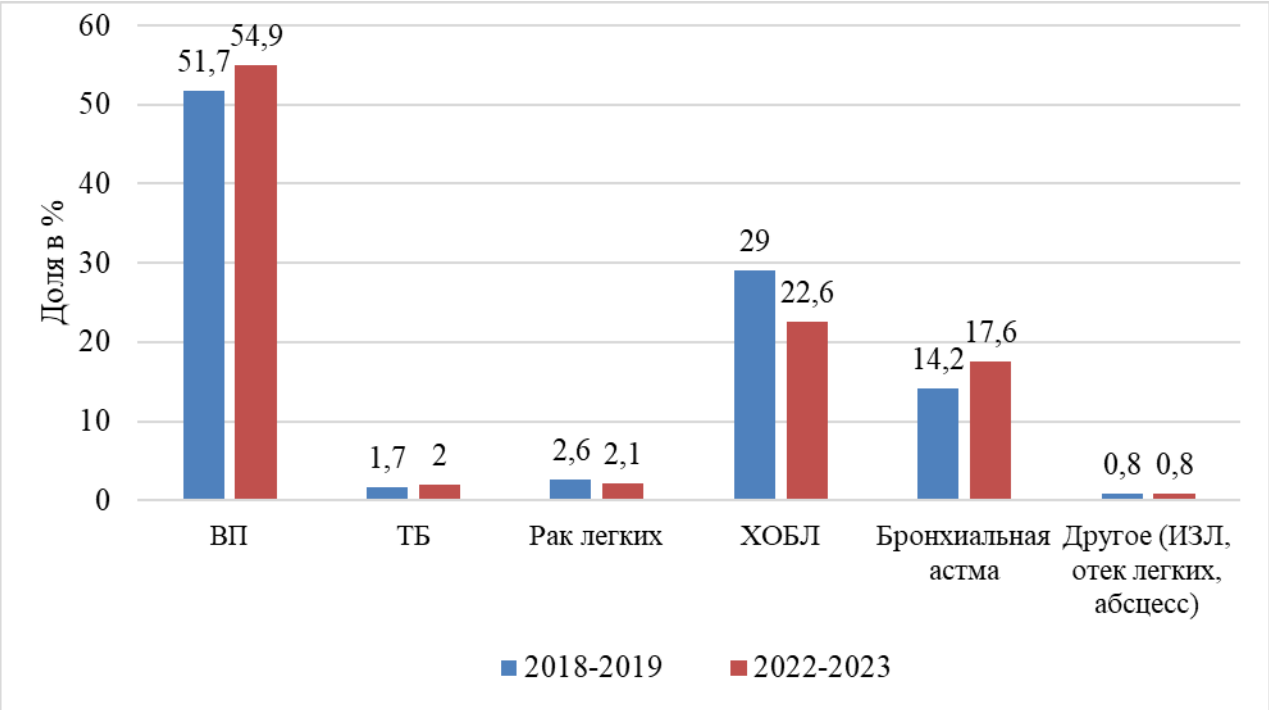


Рисунок 4 – Структура диагнозов в пульмонологическом отделении мощностью 72 койки за период 2018–2019 (3809 госпитализированных случаев) и 2022–2023 (3600 госпитализированных случаев), p = 0,671

Распределение пациентов по диагнозам между группами 1 и 3 имеет статистически значимое отличие ($p < 0,001$), обусловленное появлением в структуре диагнозов случаев сочетания внебольничной пневмонии с новой коронавирусной инфекцией, а также случаев тройной инфекции внебольничная пневмония / туберкулез / новая коронавирусная инфекция (рисунок 5).

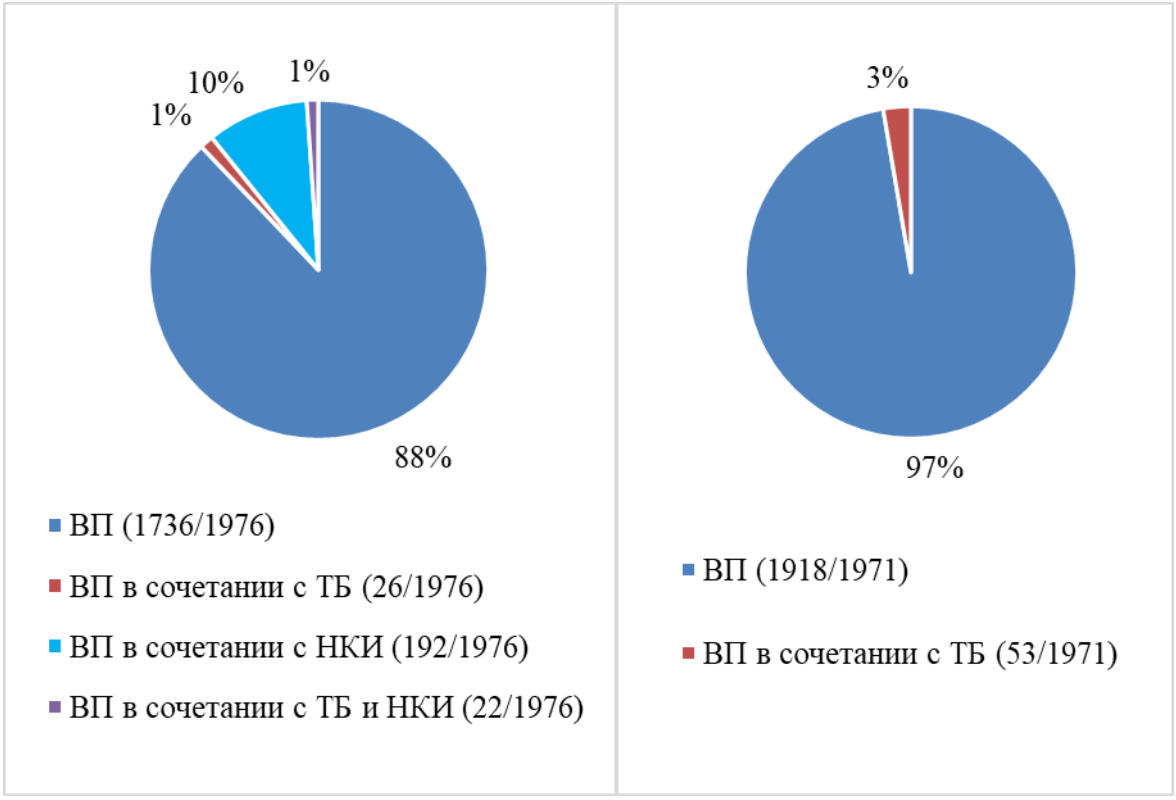


Рисунок 5 – Распределение пациентов с ВП по наличию сочетанных инфекций в группе 1 (слева; 2022–2023) и группе 3 (справа; 2018–2019), $p < 0,001$

Группы 1 и 3 статистически значимо различаются по демографическим характеристикам: в период снижения пандемии пациенты с внебольничной пневмонией были в среднем старше (51,7 ± 6,9 лет против 47,5 ± 8,8 лет, $p = 0,032$) и среди них было больше мужчин (58,2 % против 49,9 %, $p = 0,047$), (таблица 2). Преобладающей возрастной группой были пациенты в возрасте 60–79 лет в 1 группе и 40–49 лет в 3 группе, $p = 0,026$. Лица старше 90 лет составили в обеих группах менее 1 %.

Таблица 2 – Демографические характеристики пациентов 1 и 3 групп

Характеристика	Группа 1 (2022–2023), n = 1976	Группа 3 (2018–2019), n = 1971	p
Пол, n (%)			
Мужской	1128 (58,2)	983 (49,9)	0,047
Женский	809 (41,8)	988 (50,1)	
Возраст, годы	51,7 (20,9)	47,5 (18,8)	0,032
Возрастные группы, n (%)			
15–29 лет	382 (19,7)	290 (14,7)	0,026
30–39 лет	283 (14,6)	390 (19,8)	
40–49 лет	315 (16,3)	440 (22,3)	
50–59 лет	239 (12,3)	310 (15,7)	
60–79 лет	616 (31,8)	429 (21,8)	
80–89 лет	128 (6,6)	108 (5,5)	
≥90 лет	13 (0,7)	4 (0,2)	

Микробиологическое исследование мокроты проводилось всем пациентам с диагнозом внебольничная пневмония в первые 24 часа после госпитализации в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Выделение и идентификация возбудителя были возможны не во всех случаях: основной причиной отрицательных результатов микробиологического исследования является отсутствие продуктивного кашля у пациентов, а также получение неадекватного образца (слюна вместо мокроты).

Из 1971 пациентов с ВП в допандемическом периоде (2018–2019 гг.) культуральное исследование дало положительный результат в 1288 случаях (65,4 %). В период снижения пандемии НКИ (2022–2023 гг.) возбудитель был выделен у 1219 из 1976 пациентов с ВП (61,7%), p = 0,762; отмечался относительный рост частоты встречаемости грамотрицательной флоры и, соответственно, снижение частоты встречаемости грамположительной флоры. При интерпретации результатов микробиологического исследования мокроты учитывали, что выделение таких возбудителей, как грибы, может быть обусловлено колонизацией дыхательных путей, а не этиологически значимым инфекционным процессом. Включение *Candida* spp. в общий анализ частоты выделения микроорганизмов проведено для оценки общей микробиологической картины и динамики колонизации.

Представленные в таблице 3 данные отражают структуру выявленных возбудителей среди пациентов с микробиологически подтвержденной этиологией пневмонии.

Таблица 3 – Сравнительный анализ возбудителей внебольничной пневмонии в допандемический период и период снижения пандемии НКИ

Группа микроорганизмов	Конкретные возбудители	Группа 3 (2018–2019), n = 1288 (65,4 % от 1971)	Группа 1 (2022–2023), n = 1219 (61,7 % от 1976)	p
Грам + бактерии	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecium*	**40,5 % (522/1288)**	**25,7 % (313/1219)**	**< 0,001**

из них:			
Staphylococcus aureus	12,4 % (160/1288)	20,7 % (252/1219)	**< 0,001**
Streptococcus pneumoniae	16,8 % (216/1288)	4,8 % (58/1219)	**< 0,001**
Enterococcus faecium	0,3 % (4/1288)	0,2 % (3/1219)	0,745
Грам - бактерии	*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*	**58,7 % (756/1288)**	**73,2 % (892/1219)**	**< 0,001**
из них:			
Klebsiella pneumoniae	9,9 % (128/1288)	26,2 % (319/1219)	**< 0,001**
Haemophilus influenzae	3,4 % (44/1288)	9,8 % (119/1219)	**< 0,001**
Escherichia coli	4,8 % (62/1288)	6,2 % (75/1219)	0,120
Pseudomonas aeruginosa	7,1 % (92/1288)	8,0 % (98/1219)	0,398
Acinetobacter baumannii	1,6 % (20/1288)	4,3 % (52/1219)	**< 0,001**
Enterobacter cloacae	4,7 % (60/1288)	4,8 % (58/1219)	0,906

Stenotrophomonas maltophilia	2,2 % (28/1288)	2,4 % (29/1219)	0,729
Serratia spp.	0,3 % (4/1288)	1,6 % (20/1219)	**< 0,001**
Moraxella catarrhalis	0,9 % (12/1288)	0,6 % (7/1219)	0,200

Несмотря на сопоставимую частоту микробиологического выявления возбудителя в сравниваемые периоды (65,4 % против 61,7 %, p = 0,76), структура выделенных микроорганизмов претерпела статистически значимые изменения. В период снижения пандемии НКИ статистически значимо увеличилась доля грамотрицательных бактерий (с 58,7 % до 73,2 %, p < 0,001), преимущественно за счет роста *Klebsiella pneumoniae* (в 2,6 раза) и *Haemophilus influenzae* (в 2,9 раза). Отмечено значимое сокращение частоты выявления грамположительных бактерий (с 40,5 % до 25,7 %, p < 0,001), что в первую очередь было обусловлено снижением частоты выделения *Streptococcus pneumoniae* (в 3,5 раза), несмотря на возросшую роль *Staphylococcus aureus*.

Проанализирована распространенность ВИЧ-инфекции как коморбидного фактора при внебольничной пневмонии. Общая частота ВИЧ-инфекции среди пациентов с ВП оставалась стабильной и сопоставимой между периодами (13,2 % в 1 группе и 13,5 % в 3 группе, p = 0,74). При этом внутри клинических подгрупп выявлены значимые различия: в период снижения пандемии процент ВИЧ-инфицированных среди пациентов с сочетанной инфекцией ВП и туберкулеза легких статистически значимо увеличился с 41,5 % до 65,4 % (p = 0,04), (таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность ВИЧ-инфекции среди пациентов с внебольничной пневмонией в 1 и 3 группах

Подгруппа / Распространенность ВИЧ	В группе 1 (2022–2023)	В группе 3 (2018–2019)	p
Среди всех пациентов с ВП и сочетанными инфекциями	**13,2 % (260/1976)**	**13,5 % (267/1971)**	**0,74**
Среди пациентов с внебольничной пневмонией	12,4 % (215/1736)	12,8 % (245/1918)	0,72
Среди пациентов с ВП + новая коронавирусная инфекция	7,8 % (15/192)	–	–
Среди пациентов с ВП + туберкулез легких	65,4 % (17/26)	41,5 % (22/53)	0,04
Среди пациентов с ВП + новая коронавирусная инфекция + туберкулез легких	59,1 % (13/22)	–	–

Также изучена структура диагнозов именно у пациентов с ВИЧ-инфекцией (рисунок 6). В допандемический период подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных (91,8 %) имели изолированную форму ВП, а в период снижения пандемии их процент снизился до 82,7 % ($p < 0,001$ для сравнения структуры диагнозов). Это снижение связано с появлением новых клинических подгрупп: 5,8 % ВИЧ-инфицированных пациентов имели сочетание ВП и новой коронавирусной инфекции, 6,5 % – сочетание ВП и туберкулеза, 5 % – сочетание ВП, туберкулеза, новой коронавирусной инфекции.

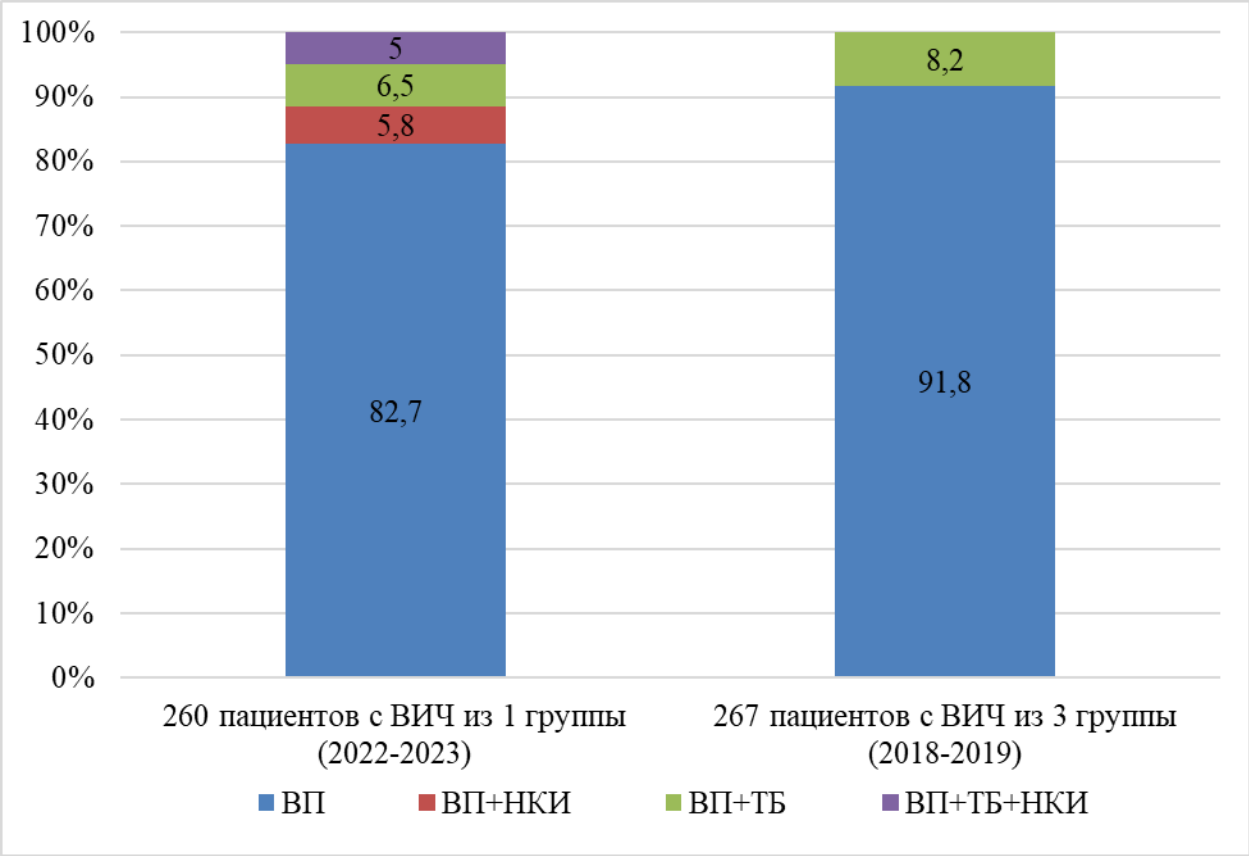


Рисунок 6 – Структура клинических диагнозов среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в группах 1 и 3

В обеих группах наблюдалась высокая распространенность пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (сахарный диабет, заболевания ЖКТ, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.): 67,3 % (1330/1976) в 1 группе и 70,5 % (1389/1971) в 3 группе, p = 0,116.

Летальность в пульмонологическом отделении в период до пандемии составила 4,9 % (187/3809), в период снижения пандемии - 6,0 % (216/3600), что является статистически более высоким показателем, p = 0,039.

В структуре диагнозов в пульмонологическом отделении внебольничная пневмония не входит в число заболеваний с наибольшей летальностью (рисунок 7). Между периодами до пандемии и снижения пандемии наблюдается

значимый рост числа летальных исходов среди пациентов с раком легких, p = 0,003.

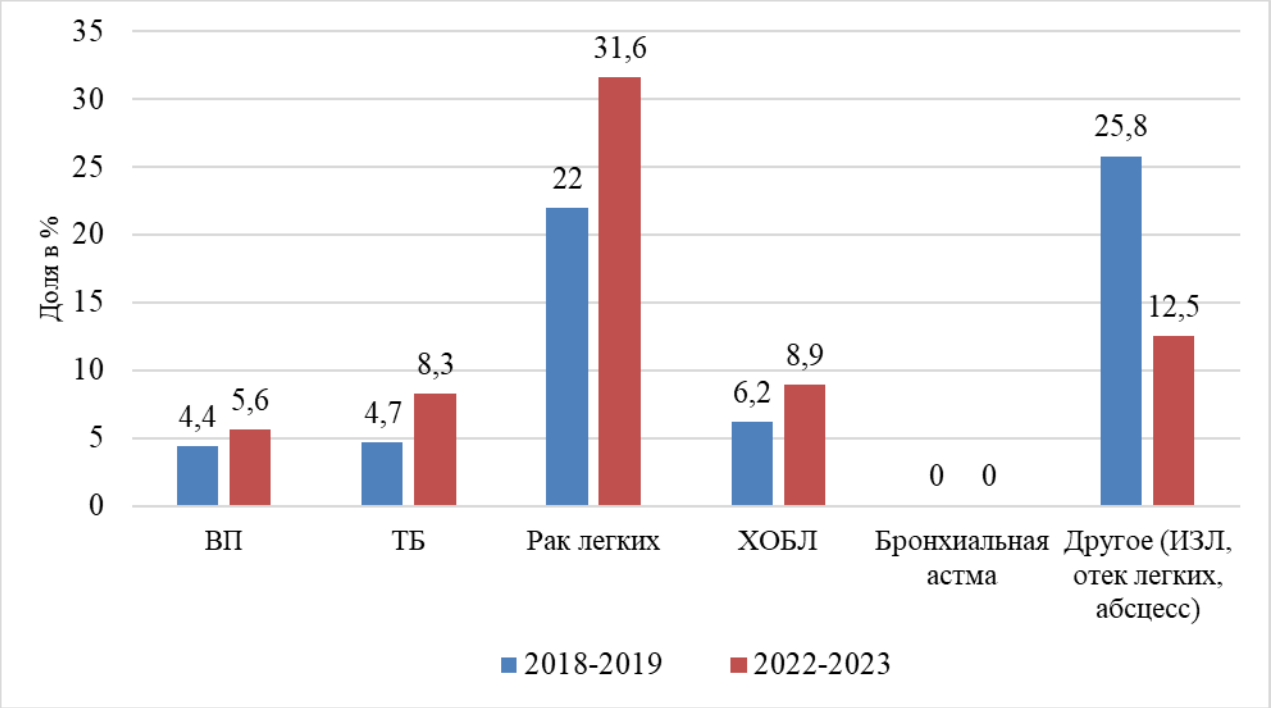


Рисунок 7 – Структура летальных исходов по диагнозам в пульмонологическом отделении мощностью 72 койки за период 2018–2019 (3809 госпитализированных случаев) и 2022–2023 (3600 госпитализированных случаев), p = 0,003

Среди пациентов с внебольничной пневмонией летальность имеет тенденцию к отличию в сторону роста, не достигая статистической значимости: 5,6 % (110/1976) в 1 группе и 4,4 % (86/1971) в 3 группе, p = 0,08.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов с внебольничной пневмонией летальность составила 15,8 % (41/260) в 1 группе и 19,8 % (53/267) в 3 группе, p = 0,028. При этом наблюдается тенденция уменьшения процента лиц с ВИЧ-инфекцией среди случаев летальных исходов: до пандемии среди умерших было больше половины пациентов с ВИЧ (61,6 %, 53/86), а в период снижения

пандемии 62,7 % (69/110) умерших являлись иммунокомпетентными лицами, p = 0,002 (рисунок 8).

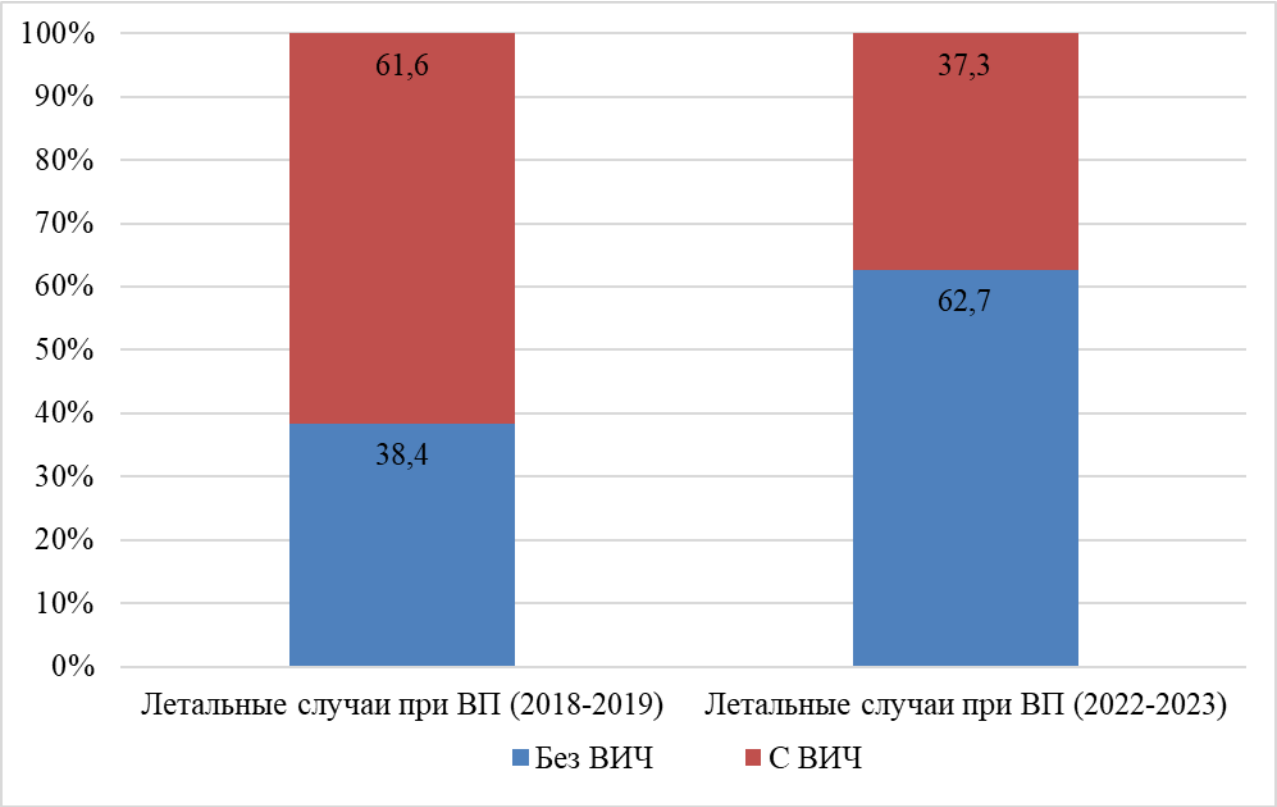


Рисунок 8 – Процент пациентов с и без ВИЧ-инфекции в структуре летальных исходов внебольничной пневмонии до пандемии и в период снижения пандемии, p = 0,002

Проведенное сравнительное исследование работы пульмонологического отделения в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) и в допандемический период (2018–2019) позволило выявить как неизменные особенности, так и значимые изменения в структуре, течении и возбудителях внебольничной пневмонии.

Внебольничная пневмония сохранила лидирующие позиции в структуре госпитализаций в пульмонологическое отделение, составляя около 50–55 % случаев в оба периода, что подтверждает ее неизменно высокую медико-

социальную значимость. При этом внутренняя структура диагноза ВП претерпела существенные изменения: в период снижения пандемии сформировались новые клинические формы ВП, а именно сочетанная инфекция ВП/НКИ и тройная инфекция ВП/ТБ/НКИ.

Характерной демографической особенностью периода снижения пандемии стало увеличение среднего возраста госпитализированных (с 47,5 до 51,7 лет, p = 0,032) и возрастание процента мужчин (с 49,9 % до 58,2 %, p = 0,049). Общая летальность в пульмонологическом отделении в период снижения пандемии оказалась выше (6,0 % против 4,9 %, p = 0,039).

Несмотря на сопоставимую частоту микробиологического выявления возбудителя в сравниваемые периоды (65,4 % против 61,7 %, p = 0,76), структура выделенных микроорганизмов претерпела статистически значимые изменения. В период снижения пандемии НКИ статистически значимо увеличился процент грамотрицательных бактерий (с 58,7 % до 73,2 %, p < 0,001), одновременно отмечалось значимое сокращение процента грамположительных бактерий (с 40,5 % до 25,7 %, p < 0,001). Выявленные изменения отражают трансформацию этиологического пейзажа внебольничной пневмонии в условиях сохраняющейся циркуляции SARS-CoV-2 и могут быть полезны при назначении эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии.

ГЛАВА 4. СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

4.1. Внебольничная пневмония в сочетании с новой коронавирусной инфекцией

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение было госпитализировано 2048 пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, из них 84,8 % (1736/2048) имели внебольничную пневмонию, 11,7 % (240/2048) - сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии, 3,5 % (72/2048) - туберкулез легких.

В данном разделе приводится анализ 192 пациентов с сочетанием внебольничной пневмонии и новой коронавирусной инфекции (ВП/COVID-19 - **группа 1.2** в соответствии с дизайном исследования). Среди всех пациентов, поступавших с подозрением на внебольничную пневмонию, случаи сочетания с новой коронавирусной инфекцией составляют 9,4 % (192/2048).

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции именно сочетание ВП/НКИ сохраняет лидирующие позиции и составляет 80 % (192/240), рисунок 9.

Сочетание внебольничной пневмонии с НКИ (внебольничная пневмония с положительным результатом ПЦР теста на SARS-CoV-2) установлено у 192 пациентов, среди которых было 104 мужчины (54,2 %) и 88 женщин (45,8 %). Средний возраст всех пациентов составил 59,1 (14,8) года. Наименьший возраст - 18 лет, наибольший - 89 лет. Для обоих полов самой многочисленной группой были лица в возрасте 55–64 года (таблица 5).

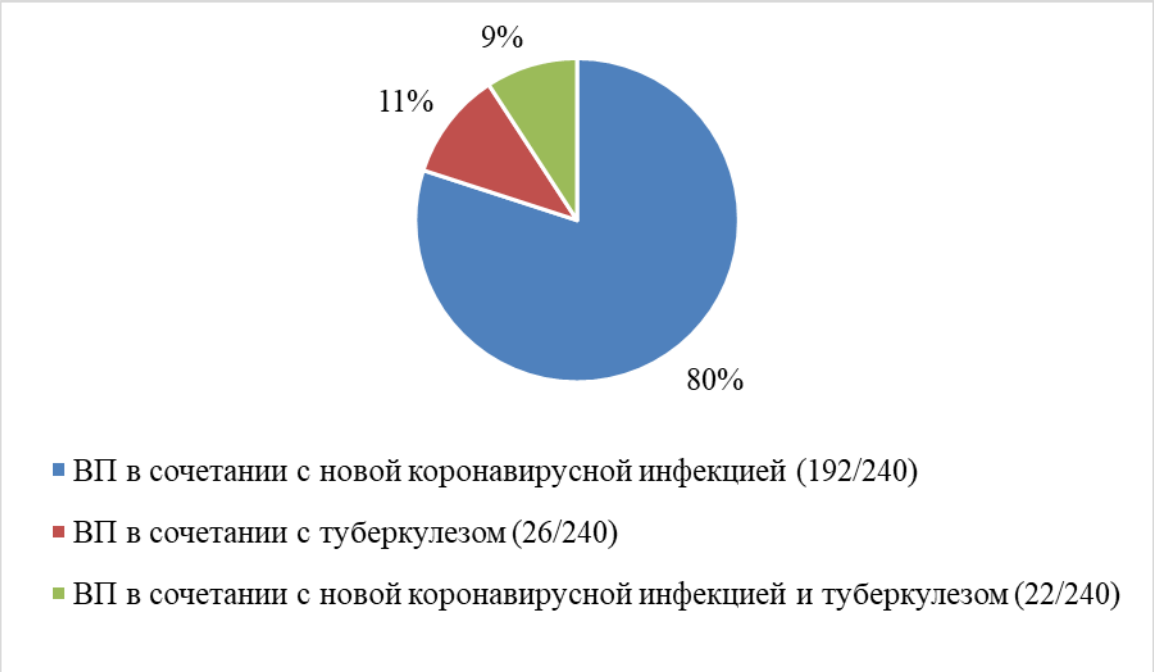


Рисунок 9 – Распределение пациентов, имеющих сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии в период спада заболеваемости новой коронавирусной инфекцией

Таблица 5 – Распределение по полу и возрасту пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ

Возраст	Мужчины (n = 104)	Женщины (n = 88)	Всего (n = 192)
18–34	9 (8,7 %)	7 (8,0 %)	16 (8,3 %)
35–44	13 (12,5 %)	11 (12,5 %)	24 (12,5 %)
45–54	21 (20,2 %)	18 (20,5 %)	39 (20,3 %)
55–64	33 (31,7 %)	27 (30,7 %)	60 (31,3 %)
65 и более	28 (26,9 %)	25 (28,4 %)	53 (27,6 %)

Подавляющее большинство пациентов (79,2 %, 152/192) были доставлены в стационар бригадой скорой медицинской помощи, 17,7 % (34/192) были

направлены из поликлиники, и лишь немногие (3,1 %, 6/192) обратились в приемное отделение самотеком.

Наиболее распространенными жалобами при поступлении были лихорадка, общая слабость, одышка и сухой кашель. Значительная часть пациентов отмечала потерю обоняния и вкуса (рисунок 10).



Рисунок 10 – Жалобы пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ при поступлении в стационар

Изучена распространенность сопутствующих заболеваний и особенностей анамнеза у пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ (рисунок 11). Наиболее частыми фоновыми патологиями были артериальная гипертензия и ожирение.

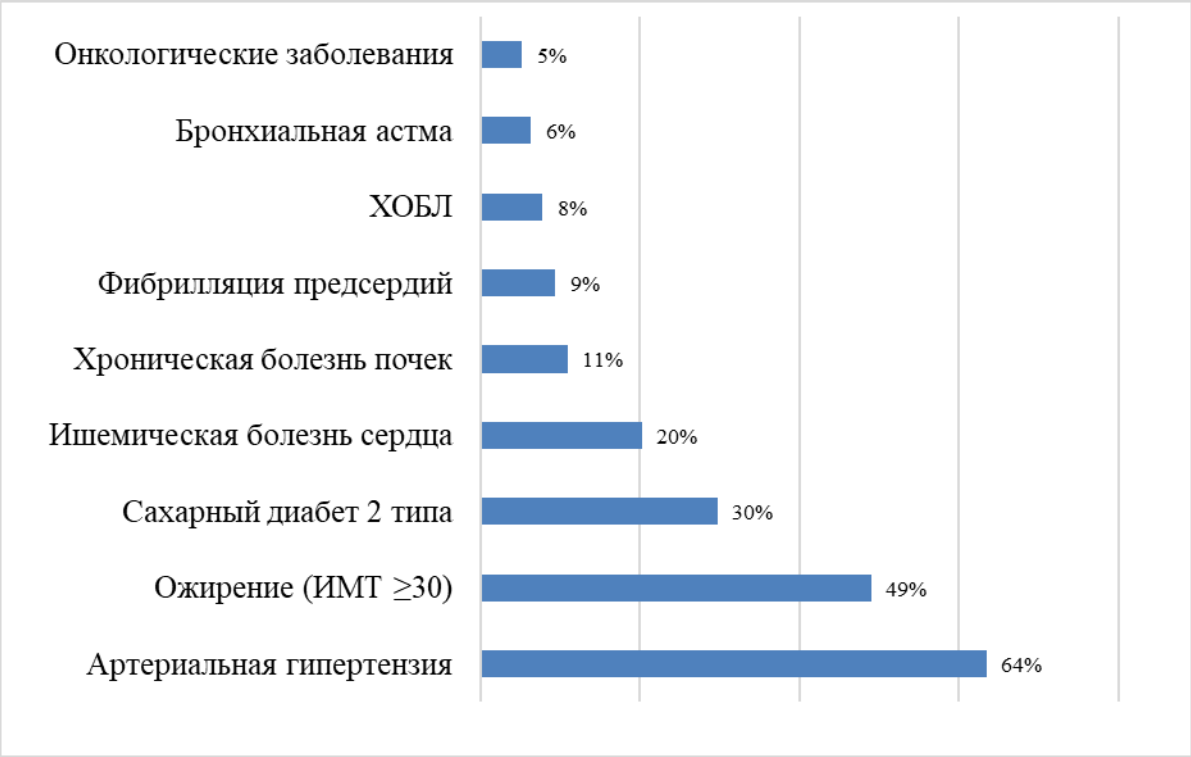


Рисунок 11 – Анамнестические особенности пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ

При оценке по шкале CURB-65, тахипноэ ≥ 30/мин отмечалось у 100 % (n = 192/192); снижение систолического артериального давления < 90 мм. рт. ст. у 34,9 % (n = 67/192); нарушение сознания у 7,8 % (n = 15/192); повышение уровня азота мочевины > 7 ммоль/л у 23,4 % (n = 45/192); возраст больного ≥ 65 лет у 27,6 % (n = 53/192).

Показания к лечению в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были у 26,0 % пациентов (n = 50/192).

Средний уровень сатурации кислорода при поступлении составил 89% (87 %; 91%). Длительность симптомов до обращения за медицинской помощью составляла в среднем 7 (5; 9) дней.

Лучевые методы обследования включали рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях всем пациентам при поступлении и компьютерную томографию органов грудной клетки в 98,4 % случаев (189/192).

Наиболее частыми находками были двустороннее полисегментарное поражение легких по типу «матового стекла» и консолидации (рисунок 12). Оценка объема поражения легочной ткани по данным КТ показала, что у 56 % пациентов объем поражения легких составил до 25 % (легкое поражение), у 24 % пациентов 25–50 % (умеренное поражение), у 6 % пациентов от 50 % до 75 % (среднетяжелое поражение). Тяжелое поражение легких (более 75 %) было выявлено в 12 % случаев.



Рисунок 12 – Особенности лучевых методов обследования у пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ

Лабораторные методы обследования, проведенные в первые сутки госпитализации, выявили характерные для COVID-19 изменения: лимфопению, значительное повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин), а также повышение D-димера (таблица 6). В динамике на 7-е сутки

лечения отмечалось статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка (p = 0,003) и тенденция к увеличению количества лимфоцитов в крови.

Таблица 6 – Динамика лабораторных показателей у пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ

№	Наименование	Ед. изм.	1 сутки	7 сутки	p
1	Лейкоциты	10^9/л	6,8 (5,1; 9,5)	7,1 (5,6; 9,0)	0,45
2	Лимфоциты	10^9/л	0,7 (0,5; 1,0)	0,9 (0,7; 1,2)	0,08
3	Гемоглобин	г/л	132 (121; 144)	128 (118; 140)	0,12
4	Тромбоциты	10^9/л	198 (156; 255)	221 (180; 310)	0,04
5	СРБ	мг/л	85,2 (45,0; 142,0)	32,5 (12,8; 78)	0,003
6	D-димер	нг/мл	0,8 (0,4; 1,6)	0,7 (0,4; 1,3)	0,55
7	Ферритин	мкг/л	480 (285; 890)	350 (210; 650)	0,06
8	Креатинин	мкмоль/л	82 (70; 98)	79 (68; 95)	0,41
9	АЛАТ	Ед/л	38 (25; 58)	35 (23; 55)	0,27

Присоединение бактериальной инфекции отмечалось на 13,0 (5,0) день от начала заболевания. Ухудшение самочувствия, связанное с развитием бактериальных осложнений, чаще сопровождалось снижением сатурации у 58,0 % пациентов (средняя SpO_2 93,1 ± 4,0 %), повышением температуры тела – у 40,0 % пациентов (средняя температура тела составила 37,5 ± 0,4 ºС), учащением частоты дыхания – у 74,0 % пациентов (средняя частота дыхания составила 19,4 ± 1,8 в минуту). В гемограмме 62,0 % пациентов отмечался умеренный лейкоцитоз (среднее количество лейкоцитов 11,0 ± 5,9 × 10^9/л), среднее количество нейтрофилов 72,9 ± 15,47 %, среднее количество

лимфоцитов 18,2 ± 12,84 %. С-реактивный белок был повышен у 84,0 % пациентов, средний уровень составил 77,6 ± 5,9 мг/л.

Спектр бактериальных патогенов. Спектр бактериальных патогенов, выделенных из мокроты и БАЛЖ 192 пациентов с внебольничной пневмонией в сочетании с COVID-19, представлен в таблице 7. Наиболее частыми возбудителями вторичных бактериальных инфекций легких явились *Staphylococcus aureus* (31,3 %) и *Klebsiella pneumoniae* (26,6 %), за которыми следовали другие энтеробактерии (21,9 %) и стрептококки (14,1 %). В совокупности на долю грамотрицательных микроорганизмов (*K. pneumoniae*, другие энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*) пришлось 57,4 % (сумма частот) всех зарегистрированных выделений.

Двухкомпонентные бактериальные ассоциации были выявлены у 24 пациентов (12,5 % случаев). Анализ состава этих ассоциаций показал, что они формировались преимущественно за счет комбинаций наиболее часто встречающихся возбудителей. Так, в различных сочетаниях фигурировали *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и стрептококки (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*). Поскольку у данной группы пациентов было выделено более одного микроорганизма, общее количество зарегистрированных бактериальных изолятов (n = 216) превысило количество обследованных пациентов, а сумма частот выделения отдельных возбудителей составила 112,7 %.

Таблица 7 – Этиологическая структура возбудителей у пациентов с сочетанной инфекцией ВП/НКИ

Возбудитель	Частота встречаемости, %	Абс. значение (n = 192)
Staphylococcus aureus	31,3 %	60
Klebsiella pneumoniae	26,6 %	51

Другие энтеробактерии (*Escherichia coli, Enterobacter* spp.)	21,9 %	42
Стрептококки (*S. pneumoniae, S. pyogenes*)	14,1 %	27
Энтерококки (*E. faecalis, E. faecium*)	9,9 %	19
Pseudomonas aeruginosa	8,9 %	17
ВСЕГО*	**112,7 %**	**216**

**Примечание: Двух-трехкомпонентные бактериальные ассоциации были обнаружены в 12,5 % случаев (n = 24/192), в связи с чем общее количество выделенных штаммов превышает количество пациентов.*

Среднее число койко-дней в данной группе пациентов составило 12,4 ± 3,2 дня. Исход настоящего заболевания в большинстве случаев был благоприятным (73,8 %, 141/191), летальный исход в 26,2 % (50/191) в среднем на 8-е сутки госпитализации.

Заключение. Проведенный анализ 192 случаев внебольничной пневмонии в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (группы 1.2) в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции позволил выявить характерные клинико-эпидемиологические особенности данной группы пациентов. Установлено, что тяжелое течение заболевания, потребовавшее госпитализации, ассоциировано с возрастом старше 55 лет и наличием коморбидного фона. Присоединение бактериальной микрофлоры в среднем отмечалось на второй неделе заболевания, с преобладанием в этиологической структуре грамотрицательных микроорганизмов, что необходимо учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии. Высокий показатель летальности (26,2 %) в исследуемой группе подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода и тщательного мониторинга пациентов внебольничной пневмонией, сочетанной с новой коронавирусной инфекцией.

4.2. Внебольничная пневмония в сочетании с туберкулезом легких

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение было госпитализировано 2048 пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, из них 84,8 % (1736/2048) имели внебольничную пневмонию, 11,7 % (240/2048) – сочетанные инфекции при внебольничной пневмонии (из которых 10,8 %, 26/240 – случаи сочетания ВП/ТБ и 9,2 %, 22/240 – случаи сочетания ВП/ТБ/НКИ), 3,5 % (72/2048) – туберкулез легких (рисунок 13).

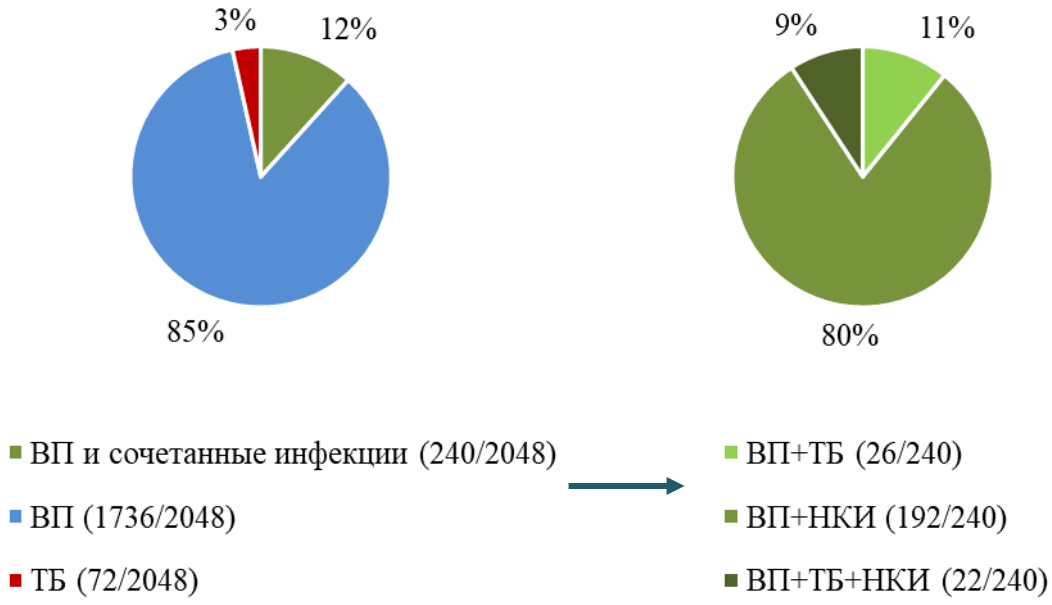


Рисунок 13 – Распределение пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию, и структура сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии

В данном разделе приводится сравнительный анализ групп пациентов, у которых по результатам обследования был диагностирован туберкулез легких –

в составе сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии и как самостоятельное заболевание:

- 26 пациентов с ВП в сочетании с ТБ (в соответствии с дизайном исследования, **группа 1.3**),
- 22 пациента с ВП с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 и выявлением микобактерий туберкулеза (**группа 1.4**),
- 72 пациента с туберкулезом как самостоятельным заболеванием (**группа 2**).

По возрасту и полу отличий между подгруппами не выявлено (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика пациентов, имеющих туберкулез, по полу и возрасту

Показатель	Группа 1.3 (n = 26)	Группа 1.4 (n = 22)	Группа 2 (n = 72)	p
Средний возраст, лет	45,7	44,5	44,6	0,941
Мужчины, %	65,4	59,1	62,5	0,893

Большинство симптомов при поступлении встречались с одинаковой частотой во всех трех группах (таблица 9). Такие симптомы, как кашель, слабость и лихорадка, были ведущими в клинической картине независимо от этиологии. При этом наблюдается тенденция к более частой одышке в группах с сочетанной инфекцией (61,5 % и 68,2 %), чем в группе с ТБ (45,8 %, p=0,073).

Кровохарканье отмечалось только в группе с ТБ (5,6 %), но различие не было статистически значимым.

Специфические симптомы НКИ, такие как потеря обоняния и катаральные явления, встречались редко и не имели статистической значимости.

Таблица 9 – Сравнение жалоб и симптомов у пациентов, имеющих туберкулез, при поступлении

Симптом	Группа 1.3 (n = 26)	Группа 1.4 (n = 22)	Группа 2 (n = 72)	p*
Лихорадка	19 (73,1 %)	15 (68,2 %)	45 (62,5 %)	0,556
Кашель	25 (96,2 %)	21 (95,5 %)	66 (91,7 %)	0,638
Слабость	23 (88,5 %)	18 (81,8 %)	60 (83,3 %)	0,754
Боль в грудной клетке	6 (23,1 %)	5 (22,7 %)	14 (19,4 %)	0,902
Катаральные явления	2 (7,7 %)	1 (4,5 %)	3 (4,2 %)	0,749
Снижение массы тела	13 (50,0 %)	10 (45,5 %)	40 (55,6 %)	0,668
Одышка	16 (61,5 %)	15 (68,2 %)	33 (45,8 %)	0,073
Сухой кашель	8 (30,8 %)	7 (31,8 %)	16 (22,2 %)	0,516
Влажный кашель	17 (65,4 %)	14 (63,6 %)	42 (58,3 %)	0,761

Потеря обоняния	1 (3,8 %)	2 (9,1 %)	3 (4,2 %)	0,615
Боли в мышцах	7 (26,9 %)	4 (18,2 %)	19 (26,4 %)	0,698
Общая слабость	23 (88,5 %)	19 (86,4 %)	61 (84,7 %)	0,878
Насморк	2 (7,7 %)	1 (4,5 %)	3 (4,2 %)	0,749
Ощущение заложенности в груди	4 (15,4 %)	4 (18,2 %)	11 (15,3 %)	0,949
Кровохарканье	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (5,6 %)	0,201

**Здесь и далее при сравнении трех и более групп применен критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением по Данну для значений $p<0,05$.*

Во всех трех группах отмечался высокий одинаковый уровень сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми заболеваниями были ВИЧ-инфекция, анемия и вирусные гепатиты. Большинство пациентов во всех группах уже имели туберкулез в анамнезе. Все пациенты изначально принадлежали к сходной группе риска с отягощенным преморбидным фоном. Социально значимые факторы риска не имели значимых отличий (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение сопутствующих заболеваний и анамнеза у пациентов, имеющих туберкулез

Показатель	Группа 1.3 (n = 26)	Группа 1.4 (n = 22)	Группа 2 (n = 72)	p
Туберкулез в анамнезе	21 (80,8 %)	17 (77,3 %)	56 (77,8 %)	0,934
Анемия	14 (53,8 %)	11 (50,0 %)	40 (55,6 %)	0,892
Сахарный диабет	2 (7,7 %)	1 (4,5 %)	4 (5,6 %)	0,874
ВИЧ-инфекция	17 (65,4 %)	13 (59,1 %)	45 (62,5 %)	0,894
ХОБЛ	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	2 (2,8 %)	0,663
Бронхиальная астма	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	0,746
Дефицит массы тела	2 (7,7 %)	1 (4,5 %)	6 (8,3 %)	0,837
Гипотиреоз	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	0,527
Вирусные гепатиты	9 (34,6 %)	8 (36,4 %)	28 (38,9 %)	0,922
Заболевания почек	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	0,527
Язвенная болезнь	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	2 (2,8 %)	0,663
Онкологические заболевания	1 (3,8 %)	1 (4,5 %)	2 (2,8 %)	0,925
Психические заболевания	2 (7,7 %)	2 (9,1 %)	8 (11,1 %)	0,891
ПИН	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	0,746
Злоупотребление алкоголем	3 (11,5 %)	1 (4,5 %)	8 (11,1 %)	0,628
Пребывал в МЛС	2 (7,7 %)	0 (0,0 %)	5 (6,9 %)	0,407
Курение	17 (65,4 %)	12 (54,5 %)	43 (59,7 %)	0,721

Среди лабораторных данных наблюдается статистически значимая тенденция к снижению уровня лимфоцитов по мере усложнения ко-инфекции. Самый низкий показатель был в группе ТБ+ВП+НКИ, таблица 10, рисунок 14.

Таблица 11 – Сравнение показателей общего и биохимического анализа крови у пациентов, имеющих туберкулез, при поступлении

Показатель	Группа 1.3 (n = 26) Me (Q1-Q3)	Группа 1.4 (n = 22)	Группа 2 (n = 72)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	8,5 (6,6;11,7)	7,9 (6,1;12,9)	7,8 (6,2;10,1)	0,657
Гемоглобин, г/л	116,0 (100,0;132,0)	111,0 (93,0;132,0)	115,0 (99,0;132,0)	0,653
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	232,0 (167,0;330,0)	234,0 (174,0;312,0)	211,0 (158,0;312,0)	0,579
СОЭ, мм/ч	56,0 (18,0;80,0)	73,0 (29,0;120,0)	64,0 (29,0;95,0)	0,485
Лимфоциты, %	11,4 (8,0;10,5)	8,4 (7,2;12,6)	16,0 (10,0;25,0)	**0,039** $p_{1,4\text{-}2} = 0,042$
Нейтрофилы, %	72,0 (61,0;79,0)	75,0 (66,0;81,0)	67,0 (49,0;79,0)	0,102
Моноциты, %	6,0 (4,0;9,0)	6,0 (4,0;8,0)	7,0 (4,0;11,0)	0,311
Общий белок, г/л	69,0 (63,0;75,0)	69,0 (63,0;75,0)	69,0 (63,0;76,0)	0,972
АЛТ, Ед/л	22,0 (15,0;41,0)	25,0 (16,0;49,0)	23,0 (15,0;46,0)	0,853
АСТ, Ед/л	29,0 (22,0;47,0)	33,0 (24,0;57,0)	31,0 (22,0;53,0)	0,694

Креатинин, мкмоль/л	75,0 (64,0;89,0)	75,0 (63,0;89,0)	74,0 (62,0;89,0)	0,983
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	56,0 (18,0–80,0)	73,0 (29,0;120,0)	64,0 (29,0;97,0)	0,493
D-димер, мкг/мл	1,0 (0,5;2,1)	2,1 (0,8;4,8)	0,9 (0,4;2,6)	**0,041** $p_{1,4\text{-}2} = 0,048$

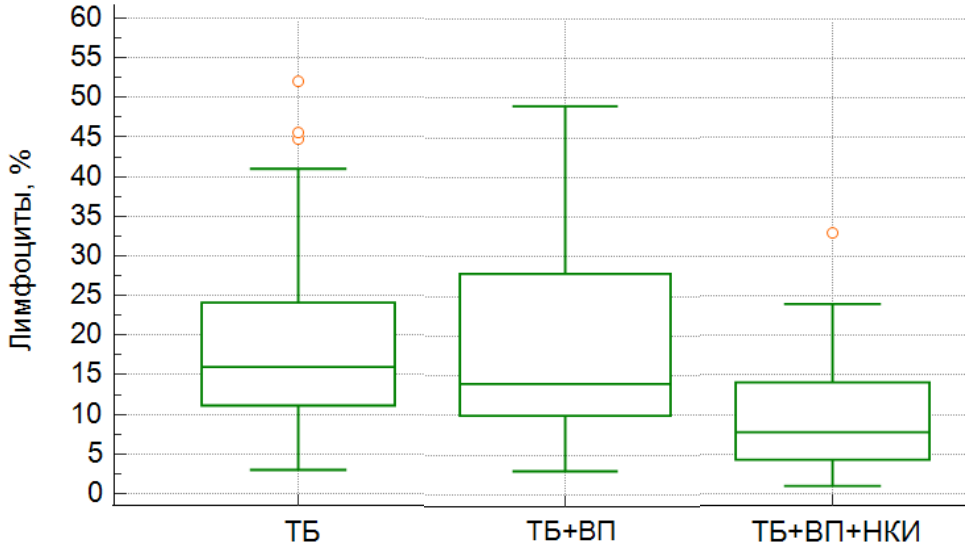


Рисунок 14 – Диаграммы сравнения уровня лимфоцитов у пациентов с туберкулезом и сочетанной инфекцией

Уровень D-димера был статистически значимо выше в группе с ВП/ТБ/НКИ (2,1 мкг/мл), что отражает высокий риск тромботических осложнений, характерный для коронавирусной инфекции, таблица 17, рисунок 15.

Такие показатели, как лейкоциты, СОЭ и СРБ, были повышены во всех группах, но не показали значимых различий, что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе при всех вариантах заболевания.

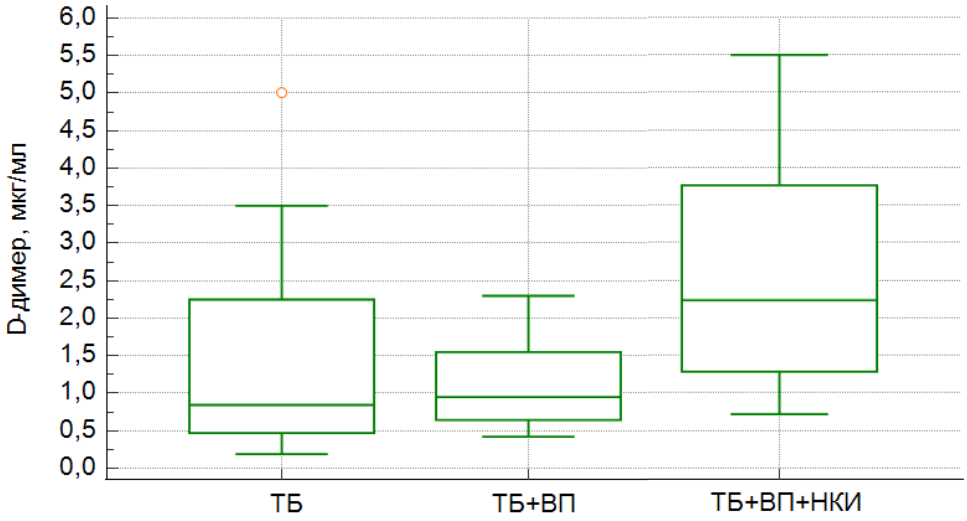


Рисунок 15 – Диаграммы сравнения уровня D-димера у пациентов с туберкулезом и сочетанной инфекцией

Результаты микробиологического исследования мокроты подтвердили этиологию внебольничной пневмонией (ВП) и обоснованность диагноза при поступлении. У 100 % пациентов в этих подгруппах был выявлен бактериальный возбудитель, при этом основным патогеном (89,6 %) выступил *Streptococcus pneumoniae* (таблица 12).

Таблица 12 – Неспецифическая микрофлора в группах с сочетанной инфекцией

Возбудитель	Группа 1.3 (n = 26)	Группа 1.4 (n = 22)	Всего с ВП (n = 48)
Streptococcus pneumoniae	22 (84,6 %)	21 (95,5 %)	43 (89,6 %)
Haemophilus influenzae	2 (7,7 %)	2 (9,1 %)	4 (8,3 %)
Klebsiella pneumoniae	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,1 %)

Сатурация, измеренная пульсоксиметром при поступлении, статистически значимо отличалась между группами: при ТБ 97% (96,0;98,0), при ВП/ТБ 96% (93,0;97,0), при ВП/ТБ/НКИ 95% (92,0;97,0), p = 0,006.

Необходимость в лечении в условиях отделения реанимации была у 27,8 % (20/72) при ТБ, у 42,3 % (11/26) в группе ВП/ТБ, у 63,6 % (14/22) в группе ВП/ТБ/НКИ, p = 0,004.

По данным КТ органов грудной клетки, двустороннее и полисегментарное поражение отмечались статистически значимо чаще в группах с сочетанной инфекцией, особенно при сочетании бактериальной, вирусной и микобактериальной инфекцией (77,3 %). Полости распада и плевральный выпот встречались в группах с одинаковой частотой (таблица 13).

Таблица 13 – Особенности КТ ОГК у пациентов, имеющих туберкулез

Наименование	Группа 1.3 (n = 26)	Группа 1.4 (n = 22)	Группа 2 (n = 72)	p
Двустороннее поражение на КТ	57,7 % (15/26)	77,3 % (17/22)	43,1 % (31/72)	**0,006** $p_{1,4\text{-}2}$ = 0,004
Полисегментарная пневмония	61,5 % (16/26)	77,3 % (17/22)	41,7 % (30/72)	**0,002** $p_{1,4\text{-}2}$ = 0,007
Полости распада	34,6 % (9/26)	31,8 % (7/22)	44,4 % (32/72)	0,459
Плевральный выпот	23,1 % (6/26)	27,3 % (6/22)	25,0 % (18/72)	0,946

Во всех трех группах преобладал инфильтративный и диссеминированный туберкулез (рисунок 16).

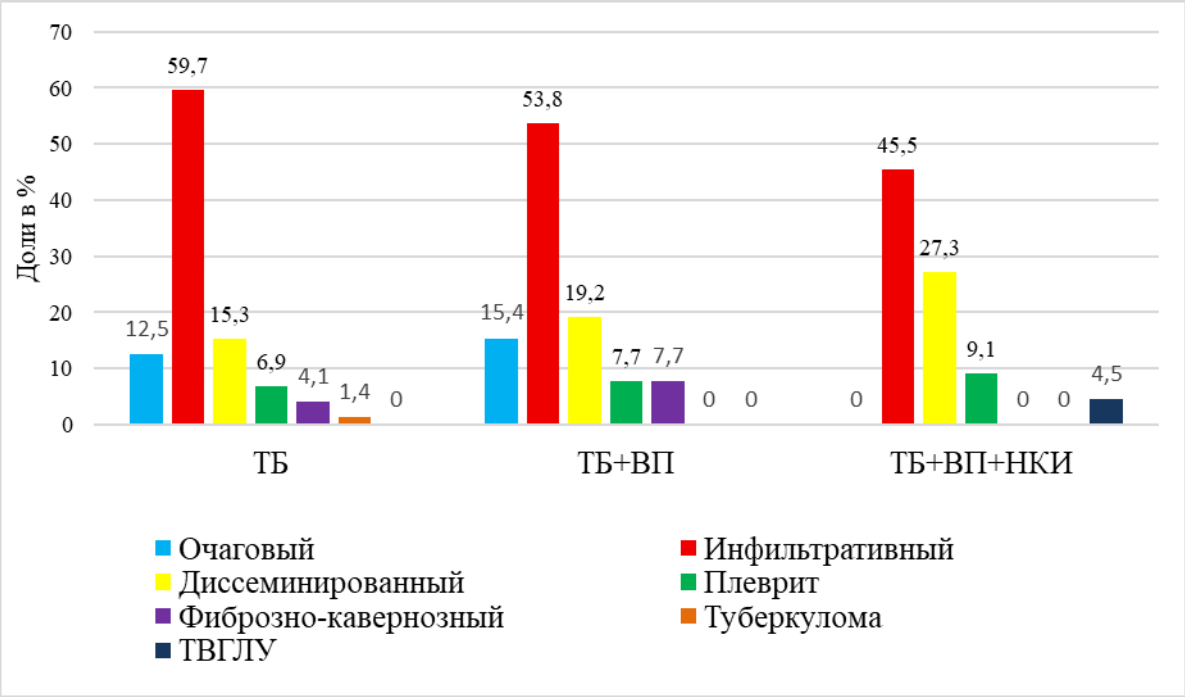


Рисунок 16 – Распределение по клиническим формам туберкулеза

Таким образом, развитие внебольничной пневмонии и НКИ в сочетании с туберкулезом утяжеляет состояние пациента, что проявляется в более обширном поражении легких по данным КТ, более высокому уровню D-димера в сыворотке крови, более выраженной дыхательной недостаточности и значительном увеличении потребности в реанимационной помощи. При этом классические туберкулезные изменения встречаются одинаково часто, маскируясь под неспецифический процесс.

Инфильтративный туберкулез оставался основной диагностируемой формой во всех группах, наличие сочетанной инфекции при туберкулезе позволяет предположить, что НКИ влияет на клиническое проявление туберкулеза, маскируя его типичные черты.

Среди 2048 пациентов, госпитализированных в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение с подозрением на внебольничную пневмонию, ВИЧ-инфекция выявлена в 14,6 % случаев (299/2048).

На рисунке 17 представлено распределение пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию, в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции.

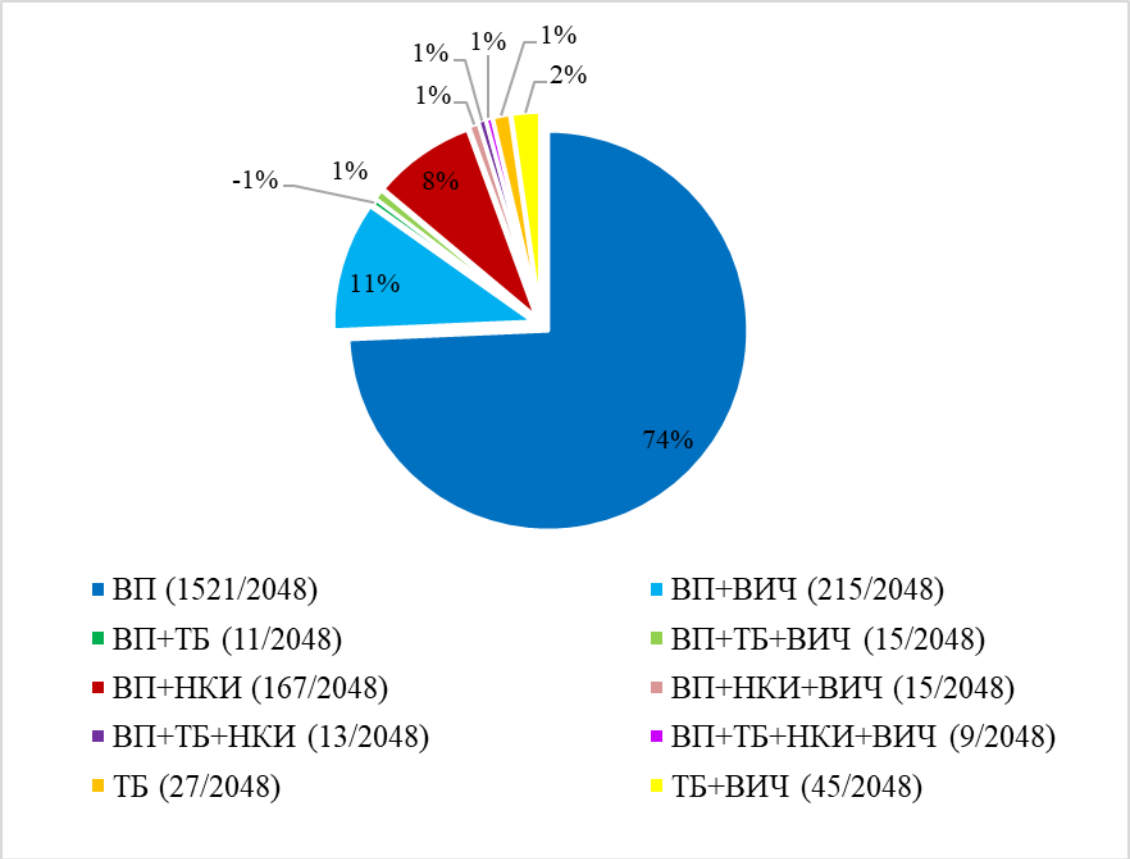


Рисунок 17 – Распределение пациентов, поступивших с подозрением на внебольничную пневмонию в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции

На рисунке 18 представлена частота встречаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией относительно групп пациентов с ВП, сочетанными инфекциями и

туберкулезом. Наибольшая частота встречаемости ВИЧ-инфекции выявлена среди пациентов, имеющих туберкулез – как в составе сочетанных инфекций, так и в качестве самостоятельного заболевания (p <0,001). По жалобам (таблица 14) и рентгенологической картине (таблица 15) на момент поступления статистически значимых отличий выявлено не было.

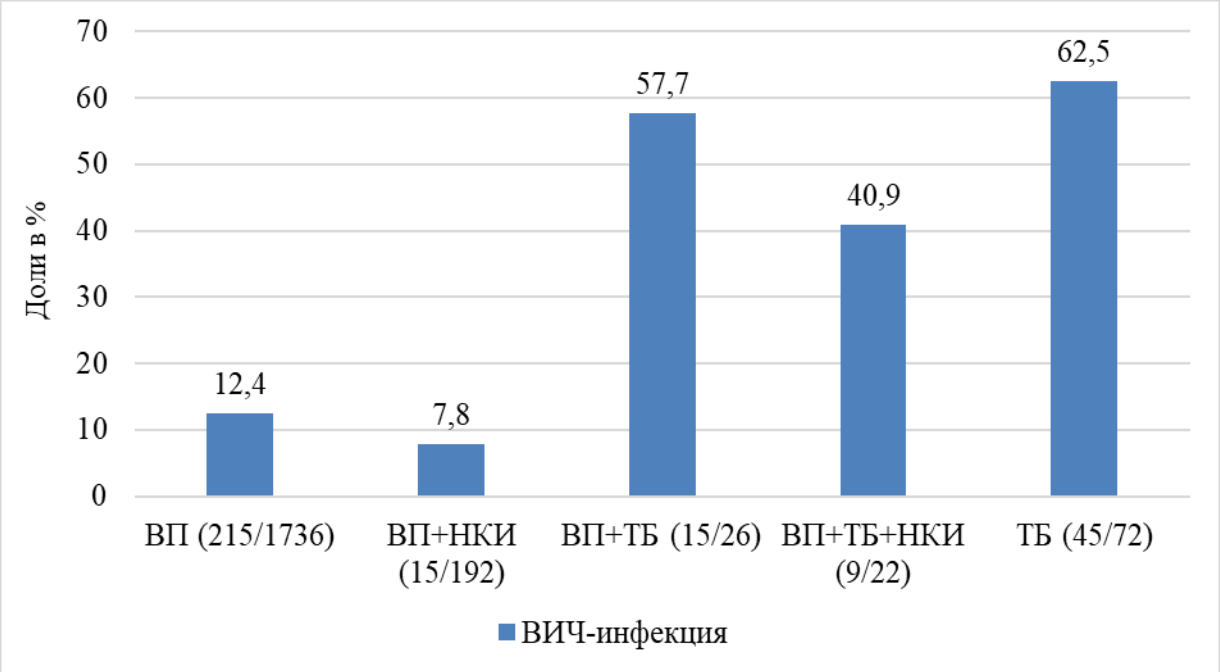


Рисунок 18 – Частота встречаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией в группах пациентов с ВП, сочетанными инфекциями и туберкулезом (p<0,001)

Таблица 14 – Жалобы пациентов при сочетанном течении ВП и ТБ в зависимости от наличия сопутствующих НКИ и ВИЧ-инфекции на момент госпитализации

Жалобы	ВП+ТБ+ НКИ+ ВИЧ, n = 9	ВП+ТБ+НКИ, n = 13	ВП+ТБ+ВИЧ, n = 15	ВП+ТБ, n = 11	p

Общая слабость	77,8 % (7)	84,6 % (11)	66,7 % (10)	81,8 % (9)	0,711
Кашель с мокротой	55,6 % (5)	38,5 % (5)	73,3 % (11)	72,7 % (8)	0,191
Одышка	66,7 % (6)	53,8 % (7)	60,0 % (9)	63,6 % (7)	0,953
Лихорадка	66,7 % (6)	30,8 % (4)	80,0 % (12)	54,5 % (6)	0,049
Миалгия	44,4 % (4)	15,4 % (2)	20,0 % (3)	27,3 % (3)	0,449

Таблица 15 – Данные лучевой диагностики (КТ ОГК) при сочетанном течении ВП и ТБ в зависимости от наличия сопутствующих НКИ и ВИЧ-инфекции

Признак	ВП+ТБ+ НКИ+ВИЧ, n = 9	ВП+ТБ+ НКИ, n = 13	ВП+ТБ+ ВИЧ, n = 15	ВП+ТБ, n = 11	p
Двусторонее поражение	88,9 % (8)	61,5 % (8)	86,7 % (13)	72,7 % (8)	0,325
Полисегментарная пневмония	66,7 % (6)	53,8 % (7)	80,0 % (12)	81,8 % (9)	0,340
Полости распада	44,4 % (4)	30,8 % (4)	46,7 % (7)	45,5 % (5)	0,850

Плевральный выпот	33,3 % (3)	23,1 % (3)	33,3 % (5)	36,4 % (4)	0,930

Сочетание ВП+ТБ+НКИ+ВИЧ было у 9 пациентов, средний возраст 50,7 (10,8) лет (медиана 54 года). Преобладают женщины (77,8 %, 7/9). Социальный портрет характеризуется наличием отягчающих факторов: треть пациентов (33,3 %, 3/9) безработные, 22,2 % (2/9) злоупотребляют алкоголем. Один пациент-мужчина является потребителем иньекционных наркотиков (ПИН).

Туберкулез в анамнезе ранее был у всех пациентов. Среди сопутствующих заболеваний: анемия (44,4 %, 4/9), дефицит массы тела (55,6 %, 5/9) и сахарный диабет (33,3 %, 3/9). АРВТ получают только 22,2 % (2/9) пациентов.

Большинство пациентов (55,6 %, 5/9) поступали в стационар по СМП, остальные по направлению из поликлиники. Среди жалоб при поступлении лихорадка наблюдалась у 66,7 % (6/9) с медианой температуры 38,5 ºС, респираторные симптомы (кашель, одышка) – у 77,8 % (7/9), а общая слабость – у 77,8 % (7/9) пациентов.

Лабораторные данные выявили выраженную анемию (медиана гемоглобина 96,0 (92,3; 102,3) г/л), а также резкое повышение маркеров воспаления (СОЭ – 77,0 (54,2; 79,2) мм/ч, СРБ – 73,6 (67,4; 78,9) мг/л) и коагулопатии (Д-димер – 5,05 (4,9; 5,9) мкг/мл). На этом фоне отмечалась значительная гипоксемия (медиана сатурации 95 (91; 95,5) %).

МБТ выявлены в течение первых трех дней госпитализации методом люминесцентной микроскопии у 33,3 % (3/9) пациентов в мокроте/лаважной жидкости, все они были переведены в ПТД. У 44,4 % (4/9) пациентов при отсутствии положительной динамики в лечении МБТ были выявлены при повторном исследовании БАЛЖ. Два пациента (22,2 %; 2/9) оставлены по

тяжести состояния на лечении в ОРИТ; положительный результат на МБТ у них был получен при повторном исследовании БАЛЖ через две недели лечения.

Продолжительность госпитализации была максимальной среди всех подгрупп, составив в среднем 12,3 (9,8) дней (медиана 10 дней). Перевод в ПТД до 3-х дней в 33,3 % (3/9) случаев, в интервале от 3 до 14 дней в 44,4 % (4/9) случаев, 14 и более дней в 22,2 % (2/9) случаев, что обусловлено общим тяжелым состоянием пациентов, а также сложностями преаналитического этапа диагностики.

Данные инструментальной диагностики. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки у большинства пациентов (88,9 %, 8/9) визуализировалось двустороннее полисегментарное поражение лёгких. У половины пациентов (44,4 %, 4/9) выявлены полости распада, у трети (33,3 %, 3/9) плевральный выпот.

Несмотря на видимые различия в частоте двустороннего поражения, статистически значимых различий в характере и распространенности изменений по КТ с другими подгруппами не выявлено ($p > 0,05$).

Описанная подгруппа пациентов характеризуется сложным полиморбидным фоном с преобладанием социально значимых инфекций (ВИЧ, ТБ) в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Ключевыми особенностями являются: женский пол, зрелый возраст, низкая приверженность АРВТ, выраженный иммунодефицит, преобладание тяжелых двусторонних поражений легких с наличием полостей распада, а также высокий процент летальности: зафиксировано 4 летальных исхода (2 случая в ПТД и 2 случая в пульмонологическом отделении – не переведены по тяжести состояния), что составило 44,4 % от численности подгруппы.

С сочетанием ВП+ТБ+НКИ было 13 пациентов, все женщины со средним возрастом 44,2 (13,8) лет. Анализ социального статуса выявил, что 2

пациентки (15,4 %) безработные, еще 2 (15,4 %) злоупотребляют алкоголем. Туберкулез в анамнезе ранее был у всех пациентов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями является анемия (38,5 %, 5/13) и дефицит массы тела (30,8 %, 4/13); вирусные гепатиты у 23,1 % (3/13) пациентов каждый. Сахарный диабет, ХОБЛ и бронхиальная астма в данной подгруппе не встречались.

Пациенты поступали в стационар в 7 случаях по СМП (53,8 %), 6 (46,2 %) направлены из поликлиник. На момент поступления преобладали общие симптомы: общая слабость (84,6 %), кашель (69,2 %) и одышка (53,8 %). При этом лихорадка отмечалась лишь у 30,8 % пациентов. Сатурация кислорода (SaO_2) была значительно выше, чем в первой подгруппе, с медианой 98 %.

Лабораторно выявлены признаки воспаления: медиана СОЭ 56 (49,3; 71,2) мм/ч, С-реактивного белка 38,4 (28,8; 42,3) мг/л. Медиана гемоглобина в пределах референсных величин (119 (114,3; 128,3) г/л).

МБТ выявлены в течение первых трех дней госпитализации методом люминесцентной микроскопии у 38,5 % (5/13) пациентов в мокроте/лаважной жидкости, все они были переведены в ПТД. У 53,8 % (7/13) пациентов при отсутствии положительной динамики в лечении МБТ были выявлены при повторном исследовании БАЛЖ, пациенты переведены в ПТД. Один пациент (7,7 %; 1/13) оставлен по тяжести состояния на лечении в ОРИТ; положительный результат на МБТ был получен при повторном исследовании БАЛЖ, после стабилизации состояния пациент переведен в ПТД.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, у 61,5 % (8/13) пациентов выявлено двустороннее поражение легких, у 53,8 % (7/13) полисегментарная пневмония. Полости распада у 30,8 % (4/13) пациентов. Плевральный выпот у 23,1 % (3/13).

Средняя длительность госпитализации составила 8,5 ± 3,1 дней (медиана 9 дней). Летальный исход зафиксирован в 1 случае (7,7 %; 1/13) – после перевода в ПТД.

С сочетанием ВП+ТБ+ВИЧ было 15 пациентов с выраженным преобладанием мужчин (66,7 %, 10/15). Средний возраст пациентов составил 42,9 (12,5) лет. Анализ социального статуса: 40,0 % (6/15) пациентов безработных, 20,0 % (3/15) являются ПИН, 13,3 % (2/15) злоупотребляют алкоголем, и 13,3 % (2/15) пребывали в местах лишения свободы.

Получали антиретровирусную терапию 26,7 % (4/15) пациентов. Туберкулез в анамнезе был отмечен у 73,3 % (11/15) пациентов. Среди сопутствующих заболеваний: анемия (60,0 %, 9/15), дефицит массы тела (53,3 %, 8/15), вирусные гепатиты у 33,3 % (5/15) пациентов.

Большинство пациентов (73,3 %, 11/15) были госпитализированы по СМП, остальные по направлению из поликлиники. При поступлении у 80,0 % (12/15) лихорадка (медиана температуры 39 ºС), у 73,3 % (11/15) кашель с мокротой, у 66,7 % (10/15) общая слабость и у 60,0 % (9/15) одышка.

Лабораторные данные выявили резкое повышение СОЭ (94 (83,4; 98,2) мм/ч) и С-реактивного белка (159,4 (92,9; 170) мг/л), а также значительное снижение уровня гемоглобина (99,7 (91,5; 104,6) г/л) и относительного количества лимфоцитов (10,8 (9,1; 11,4) %).

МБТ выявлены в течение первых трех дней госпитализации методом люминесцентной микроскопии у 40 % (6/15) пациентов в мокроте/лаважной жидкости, все они были переведены в ПТД. У 46,7 % (7/15) пациентов при отсутствии положительной динамики в лечении МБТ были выявлены при повторном исследовании БАЛЖ, пациенты переведены в ПТД. Два пациента (13,3 %; 2/15) по тяжести состояния не переведены в ПТД и оставлены на лечении в ОРИТ (положительный результат на МБТ был получен при повторном исследовании БАЛЖ).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, двустороннее поражение легких у 86,7 % (13/15), полисегментарная пневмония у 80,0 % (12/15) и полости распада у 46,7 % (7/15) пациентов. Плевральный выпот у 33,3 % (5/15).

Средняя длительность стационарного лечения составила 11,9 (7,6) дней (медиана 10 дней). Летальный исход в 13,3 % (2/15) случаев – у пациентов, не переведенных в ПТД по тяжести состояния и проходивших лечение в ОРИТ пульмонологического отделения.

С сочетанием ВП+ТБ было 11 пациентов: Принципиальным отличием данной группы является отсутствие как ВИЧ-инфекции, так и новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В подгруппе преобладают мужчины (81,8 %, 9/11). Средний возраст 46,3 (9,4) лет. Анализ социального статуса: 27,3 % (3/11) пациентов безработные, 18,2 % (2/11) злоупотребляют алкоголем, и по 9,1 % (1/11) имеют указание на злоупотребление психоактивными веществами и пребывание в местах лишения свободы в анамнезе.

ВИЧ-инфекция была исключена у всех пациентов. Туберкулез в анамнезе был отмечен у 81,8 % (9/11) пациентов. Структура сопутствующей патологии была существенно менее отягощенной по сравнению с другими подгруппами: анемия у 27,3 % (3/11), дефицит массы тела у 18,2 % (2/11), а сахарный диабет и вирусные гепатиты у 9,1 % (1/11) пациентов каждый.

Большинство пациентов (72,7 %, 8/11) были госпитализированы по СМП, остальные по направлению из поликлиники. Клиническая картина при поступлении: преобладала общая слабость (81,8 %, 9/11), кашель с мокротой (72,7 %, 8/11) и одышка (63,6 %, 7/11). Лихорадка (медиана температуры 38,3 ºС) отмечалась у 54,5 % (6/11) пациентов.

Лабораторные данные подтверждали активный инфекционно-воспалительный процесс: значительное повышение СОЭ (81 (67,9; 92,5) мм/ч) и

С-реактивного белка (77,1 (67,9; 91,6) мг/л). При этом уровень гемоглобина (121 (104,8; 121) г/л) был выше, а относительное количество лимфоцитов (14,0 (12,7; 14,9) %) находилось в пределах референтных величин.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, двустороннее поражение легких у отмечалось у 72,7 % (8/11), полисегментарная пневмония у 81,8 % (9/11) и полости распада у 45,5 % (5/11) пациентов. Плевральный выпот выявлен у 36,4 % (4/11).

МБТ выявлены в течение первых трех дней госпитализации методом люминесцентной микроскопии у 54,5 % (6/11) пациентов в мокроте/лаважной жидкости, все они были переведены в ПТД. У 45,5 % (5/11) пациентов при отсутствии положительной динамики в лечении МБТ были выявлены при повторных исследованиях БАЛЖ, пациенты также переведены в ПТД на 4–15 сутки. Летальных случаев зафиксировано не было.

Анализ четвертой подгруппы демонстрирует, что сочетанная инфекция внебольничной пневмонии и туберкулеза (ВП+ТБ), протекающая в отсутствие дополнительных отягчающих факторов в виде ВИЧ-инфекции или COVID-19, характеризуется наилучшим прогнозом среди всех исследованных групп.

Заключение

1. При анализе случаев сочетанного течения ВП и ТБ в зависимости от наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции и НКИ выявлено, что анемия и лимфопения наиболее выражены в подгруппах с ВИЧ (1 и 3). Наиболее выраженное воспаление (наиболее высокий СРБ) – в подгруппе 3 (ВИЧ+ТБ). Нарушение коагуляции (Д-димер) в подгруппе 1 и 3 (с ВИЧ).

2. Наличие ВИЧ-инфекции является фактором риска неблагоприятного течения, что проявляется более высокой летальностью в группах с ВИЧ по сравнению с группами без ВИЧ. Присоединение НКИ к сочетанной инфекции

ВИЧ/ТБ является отягчающим обстоятельством, увеличивающим риск летального исхода.

3. Наблюдалась статистически значимая градация летальности (p = 0,018). Наихудший прогноз был в группе ВП+ТБ+НКИ+ВИЧ (44,4 %). Летальность в группе ВП+ТБ+ВИЧ составила 13,3 %, в группе ВП+ТБ+НКИ 7,7 %, тогда как в группе ВП+ТБ летальных исходов зарегистрировано не было (0 %).

Клинические особенности сочетанных инфекций при ВП

Анализ структуры и клинических особенностей сочетанных инфекций при внебольничной пневмонии показал, что наиболее тяжелым сочетанием является сочетание ВП и ТБ на фоне ВИЧ-инфекции и НКИ.

В качестве примера представляется клинический случай сочетания указанных инфекций у пациентки К., 54 лет, с поздней стадией ВИЧ-инфекции (4Б) без приема антиретровирусной терапии, у которой на фоне туберкулеза легких развилась тяжелая внебольничная двусторонняя деструктивная пневмония, ассоциированная с метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Klebsiella pneumoniae*, а также положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2.

Пациентка К., 54 лет, с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (4Б стадия, фаза прогрессирования, без приема АРВТ), была доставлена в стационар экстренно 18.08.2022 с жалобами на фебрильную лихорадку (до 38,6 ºС), выраженную слабость, одышку смешанного характера, продуктивный кашель. ПЦР на SARS-CoV-2 в приемном отделении положительный. КУМ методом бактериоскопии в приемном отделении не обнаружены.

Анамнез заболевания. Указанные жалобы беспокоили более 3 недель, ранее (29.07.22) уже вызывала бригаду СМП по причине лихорадки, была госпитализирована в пульмонологическое отделение с внебольничной двусторонней пневмонией (ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный).

Самостоятельно покинула отделение и была выписана за нарушение режима 12.08.22, затем по причине ухудшения самочувствия повторно вызвала СМП 18.08.22.

Анамнез жизни. Проживает в городе в квартире с сожителем, у которого также диагностирована ВИЧ-инфекция. Работает уборщицей на рынке. Профилактические медицинские осмотры не проходит. ВИЧ-инфекция диагностирована 4 года назад во время госпитализации по поводу внебольничной пневмонии, при выписке получена рекомендация обратиться к инфекционисту, пациентка не обращалась. Туберкулез в анамнезе отрицает. Контакты с больными туберкулезом отрицает. ПИН отрицает, курит по ½ пачке сигарет в сутки, периодически злоупотребляет алкоголем.

Госпитализирована в инфекционное отделение с предварительным диагнозом НКИ, вирус идентифицирован. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. ДН 1. ВИЧ-инфекция, 4Б стадия, фаза прогрессирования, без приема АРВТ.

Этапы диагностики:

1. **Микробиологическая диагностика (29.07.2022).** При первой госпитализации было проведено бактериологическое исследование мокроты, которое выявило два значимых патогена:

- Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 10^5 КОЕ/мл.
- Klebsiella pneumoniae – 10^4 КОЕ/мл.

2. **Лучевая диагностика.**

- **КТ от 29.07.2022**: двусторонняя полисегментарная пневмония.
- **КТ от 12.08.2022:** отрицательная динамика по сравнению с данными от 29.07.2022. Выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с формированием полостей деструкции. Также визуализировался малый гидроперикард и лимфоаденопатия средостения.

- **КТ от 18.08.2022 (при повторном поступлении):** разнонаправленная, преимущественно отрицательная динамика. Зафиксировано увеличение размеров полостей деструкции (до 8х6 мм справа) и появление новых очагов. Присоединился правосторонний гидроторакс.

3. **Диагностика туберкулеза и установление окончательного диагноза.** При микроскопии мокроты трехкратно КУМ не обнаружены. АТР отрицательный. Получен положительный результат МГМ (выявлена ДНК МБТ), который в дальнейшем подтвержден посевом (**BACTEC** MGIT) в условиях ПТД. Таким образом, был сформирован диагноз:

Основной: ВИЧ-инфекция, 4Б стадия, без АРВТ. Диссеминированный туберкулез легких. Внебольничная двусторонняя деструктивная бактериальная пневмония (MRSA, *Klebsiella pneumoniae*), средней степени тяжести.

Осложнения: Правосторонний гидроторакс. ДН I ст. Гидроперикард. Анемия средней тяжести.

Сопутствующий: Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован.

Лечение и исход. На фоне проводимого лечения к 30.08.2022 достигнуто улучшение состояния: нормализовалась температура, регрессировали симптомы интоксикации, ПЦР-тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным. Пациентка была переведена для продолжения специфического лечения в противотуберкулезный диспансер.

Представленный клинический случай демонстрирует каскадный характер развития сочетанной инфекции у иммунокомпрометированного пациента. Изначально выявленная полимикробная ассоциация (MRSA и *Klebsiella pneumoniae*) обусловила агрессивное течение пневмонии с быстрым формированием деструкции легочной ткани. Присоединение COVID-19 носило сопутствующий характер и не определяло основной рентгенологический паттерн. Заключительным этапом лечения стал перевод в ПТД для лечения туберкулеза легких.

4.3. Выявление туберкулеза в пульмонологическом отделении и факторы, затрудняющие его диагностику

В период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023) в пульмонологическое отделение было госпитализировано 2048 пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, среди которых суммарно у 120 пациентов был диагностирован туберкулез (5,9 %). Случаи выявления туберкулеза как самостоятельного заболевания составили 3,5 % (72/2048), сочетания внебольничной пневмонии и туберкулеза – 1,3 % (26/2048), сочетания внебольничной пневмонии, туберкулеза и новой коронавирусной инфекции – 1,1 % (22/2048).

В соответствии с дизайном исследования, для выявления факторов, затрудняющих диагностику туберкулеза в пульмонологическом отделении, проанализированы все случаи верифицированного туберкулеза (n = 120) как самостоятельного заболевания (**группа 2**, n = 72), так и в составе сочетанных инфекций (**группа 1.3**, n = 26 и **группа 1.4**, n = 22). При изучении роли предшествующего анамнеза по туберкулезу данные 120 случаев перераспределены в **подгруппу 2.1**–94 пациента с туберкулезом в анамнезе и **подгруппу 2.2** – 26 пациентов без туберкулеза в анамнезе.

Роль предшествующего анамнеза по туберкулезу

При поступлении с подозрением на внебольничную пневмонию пациенты часто скрывают анамнез как по ВИЧ-инфекции, так и по туберкулезу. Первоначально устанавливается внебольничная пневмония, а верификация диагноза туберкулез в короткие сроки затруднительна и по-прежнему остается актуальной.

Для определения особенностей диагностики туберкулеза и роли анамнеза по туберкулезу у пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение с предварительным диагнозом, внебольничная пневмония, проведен

сравнительный анализ группы 2.1 (94 пациента с туберкулезом в анамнезе) и группы 2.2 (26 пациентов, не болевших туберкулезом).

Группы сопоставимы по полу и возрасту. По возрасту отличий между группами не выявлено; в обеих группах женщины составили около трети: (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от анамнеза по туберкулезу

Показатель	Группа 2.1 (с ТБ в анамнезе, n = 94)	Группа 2.2 (без ТБ в анамнезе, n = 26)	p
Мужчины	70,2 % (66/94)	65,4 % (17/26)	0,87
Женщины	29,8 % (28/94)	34,6 % (9/26)	
Возраст, годы	42 (40; 44)	43 (40; 47)	0,9
Возрастные группы			
25–34 лет	17,0 % (16/94)	15,4 % (4/26)	
35–44 лет	40,4 % (38/94)	34,6 % (9/26)	
45–54 лет	26,6 % (25/94)	23,1 % (6/26)	
55–64 лет	12,8 % (12/94)	15,4 % (4/26)	
65 лет и более	3,2 % (3/94)	11,5 % (3/26)	

Показания к лечению в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были у 37,5 % пациентов (n = 45/120), имеющих 4 балла по шкале CURB-65 (в группе 2.1 у 38,3 % (n = 36/94), в группе 2.2 у 34,6 % (n = 9/26), p = 0,24); остальные пациенты имели 2–3 балла.

Жалобы пациентов при поступлении соответствовали диагнозу внебольничной пневмонии. Среди жалоб статистически значимое отличие было

по наличию одышки в группе 2.1: 46,8 % (n = 44/94) против 73,1 %, (n = 19/26) в группе 2.2, p = 0,018 (таблица 17).

Таблица 17 – Жалобы пациентов в зависимости от анамнеза по туберкулезу

Жалоба	Группа 2.1 (с туберкулезом в анамнезе, n = 94)	Группа 2.2 (без туберкулеза в анамнезе, n = 26)	p
Общая слабость	83,0 % (78/94)	84,6 % (22/26)	0,842
Лихорадка	63,8 % (60/94)	69,2 % (18/26)	0,607
Кашель с мокротой	56,4 % (53/94)	50,0 % (13/26)	0,556
Одышка	**46,8 % (44/94)**	**73,1 % (19/26)**	**0,018**
Сухой кашель	24,5 % (23/94)	26,9 % (7/26)	0,792
Миалгия	24,5 % (23/94)	26,9 % (7/26)	0,792
Заложенность в грудной клетке	16,0 % (15/94)	15,4 % (4/26)	0,941
Кровохарканье	3,2 % (3/94)	3,8 % (1/26)	0,869
Потеря обоняния	5,3 % (5/94)	3,8 % (1/26)	0,745
Катаральные явления	3,2 % (3/94)	3,8 % (1/26)	0,869

При сравнении у пациентов с туберкулезом в анамнезе чаще был дефицит массы тела (22,3 % против 0, p = 0,017), вирусные гепатиты (43,6 % против 30,8 %, p = 0,049), злоупотребление алкоголем (15,9 % против 0, p = 0,041), курение (40,4 % (против 30,8 %, p = 0,075, психические заболевания (12,8 % против 0, p = 0,045), ХОБЛ (4,3% против 15,4%, p=0,048). Все случаи ХОБЛ в обеих

группах диагностированы среди курящих пациентов, индекс курильщика у которых превышает 10 пачка/лет.

ВИЧ-инфекция выявлена в группе 2.1 у 55,3 % (52/94) против 76,9 % (20/26) в группе 2.2, p = 0,038. SARS-CoV-2 чаще выявлялся в группе 2.1 (22,3 %, 21/94), чем в группе 2.2 (3,9 %, 1/26), p = 0,044.

По другим сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, анемия, др.) и данным анамнеза (ПИН, отсутствие постоянного места жительства и др.) статистически значимых отличий не выявлено (рисунок 19).

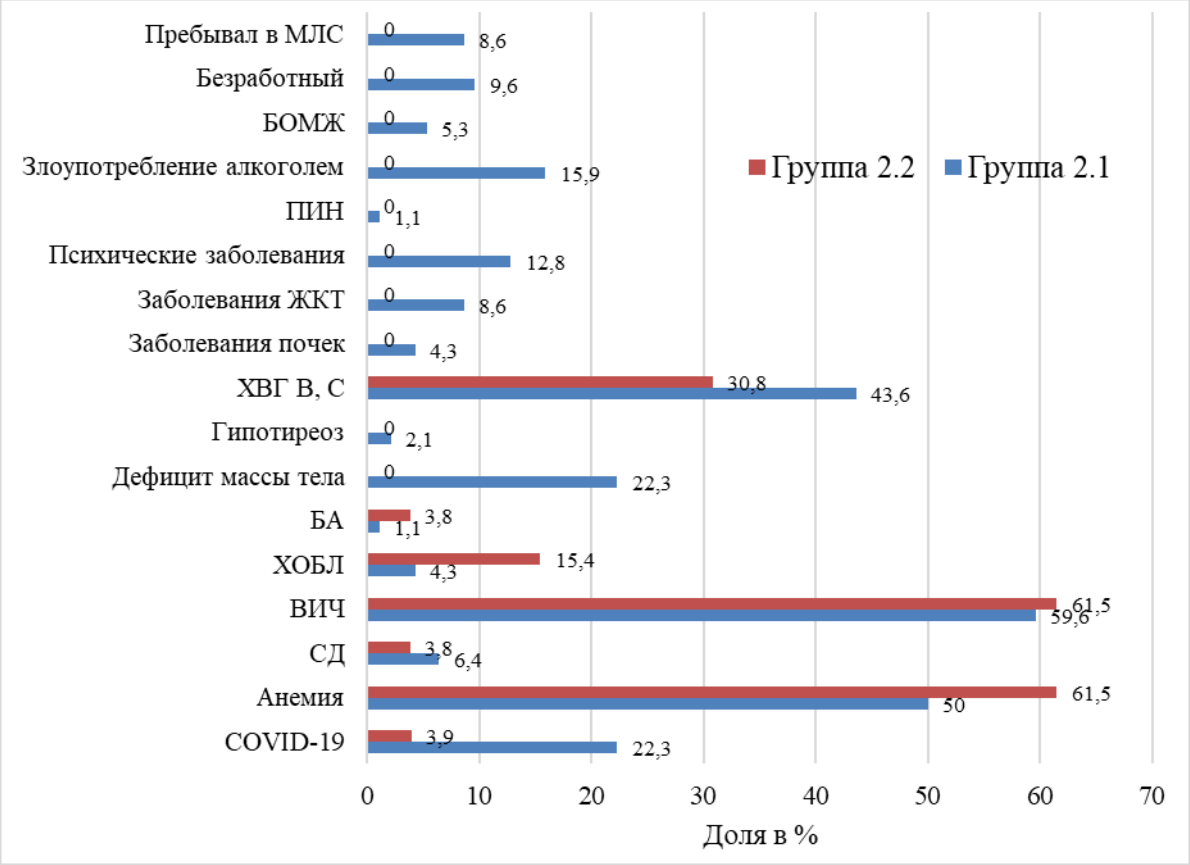


Рисунок 19 – Анамнез жизни и сопутствующие заболевания у пациентов в зависимости от анамнеза по туберкулезу

По данным КТ (компьютерной томографии) поражение легких в большинстве случаев имело полисегментарный характер с выявлением

паттерна «матового стекла» независимо от наличия туберкулеза в анамнезе (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение результатов КТ пациентов в зависимости от анамнеза по туберкулезу

Наименование КТ-признака	Группа 2.1 (с ТБ в анамнезе, n = 94)	Группа 2.2 (без ТБ в анамнезе, n = 26)	p
Полисегментарное поражение	54,3 % (51/94)	53,8 % (14/26)	0,964
Паттерн «матового стекла»	54,3 % (51/94)	53,8 % (14/26)	0,964
Полости распада	43,6 % (41/94)	42,3 % (11/26)	0,906
Плевральный выпот	24,5 % (23/94)	30,8 % (8/26)	0,511

Среди лабораторных данных выявлены отличия только по уровню общего билирубина: статистически значимо выше в группе пациентов, ранее перенесших туберкулез: 8,8 (7,1; 10,8) против 5,4 (4,2; 8,1), p = 0,005 (рисунок 20).

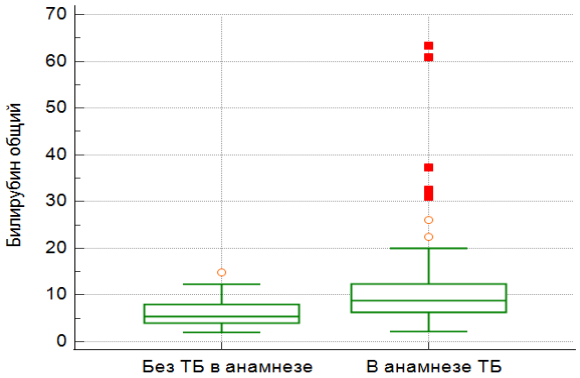


Рисунок 20 – Диаграмма сравнения по уровню общего билирубина (мкмоль/л) у пациентов в зависимости от анамнеза по туберкулезу, p = 0,005

При проведении сравнительного анализа, выявлено: НКИ диагностирована чаще в группе 2.1 (22,3 %, 21/94 против 3,9 %, 1/26, (p = 0,034), неспецифическая микрофлора в группе 2.1 в 45,7 % (43/94) случаев и в 19,2 % (5/26) в группе 2.2, p = 0,058, МБТ чаще в группе 2.2: 75 % (12/16) против 28,1 % (9/32) в группе 2.1, p = 0,002.

В группе 2.1 при микроскопии по Граму: бактериальная микрофлора выявлена в 45,7 % (43/94) случаев, выделены: *Streptococcus pneumoniae* (n = 38), *Haemophilus influenzae* (n = 4), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1). МБТ выявлены в группе 2.1 в течение первых трех дней госпитализации методом люминесцентной микроскопии у 14 пациентов в мокроте и у 9 в БАЛЖ всего 24,4 %; 23/94, все они были переведены в ПТД (противотуберкулезный диспансер), у остальных (71/94), при отсутствии положительной динамики в лечении, МБТ были выявлены при повторном исследовании БАЛЖ.

В группе 2.2 неспецифическая микрофлора выявлена в 15,38 % (*Streptococcus pneumoniae* (n = 4/26)). МБТ выявлены в группе 2.2 методом микроскопии у 22 пациентов (84,6 %; 22/26), все переведены в профильный ПТД. Четыре пациента оставлены по тяжести состояния на лечении в ОРИТ, положительный результат на МБТ получен при повторном исследовании БАЛЖ через две недели лечения. Всем 26 пациентам установлен диагноз туберкулез, впервые выявленный, из них 4 с сочетанием пневмонии, один с НКИ (новой коронавирусной инфекцией).

На рисунке 21 представлена схема распределения пациентов, поступивших с предварительным диагнозом, внебольничная пневмония, с учетом предшествующего анамнеза по туберкулезу среди пациентов, у которых в настоящую госпитализацию диагностирован туберкулез.

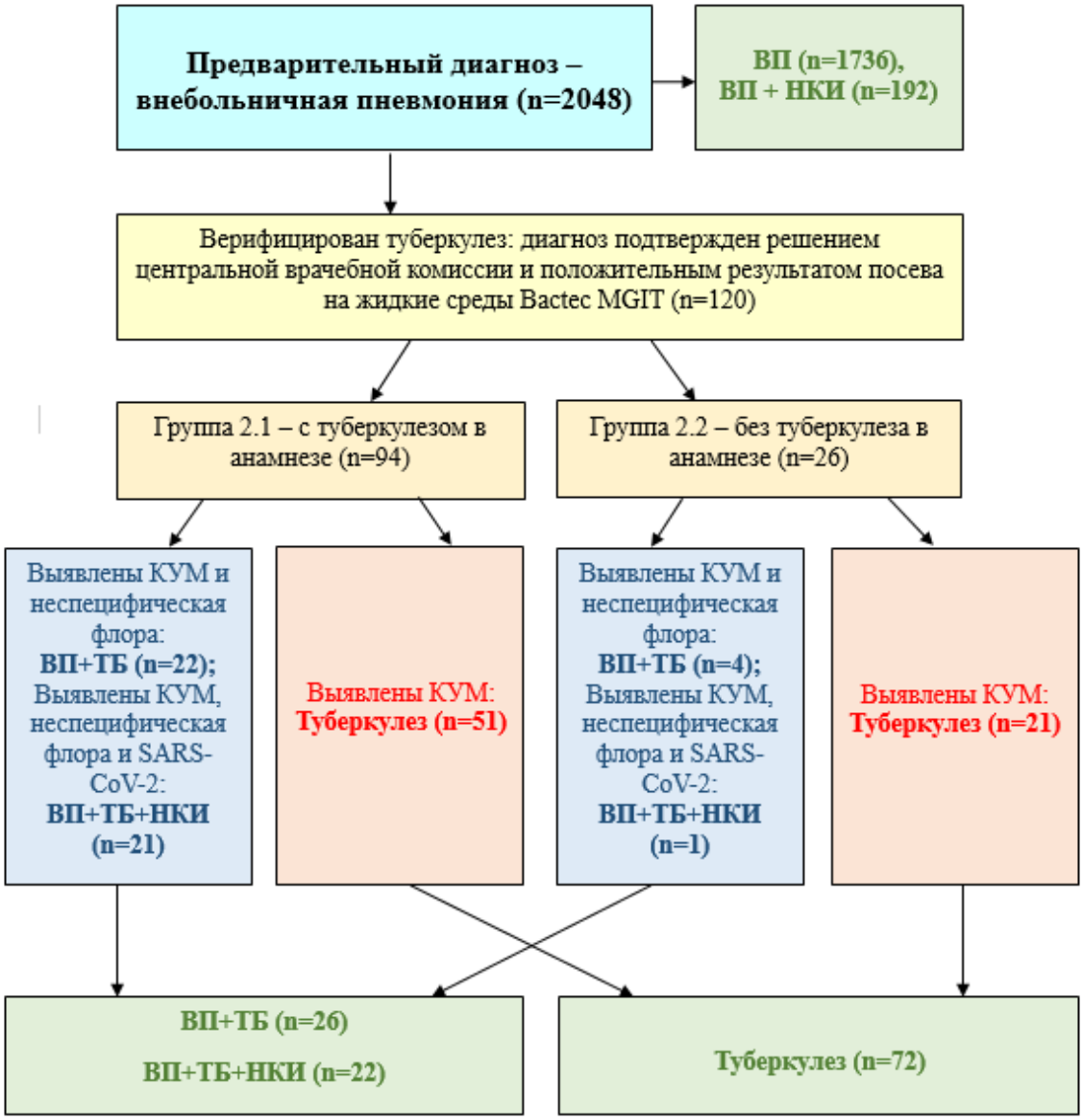


Рисунок 21 – Распределение пациентов, поступивших с предварительным диагнозом внебольничная пневмония, с учетом предшествующего анамнеза по туберкулезу среди случаев вновь диагностированного туберкулеза

Койко-дни, проведенные в пульмонологическом отделении до постановки диагноза туберкулез, статистически значимо не отличаются: 10 (9; 11) в группе 2.1 и 8 (7; 9) в группе 2.2, p = 0,38. Среди всех случаев верифицированного туберкулеза срок госпитализации в пульмонологическом отделении до постановки диагноза туберкулез и последующего перевода в противотуберкулезную службу составил до 3-х дней в 3,3 % случаев (4/120), в

интервале от 3 до 14 дней в 71,7 % случаев (86/120), 14 и более дней в 25 % случаев (30/120).

Факторы, затрудняющие диагностику туберкулеза

Для анализа случаев поздней постановки диагноза «туберкулез» применен метод логистической регрессии с принудительным включением и пошаговым исключением менее значимых предикторов.

Зависимая переменная в регрессии – факт постановки диагноза туберкулез в сроки 14 и более койко-дней.

В результате пошагового исключения получена модель, в которой представлены наиболее значимые шесть факторов, препятствующих быстрой постановке диагноза туберкулез в пульмонологическом отделении: сопутствующая коронавирусная инфекция; сопутствующая ВИЧ-инфекция; тяжелое клиническое течение; полисегментарный характер поражения легких (без преобладания только верхнедолевого поражения); отсутствие полостей распада; отсутствие мокроты.

Для полученной модели p = 0,012; процент правильно классифицируемых случаев 76,67 %; площадь под ROC-кривой 0,724 (таблица 19, рисунок 22).

Таблица 19 – Регрессионная модель возможных факторов, препятствующих быстрой постановке диагноза туберкулез в пульмонологическом отделении

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	52,341
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	37,206
Хи-квадрат	15,135
Уровень значимости	**p=0,012**

Кокс & Снелл R2		0,287		
Нэйджелкерк R2		0,415		
Переменная	Станд. Ошибка	Вальд	Коэфф.B	P
Сопутствующая коронавирусная инфекция	0,443	6,714	1,317	0,010
Сопутствующая ВИЧ-инфекция	0,427	6,023	1,048	0,014
Тяжелое клиническое течение	0,398	4,589	0,853	0,032
Полисегментарный характер поражения легких	0,376	4,102	0,762	0,043
Отсутствие полостей распада	0,365	3,698	0,702	0,054
Отсутствие мокроты	0,354	3,302	0,643	0,069
Постоянная	1,187	14,063	-4,148	<0,001
Площадь под кривой ROC (AUC)		0,724		
Среднеквадратическая ошибка		0,048		
Интервал доверия 95%		от 0,680 до 0,768		

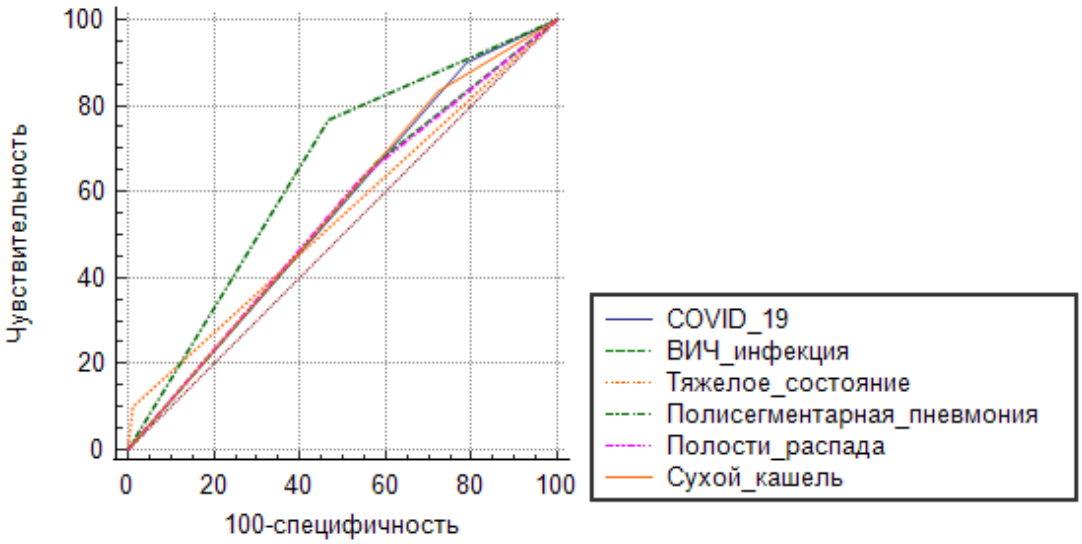


Рисунок 22 – ROC-кривые значимых факторов, препятствующих быстрой постановке диагноза «туберкулез» в пульмонологическом отделении

Таким образом, факторами, осложняющими диагностику туберкулеза в пульмонологическом отделении в период спада заболеваемости НКИ, стали: коронавирусная инфекция; ВИЧ-инфекция; тяжелое клиническое течение при поступлении; полисегментарный характер поражения легких при отсутствии полостей распада и мокроты. Среди случаев верифицированного туберкулеза значительно чаще встречаются пациенты, имеющие туберкулез в анамнезе (78,3 %). ВИЧ-инфекция выявлена у 55,3 % пациентов с туберкулезом в анамнезе и у 76,9 % пациентов с впервые диагностированным туберкулезом ($p = 0,038$). У лиц с туберкулезом в анамнезе в мокроте/БАЛЖ чаще выявлялась неспецифическая флора (45,7 % против 19,2 %, $p = 0,058$) и SARS-CoV-2 (22,3 % против 3,9 %, $p = 0,034$).

4.4. Математическая модель дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ у пациентов с внебольничной пневмонией с отрицательным результатом ПЦР-теста на SARS-COV-2

Опыт пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, показал, что для пациента с респираторными симптомами и поражением легких первым заболеванием в ряду дифференциальной диагностики была именно новая коронавирусная инфекция.

В рамках диссертационного исследования проанализирована проблема дифференциальной диагностики туберкулеза легких в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции.

Для построения модели дифференциальной диагностики из 72 случаев туберкулеза отобран 21 случай (в соответствии с дизайном исследования – **группа 2.3**) впервые выявленного туберкулеза у пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2.

Группа 4 – группа сравнения: 37 пациентов, пролеченных с диагнозом новая коронавирусная инфекция, у которых не было диагностировано других заболеваний легких.

В процессе дальнейшего обследования в стационаре диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждали выявлением специфических иммуноглобулинов класса М в крови.

В группе 2.3 (*туберкулез*) преобладают мужчины (66,6 %, 14/21), в группе 4 (*НКИ*) мужчин меньше (41 %, 16/37), $p = 0,16$. По возрасту пациенты в группе 2.3 моложе, чем в группе 4: 43 (28; 87) против 58 (27; 86) лет, $p < 0,001$.

По эпидемиологическому анамнезу контакта с больными коронавирусной инфекцией и туберкулезом статистически значимых отличий не выявлено. По

жалобам и сопутствующим заболеваниям на момент госпитализации пациенты сопоставимы (рисунок 23, 24). Отличие выявлено по двум признакам: кашель с мокротой чаще при туберкулезе (52,4 %, n = 11/21 против 23,1 %, n = 9/37, p = 0,04), потеря обоняния только при НКИ (15,4 %, n = 6/37 против 0/21, p = 0,031). Лихорадка выше на момент поступления среди пациентов с туберкулезом: 39 (36,9; 40) против 37,1 (36,0; 38,5), p < 0,001.

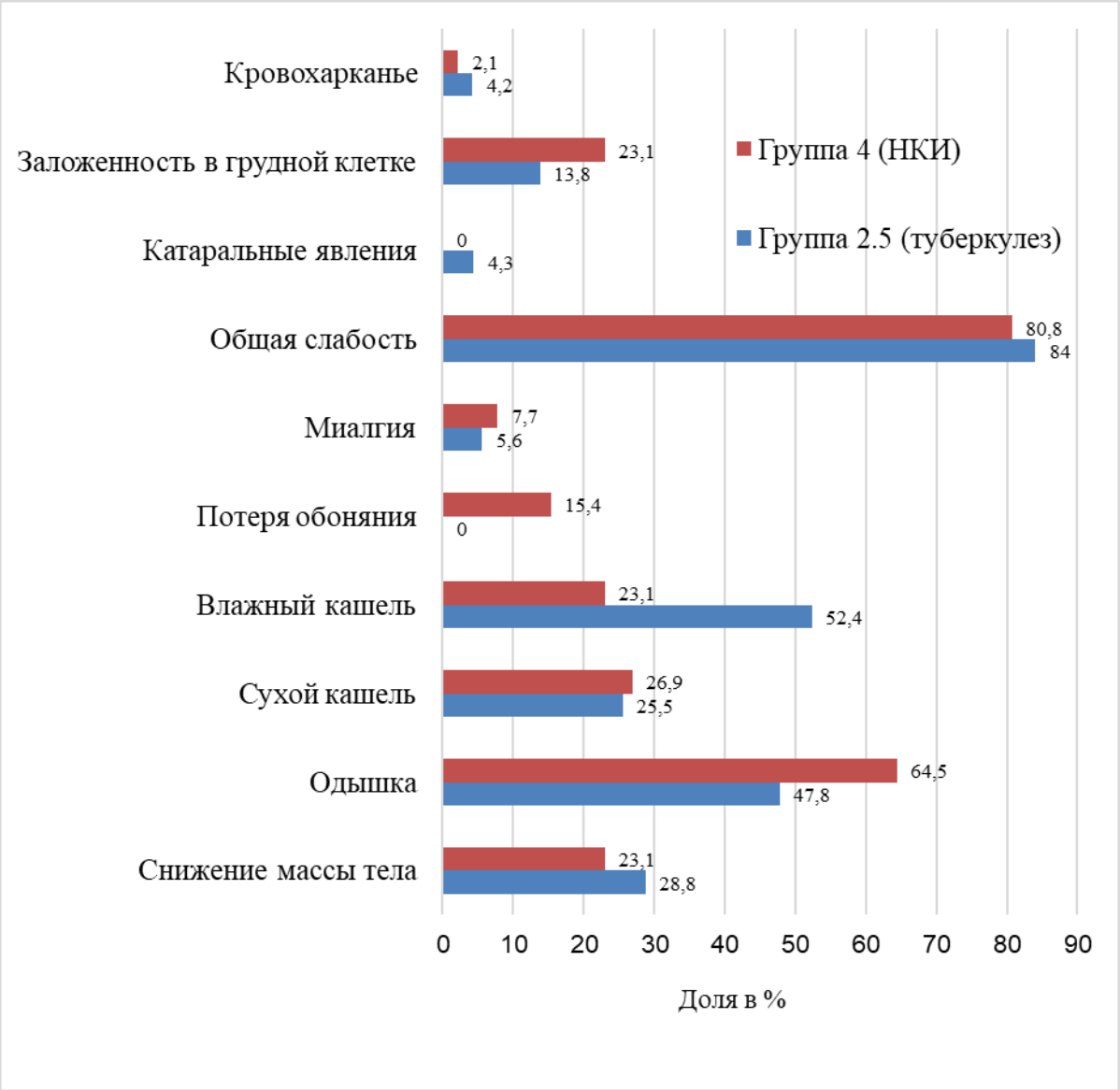


Рисунок 23 – Жалобы пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

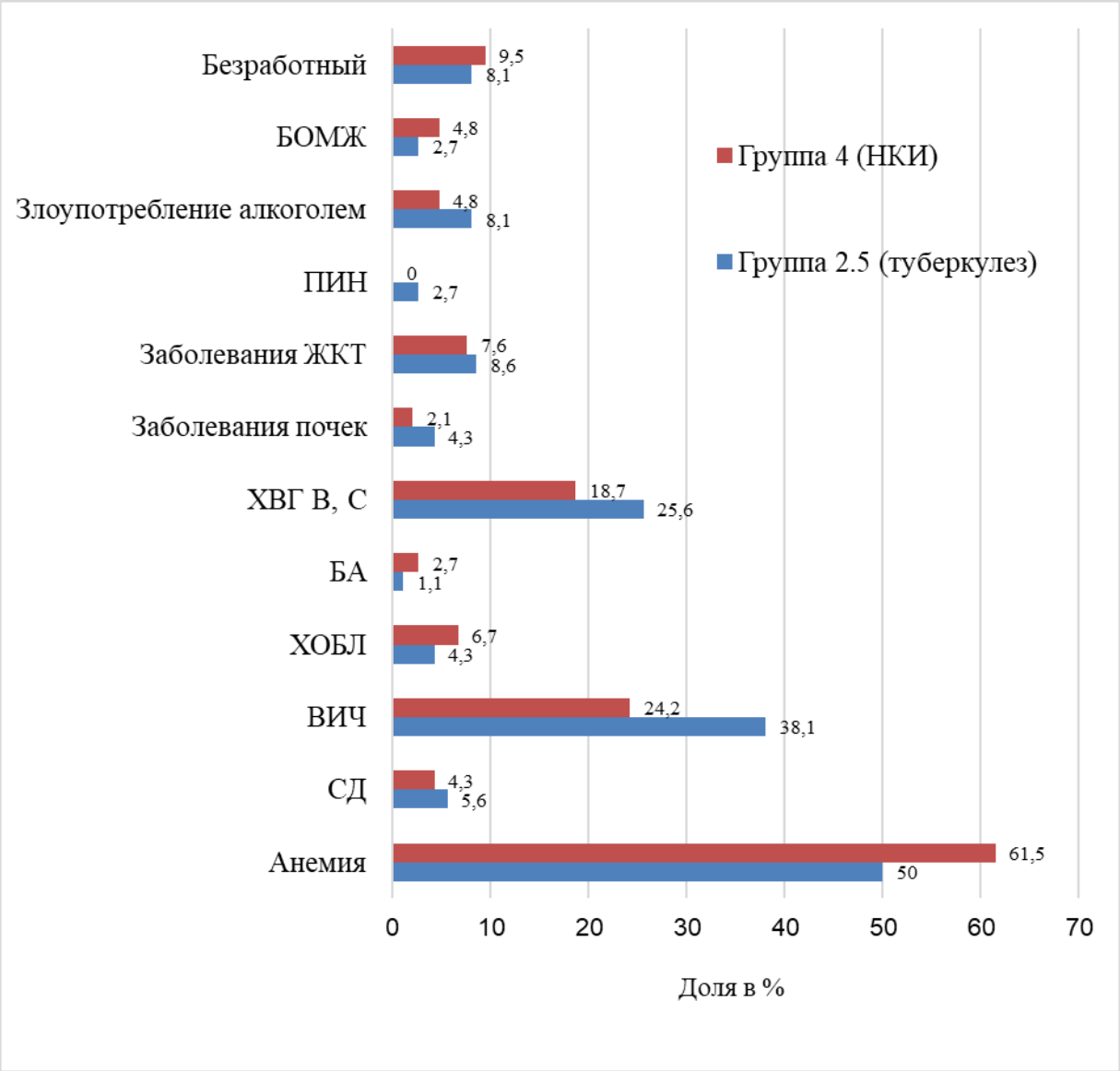


Рисунок 24 – Данные анамнеза пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

Микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену трехкратно проводилась всем пациентам из обеих групп. Результат положительный в 28,6 % (6/21) случаев в группе 2.3, данные пациенты переведены в ПТД. У остальных 15 пациентов из группы 2.3 по причине отсутствия положительной динамики при эмпирической

терапии НКИ был заподозрен туберкулез, подтвержденный в дальнейшем положительным результатом посева на жидкие среды (Bactec MGIT) и заключением центральной врачебной комиссии противотуберкулезной службы.

Срок госпитализации в группе 2.3 составил 10,1(3,1) койко-дней, перевод в ПТД до 3-х дней в 4,8 % случаев (1/21), в интервале от 3 до 14 дней в 71,4 % случаев (15/21), 14 и более дней в 23,8 % случаев (5/21), что обусловлено общим тяжелым состоянием пациентов, а также сложностями преаналитического этапа диагностики.

В группе 4 средний срок госпитализации составил 13,8 (4,2) койко-дней, p = 0,067. Летальный исход в 4,8 % (1/21) случаев в 1 группе и в 29,7 % (11/37) случаев в 2.3 группе, p = 0,04.

Среди лабораторных данных отличия выявлены по уровням общего билирубина, общего белка, С-реактивного белки, фибриногена, СОЭ, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (таблица 20).

Таблица 20 – Лабораторные показатели пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

Показатель	Группа 2.3 (туберкулез)	Группа 4 (НКИ)	p
АЛАТ, Ед/л	28 (14,5; 37,8)	36,4 (29,3; 48,5)	0,122
АСАТ, Ед/л	33,2 (24,4; 48,5)	33,0 (27,4; 43)	0,961
Билирубин, мкмоль/л	7,7 (4,3; 9,9)	12,4 (11,4; 13,4)	**0,009**
Гемоглобин, г/л	105 (11; 128)	141 (125; 145)	**0,004**

Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,2; 6,6)	6,4 (5,9; 6,7)	0,288
Креатинин, мкмоль/л	66 (56; 75)	73 (63,3; 80,9)	0,145
Лейкоциты, $*10^9$/л	7,6 (6,5; 11,9)	6,3 (5,3; 7,4)	**0,016**
Общий белок, г/л	70 (63,5; 75,7)	62,1 (60; 67,8)	**0,019**
СОЭ, мм/ч	73 (60; 89,8)	26 (21; 34,8)	**0,001**
СРБ, мг/л	98,2 (43,9; 157,4)	33,6 (18,4; 79,1)	**0,027**
Тромбоциты, $*10^9$/л	287 (219; 389)	180 (161; 218)	**0,003**
Фибриноген, г/л	1,1 (1,0; 3,4)	4,6 (4,2; 4,7)	**0,001**
Эритроциты, $*10^{12}$/л	3,8 (3,5; 4,4)	4,5 (4,2; 4,7)	**0,002**

Таким образом, статистически значимыми отличиями между изучаемыми группами являются следующие показатели: общий билирубин, общий белок, С-реактивный белок, фибриноген, СОЭ, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, возраст, наличие мокроты, потеря обоняния. Применен метод логистической регрессии с принудительным включением и пошаговым исключением менее значимых предикторов. Зависимая переменная в регрессии – туберкулез легких, изначально принятый за НКИ.

В результате пошагового исключения получена модель, в которой представлены наиболее значимые шесть показателей, которые могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ у пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на НКИ: гемоглобин, фибриноген, лейкоциты, СОЭ, СРБ, отсутствие мокроты (рисунок 25).

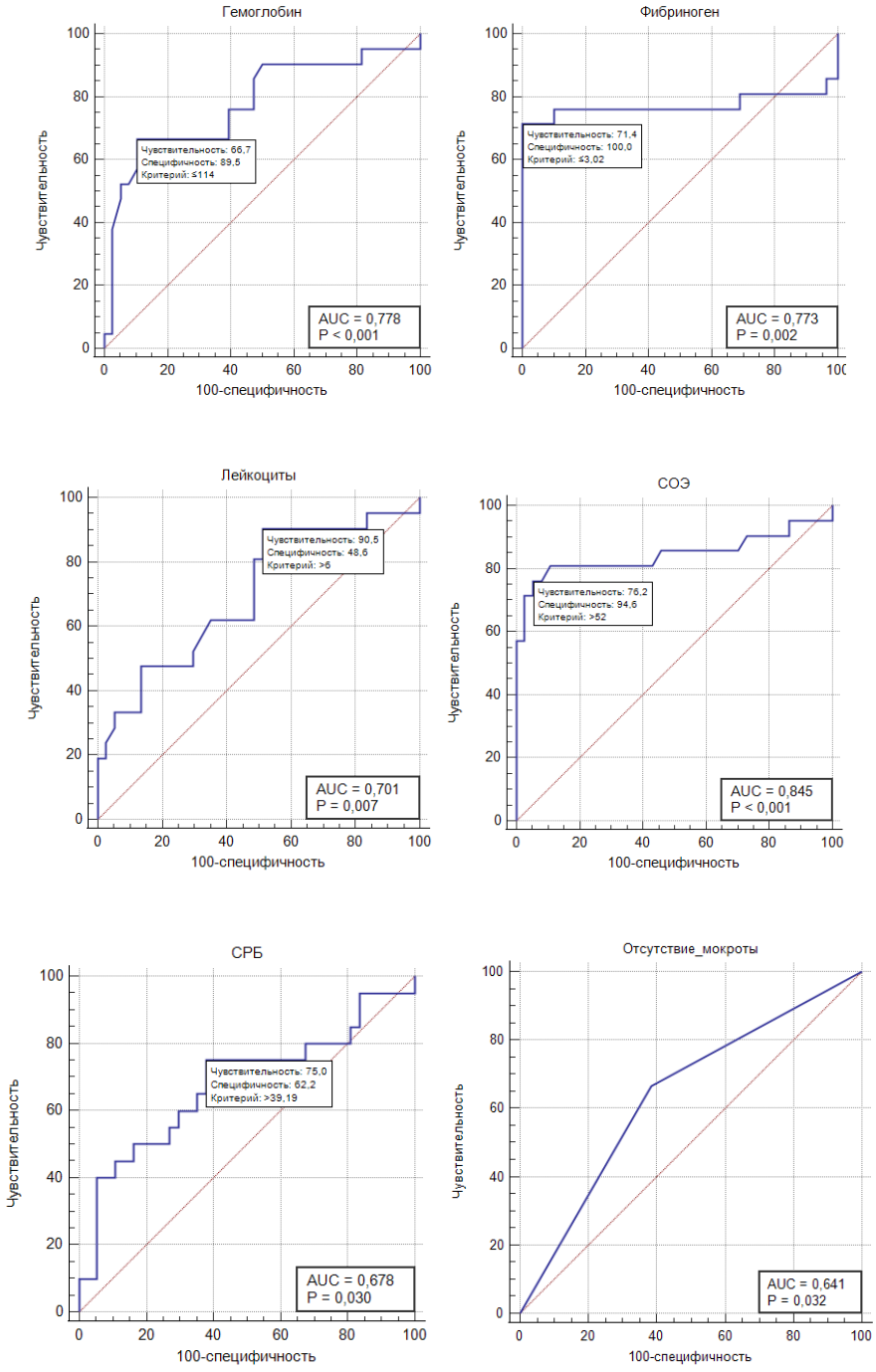


Рисунок 25 – ROC-кривые значимых показателей для дифференциальной диагностики туберкулеза у пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

В полученной модели p < 0,001, суммарная площадь под ROC-кривой 0,976, соответствует высокой информативности модели; процент правильно классифицированных случаев 93,6 % (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристики модели дифференциальной диагностики туберкулеза и НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Вальд	p
Отсутствие мокроты	2,79646	1,65677	2,8490	0,0314
Гемоглобин	-0,094783	0,049432	3,6765	0,045
Фибриноген	-1,08584	0,43932	6,1091	0,0134
Лейкоциты	0,26111	0,27051	0,9318	0,0344
СОЭ	0,045217	0,028177	2,5752	0,0186
СРБ	0,0031332	0,011333	0,07644	0,0422
Постоянная	10,51283	7,40677	2,0146	0,0458
Классификационная таблица				
Фактическая группа	Предсказательная группа		Процент правильных	
	0	1		
Y=0	25	2	92,59 %	
Y=1	1	19	95,00 %	
Процент правильно классифицированных случаев			93,62 %	
Анализ кривых ROC				
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,976			
Среднеквадратическая ошибка	0,0185			
ДИ 95 %	от 0,883 до 0,999			

Уравнение бинарной логистической регрессии имеет вид:

$$Y=a+b_1x_1+b_2x_2+\ldots+b_nx_n,$$

после логистического преобразования:

$$P=1/(1+e^{-y}),$$

где Y – зависимая бинарная переменная, a – постоянная (пересечение линии оценки), b – коэффициенты регрессии, x – предикторы (регрессоры), e – экспонента (e = 2,7182 – константа), P – вероятность наступления интересующего события.

Полученная нами модель:

$$Y = 10,5+2,8*X1-0,09*X2-1,09*X3+0,26*X4+0,0045*X5+0,003X6,$$

$$P = 1/(1+2,7182^{(-10,5-2,8*X1+0,09*X2+1,09*X3-0,26*X4-0,0045*X5-0,003X6)}),$$

где X1 – отсутствие мокроты (1-нет, 0-есть); X2 – уровень гемоглобина, г/л; X3 – уровень фибриногена, г/л; X4 – количество лейкоцитов, $*10^9$/л; X5 – уровень СОЭ, мм/ч; X6 – уровень СРБ, мг/л; 2,7182 – основание натурального логарифма; 10,5 – постоянная; 2,8, -0,09, -1,09, 0,26, 0,045, 0,003 – полученные коэффициенты.

Порог отсечения, соответствующий требованиям максимальной чувствительности и специфичности, > 0,5, следовательно, по значению P > 0,5 можно сделать вывод о туберкулезе легких, P ≤ 0,5 – о пневмонии на фоне НКИ.

Для оценки диагностической эффективности метода с учетом последствий ложных решений использованы ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic curve). При построении ROC-кривой за ось абсцисс принимается чувствительность метода, ординат – специфичность. Процент правильно классифицированных случаев составил 93,6 %. Методом ROC-анализа определена количественная величина достоверности различия в информативности изучаемых методов. Для этого вычислена площадь под кривыми (AUC) и установлен доверительный интервал в различии

информативности методов. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой была использована экспертная шкала, в полученной нами модели AUC = 0,976, что соответствует высокой информативности (рисунок 26).

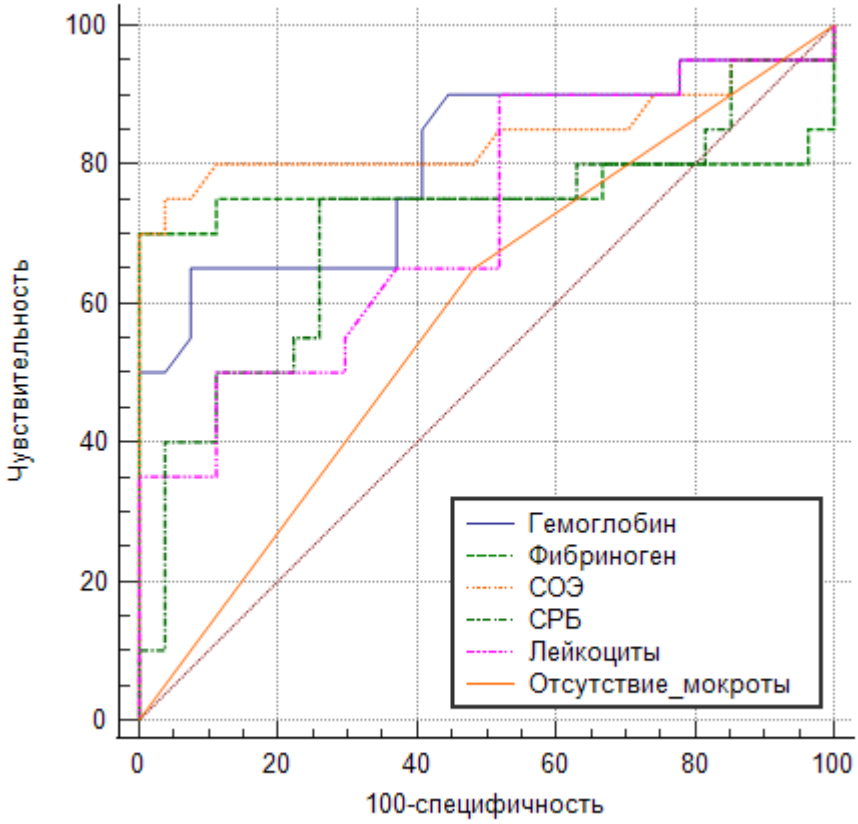


Рисунок 26 – ROC-кривые значимых показателей в дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов, при поступлении которых с предварительным диагнозом внебольничная пневмония по клинической картине была заподозрена НКИ с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2

На основе полученной математической модели дифференциальной диагностики разработана «Программа расчета вероятности туберкулеза при дифференциальной диагностике с COVID-19 и отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2» (Зубакина С.А., Бородулина Е.А., Яковлева Е.В.

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025618114, 02.04.2025. Заявка № 2025613933 от 26.02.2025.)

Программный продукт относится к медицине, а именно к фтизиатрии и пульмонологии. Программа позволяет произвести расчет вероятности туберкулеза у пациентов с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2. При введении числовых значений программа осуществляет расчет вероятности туберкулеза в процентах. Программа предназначена для оптимизации диагностики туберкулеза, легка в использовании и может применяться при помощи персонального компьютера. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. Язык: C#. Операционная система: Windows. Объем программы: 28 КВ.

На рисунке 27 представлен интерфейс программы.

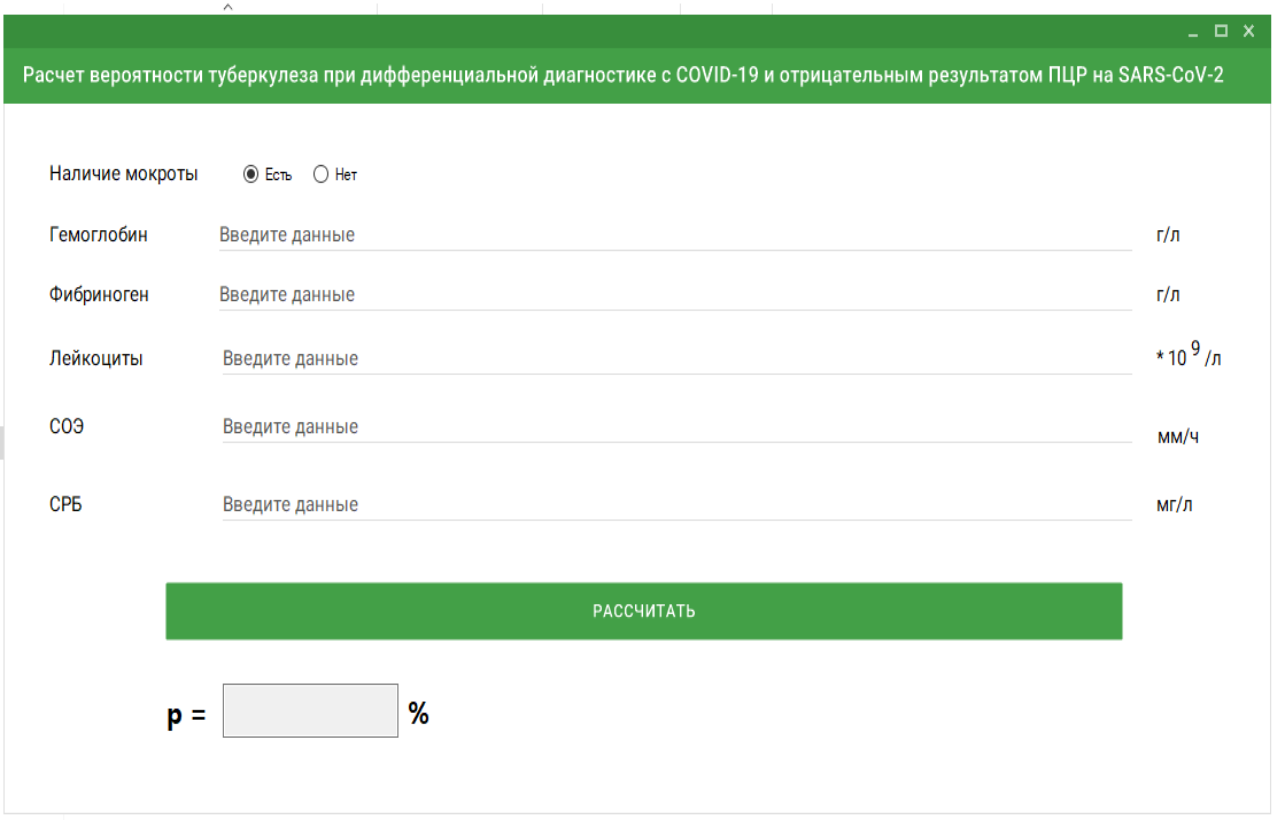


Рисунок 27 – Интерфейс «Программы расчета вероятности туберкулеза при дифференциальной диагностике с COVID-19 и отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2»

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПЕРИОД СНИЖЕНИЯ ПАНДЕМИИ НКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

В 2022–2023 всего случаев ВП 1976 – группа 1, из них диагноз только ВП 1736 – группа 1.1, ВП+НКИ 192 – группа 1.2, ВП+ТБ 26 – группа 1.3, ВП+ТБ+НКИ 22 – группа 1.4.

При создании модели прогнозирования исходов ВП методом сплошной выборки для детального анализа отобраны 76 случаев ВП с благоприятным исходом (**группа 1.5**) и 62 случая ВП с летальным исходом (**группа 1.6**). Случаи сочетания с туберкулезом не включались в анализ.

При анализе демографических показателей и данных анамнеза были выявлены значимые различия между группами. В группе 1.6 (умершие) по сравнению с группой 1.5 (выжившие) продолжительность госпитализации была значительно меньше и составила 6,5 (2,0;14,5) койко-дня против 13,0 (9,0;19,2) койко-дня в группе выживших ($p < 0,001$).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов группы 1.6 статистически значимо чаще встречались соматическая патология в целом (рисунок 28), заболевания желудочно-кишечного тракта, дефицит массы тела, ВИЧ-инфекция, заболевания почек.

Положительный результат ПЦР на НКИ также значимо чаще регистрировался в группе умерших (62,9 % против 35,5 %, $p = 0,002$, рисунок 29). По остальным анализируемым показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица 22).

Таблица 22 – Сводная таблица по демографии и анамнезу пациентов с ВП в зависимости от исхода

№	**Показатель**	**p**	**Выжившие (с признаком)**	**Умершие (с признаком)**
1	Койко-дни	**<0,001**	13,0 (9,0;19,2)	6,5 (2,0;14,5)
2	Соматические заболевания	**<0,001**	58 из 76 (76,3 %)	61 из 62 (98,4 %)
3	Заболевания ЖКТ	**<0,001**	16 из 76 (21,1 %)	33 из 62 (53,2 %)
4	Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м^2)	**<0,001**	5 из 76 (6,6 %)	17 из 62 (27,4 %)
5	ПЦР на НКИ положит.	**<0,001**	27 из 76 (35,5 %)	39 из 62 (62,9 %)
6	ВИЧ-инфекция	**0,02**	8 из 76 (10,5 %)	17 из 62 (27,4 %)
7	Заболевания почек	**0,043**	18 из 76 (23,7 %)	25 из 62 (40,3 %)
8	Анемия	**0,047**	20 из 76 (26,3 %)	27 из 62 (43,5 %)
9	Выявлен возбудитель неспецифическая микрофлора (Гр+, Гр-)	0,08	27 из 76 (35,5 %)	32 из 62 (51,6 %)
10	Сахарный диабет	0,2	12 из 76 (15,8 %)	16 из 62 (25,8 %)

11	Вирусные гепатиты	0,2	5 из 76 (6,6 %)	8 из 62 (12,9 %)
12	Туберкулез был в анамнезе	0,3	4 из 76 (5,3 %)	1 из 62 (1,6 %)
13	Пол: 0 – мужской, 1 – женский	0,4	33 из 76 (43,4 %)	23 из 62 (37,1 %)
14	Выявлен возбудитель грибы	0,5	2 из 76 (2,6 %)	0 из 62 (0,0 %)
15	Возраст	0,7	64,5 (48,0;77,2)	68,0 (54,2;78,5)
16	АРВТ среди лиц с ВИЧ	1,0	4 из 76 (5,3 %)	3 из 62 (4,8 %)
17	ХНЗЛ (ХОБЛ, БА)	1,0	20 из 76 (26,3 %)	17 из 62 (27,4 %)

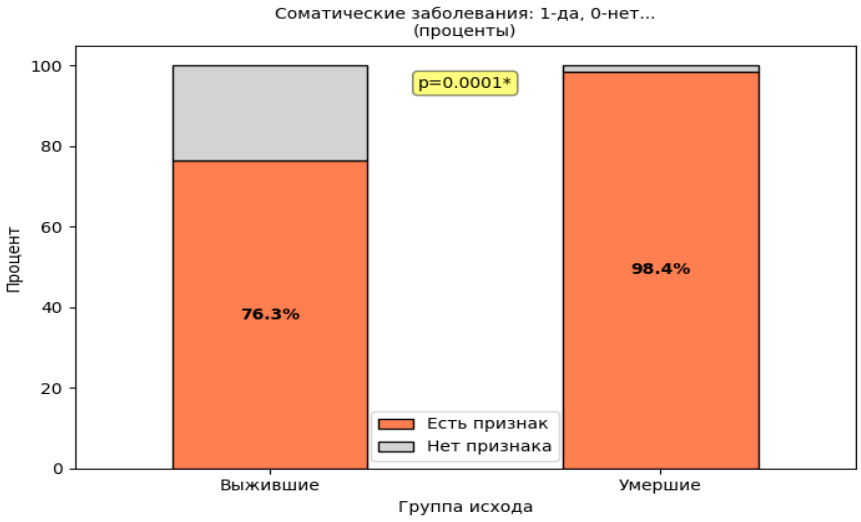


Рисунок 28 – Частота встречаемости сопутствующих соматических заболеваний при ВП в зависимости от исхода

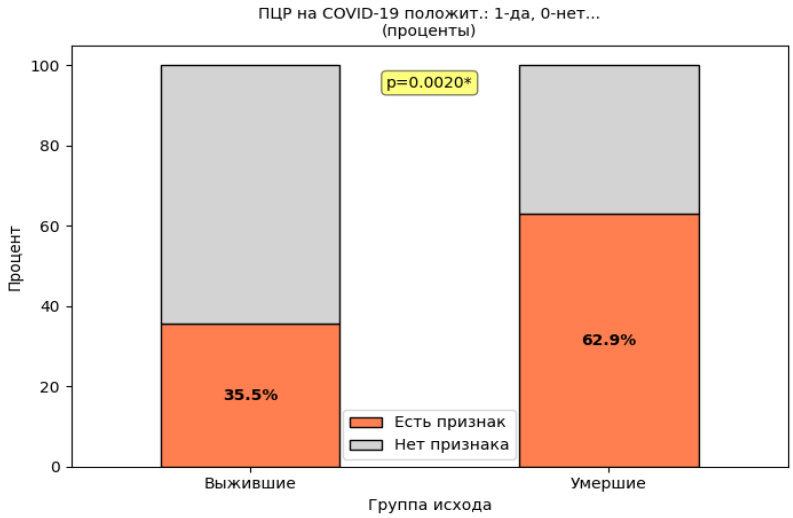


Рисунок 29 – Частота выявления положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 при ВП в зависимости от исхода

При анализе клинических симптомов статистически значимых различий между группами 1.5 и 1.6 не выявлено ни по одному из рассматриваемых признаков. Наиболее часто в обеих группах встречались общая слабость, одышка и лихорадка (таблица 23).

Таблица 23 – Распространенность симптомов при ВП в зависимости от исхода

№	**Симптом**	**p**	**Выжившие (с симптомом)**	**Умершие (с симптомом)**
1	Кровохарканье	0,08	0 из 76 (0,0 %)	3 из 62 (4,8 %)
2	Сухой кашель	0,12	24 из 76 (31,6 %)	12 из 62 (19,4 %)
3	Лихорадка	0,21	44 из 76 (57,9 %)	43 из 62 (69,4 %)
4	Одышка	0,26	50 из 76 (65,8 %)	47 из 62 (75,8 %)
5	Насморк	0,47	12 из 76 (15,8 %)	7 из 62 (11,3 %)

6	Влажный кашель	0,47	30 из 76 (39,5 %)	20 из 62 (32,3 %)
7	Общая слабость	0,77	69 из 76 (90,8 %)	55 из 62 (88,7 %)
8	Потеря обоняния	0,8	12 из 76 (15,8 %)	8 из 62 (12,9 %)
9	Ощущение заложенности в грудной клетке	0,82	12 из 76 (15,8 %)	11 из 62 (17,7 %)
10	Боли в мышцах	1,0	15 из 76 (19,7 %)	13 из 62 (21,0 %)

По уровню сатурации, определенной в приемном отделении на момент поступления, отличие между группами статистически значимо (рисунок 30)

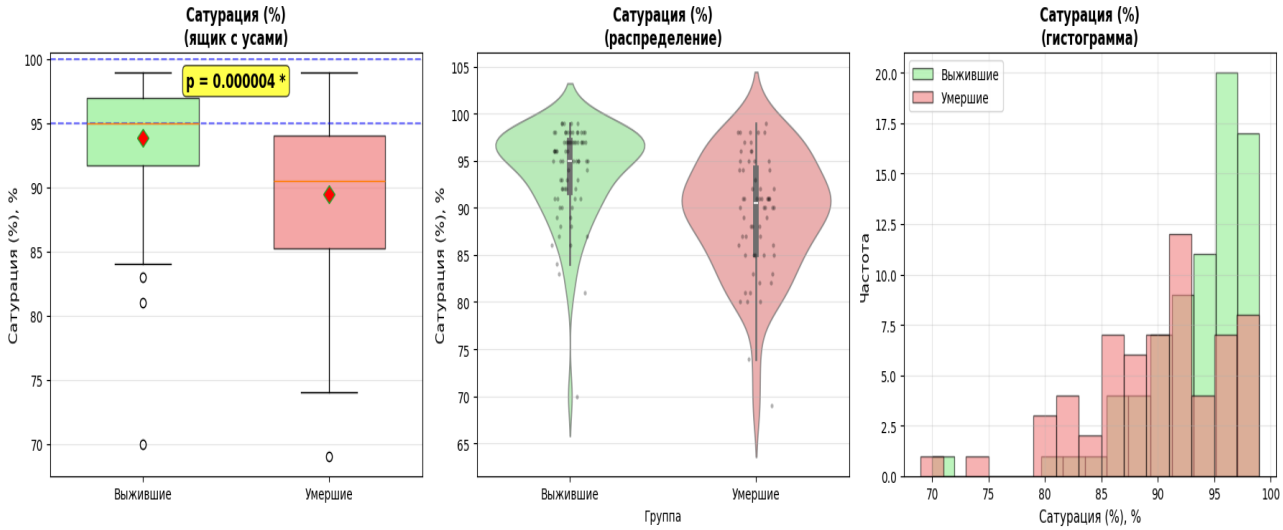


Рисунок 30 – Сатурация у пациентов с ВП (на момент поступления) в зависимости от исхода

Таблица 24 – Данные КТ ОГК при ВП в зависимости от исхода

№	**КТ-признак**	**p**	**Выжившие (с признаком)**	**Умершие (с признаком)**

1	Плевральный выпот	**0,002**	4 из 76 (5,3 %)	15 из 62 (24,2 %)
2	Матовое стекло	0,16	41 из 76 (53,9 %)	41 из 62 (66,1 %)
3	Очаги отсева	0,2	0 из 76 (0,0 %)	2 из 62 (3,2 %)
4	Нижнедолевая пневмония	0,37	5 из 76 (6,6 %)	7 из 62 (11,3 %)
5	Верхнедолевая пневмония	0,62	3 из 76 (3,9 %)	1 из 62 (1,6 %)
6	Полости распада	0,73	4 из 76 (5,3 %)	5 из 62 (8,1 %)
7	Полисегментарная пневмония	1,0	68 из 76 (89,5 %)	56 из 62 (90,3 %)
8	Двустороннее поражение легких на КТ	1,0	64 из 76 (84,2 %)	52 из 62 (83,9 %)

При анализе данных компьютерной томографии были выявлены значимые различия между группами по наличию плеврального выпота (таблица 25, рисунок 31). Паттерн матового стекла наблюдался у 66,1 % пациентов группы 1.6 и у 53,9 % группы 1.5, но различия не достигли статистической значимости (p = 0,16). По остальным КТ-признакам, включая полисегментарный характер поражения, двустороннее поражение легких, наличие полостей распада, очагов отсева, а также верхне- и нижнедолевую локализацию пневмонии, статистически значимых различий между группами не выявлено, таблица 24.

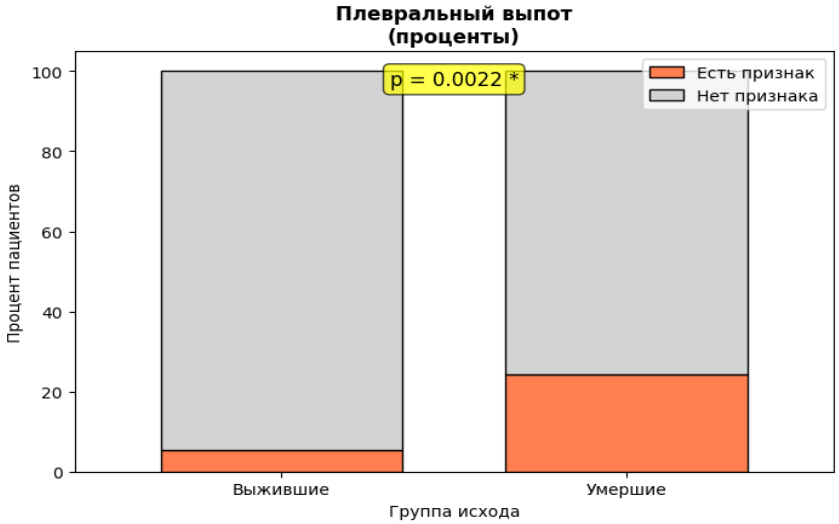


Рисунок 31 – Частота встречаемости плеврального выпота при ВП в зависимости от исхода

При анализе лабораторных показателей выявлены статистически значимые различия между группами по большинству параметров. В группе 1.6 (умершие) по сравнению с группой 1.5 (выжившие) регистрировались статистически значимо более высокие уровни мочевины, прокальцитонина, СРБ, Д-димера, АСАТ, креатинина, билирубина, АЛАТ и фибриногена, а также более низкие показатели общего белка, гемоглобина, эритроцитов и лимфоцитов. По уровню лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ и глюкозы статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица 25).

Таблица 25 – Лабораторные показатели при ВП в зависимости от исхода

Показатель	Ед, измерения	Референс	p	Выжившие (Me(Q1;Q3))	Умершие (Me(Q1;Q3))
Мочевина	ммоль/л	2,5–8,3	<0,001	5,58 (4,67;7,35)	14,46 (9,52;23,57)

Прокальцитонин	нг/мл	<0,05	<0,001	0,12 (0,04;0,68)	1,22 (0,56;9,73)
СРБ	мг/л	<5	<0,001	23,05 (7,40;67,67)	141,95 (67,12;246,73)
Д-димер	мкг/мл	<0,5	<0,001	1,64 (0,56;2,96)	4,94 (2,99;5,00)
Общий белок	г/л	65-85	<0,001	65,50 (60,00;69,25)	55,00 (46,85;61,35)
Гемоглобин	г/л	120-160	<0,001	132,00 (117,75;139,00)	108,50 (83,46;122,75)
АСАТ	Е/л	<40	<0,001	25,00 (16,00;35,75)	49,00 (26,48;101,50)
Эритроциты	$\times 10^{12}$/л	3,5-5,5	<0,001	4,36 (3,79;4,77)	3,83 (3,15;4,16)
Лимфоциты	$\times 10^{9}$/л	1,0-4,8	<0,001	1,48 (0,94;2,30)	0,60 (0,30;1,71)
Креатинин	мкмоль/л	60-110	<0,001	79,00 (63,00;109,25)	121,00 (74,50;216,75)
Билирубин общий	мкмоль/л	<21	0,0015	8,00 (6,42;11,10)	11,60 (7,25;23,52)
АЛАТ	Е/л	<40	0,0034	21,95 (13,75;34,25)	28,00 (21,00;52,50)
Фибриноген	г/л	2,0-4,0	0,0083	3,34 (2,78;4,17)	4,28 (3,01;5,64)

Лейкоциты	$\times 10^9$/л	4,0-9,0	0,110	7,48 (5,85;12,20)	9,70 (5,53;16,53)
Нейтрофилы	$\times 10^9$/л	2,0-7,0	0,202	5,52 (3,46;11,95)	9,02 (4,08;17,85)
СОЭ	мм/ч	<15	0,341	28,00 (17,00;54,00)	25,50 (18,00;36,00)
Глюкоза	ммоль/л	3,9-6,1	0,620	6,83 (5,65;8,15)	7,35 (5,16;10,42)

Проведен корреляционный анализ с оценкой связи различных факторов с летальным исходом, для непрерывных переменных использован расчет точечно-бисериального коэффициента корреляции, для бинарных коэффициент Фи, для категориальных V Крамера.

Статистически значимая корреляция с летальным исходом выявлена для 22 факторов. Наиболее сильная прямая корреляция с неблагоприятным исходом установлена для уровня мочевины ($r = 0,571$; $p < 0,001$), оценки тяжелого состояния при поступлении ($V = 0,494$; $p < 0,001$), уровня СРБ ($r = 0,471$; $p < 0,001$), прокальцитонина ($r = 0,427$; $p < 0,001$) и АСАТ ($r = 0,366$; $p < 0,001$). Значимая обратная корреляция, отражающая протективную роль, выявлена для уровня общего белка ($r = -0,459$; $p < 0,001$), гемоглобина ($r = -0,426$; $p < 0,001$), сатурации ($r = -0,366$; $p < 0,001$) и эритроцитов ($r = -0,360$; $p < 0,001$).

Среди клинических и анамнестических факторов значимую корреляцию с летальным исходом показали наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта ($V = 0,319$; $p < 0,001$), соматической патологии в целом ($V = 0,297$; $p < 0,001$), дефицита массы тела ($V = 0,263$; $p = 0,002$), положительного ПЦР на НКИ ($V = 0,258$; $p = 0,002$), плеврального выпота ($\varphi = 0,250$; $p = 0,003$) и ВИЧ-инфекции ($V = 0,199$; $p = 0,019$), рисунок 32.

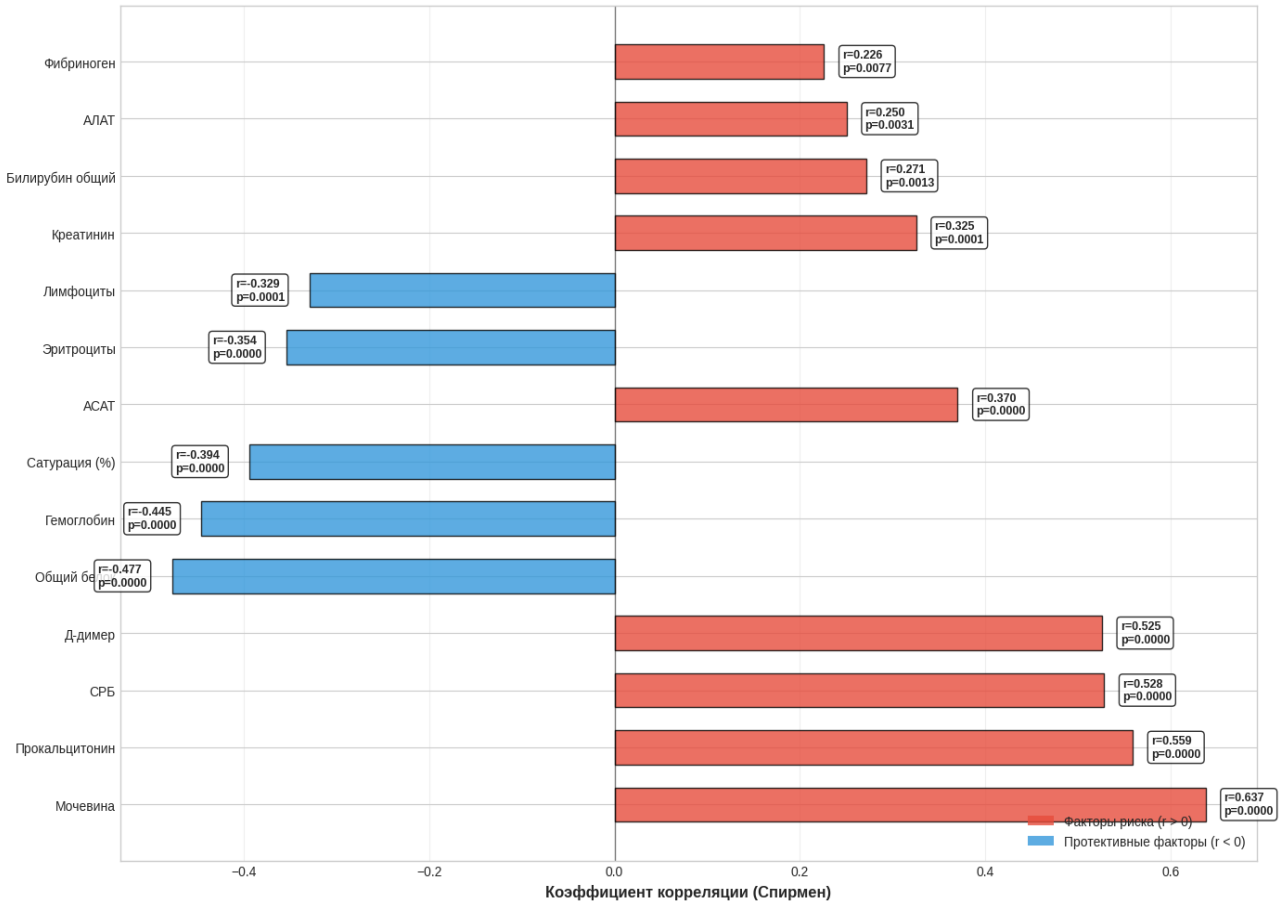


Рисунок 32 – Признаки с наиболее выраженной корреляцией с летальным исходом

Матрица корреляции представляет собой визуализацию попарных связей между всеми анализируемыми количественными переменными. На тепловой карте каждая ячейка соответствует паре признаков, а цвет отражает силу и направление корреляционной связи: оттенки красного указывают на положительную корреляцию, синего на отрицательную. Интенсивность цвета соответствует абсолютной величине коэффициента корреляции. Данная визуализация позволяет оценить структуру взаимосвязей между изучаемыми показателями, выявить группы тесно связанных признаков, а также обнаружить потенциальную мультиколлинеарность факторов, что важно учитывать при построении регрессионных моделей (рисунок 33).

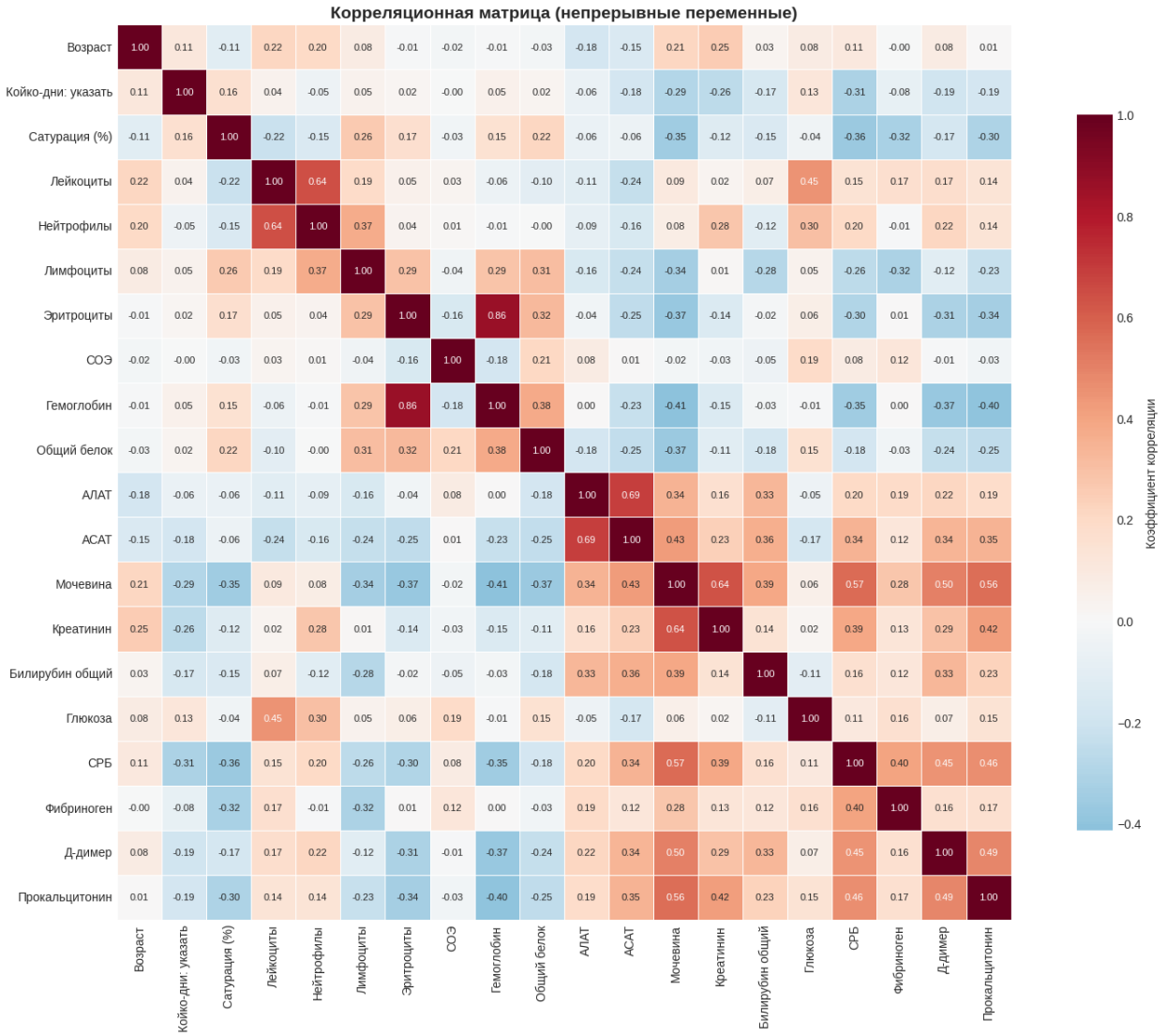


Рисунок 33 – Корреляционная матрица

Дендрограмма кластеризации дополняет корреляционную матрицу, демонстрируя иерархическую структуру сходства между признаками по силе корреляции. На графике переменные группируются в кластеры в соответствии с близостью их корреляционных профилей, причем высота соединения ветвей отражает степень различия между кластерами. Чем ниже расположено место соединения, тем более схожи переменные по характеру их связей с другими показателями. Данный метод позволяет объективно выделить группы однородных признаков, что может иметь значение для выявления патофизиологических взаимосвязей (рисунок 34).

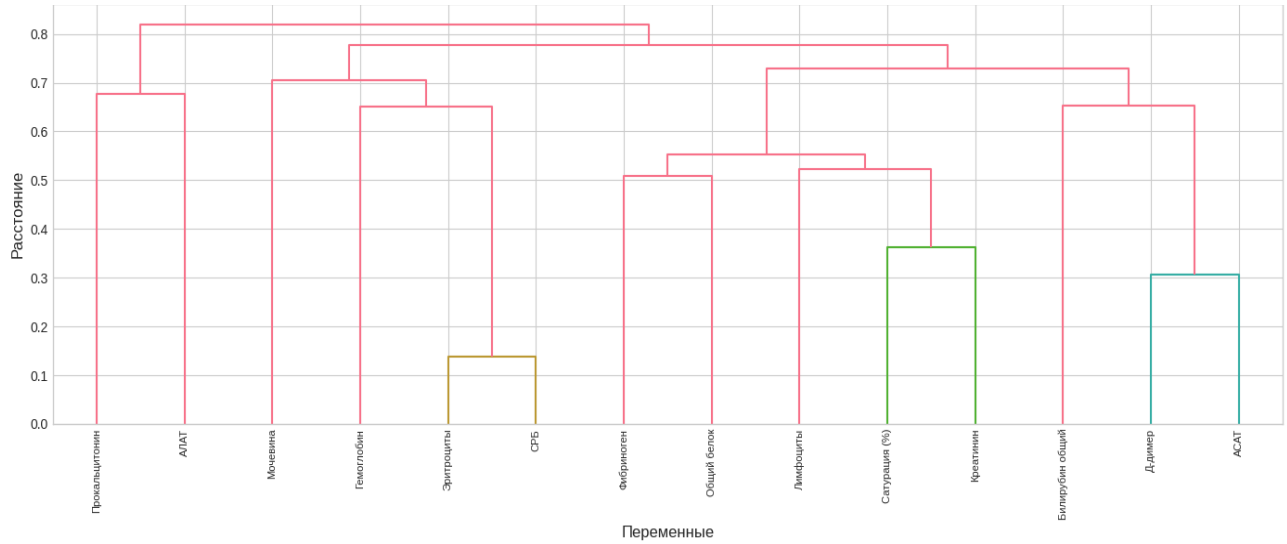


Рисунок 34 – Дендрограмма кластеризации признаков

Для оценки независимого влияния выявленных факторов на риск летального исхода проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В окончательную модель включены шесть показателей, продемонстрировавших наибольшую прогностическую значимость по результатам предшествующих этапов анализа.

Согласно полученным данным, независимыми предикторами летального исхода являются (таблица 26):

- уровень мочевины > 9,8 (β = 2,504; ОШ = 12,23; 95 % ДИ 2,90–51,65; p = 0,0007),
- наличие соматических заболеваний (β = 4,067; ОШ = 58,39; 95 % ДИ 3,07–1110,95; p = 0,0068),
- положительный результат ПЦР на НКИ (β = 2,930; ОШ = 18,73; 95 % ДИ 4,51–77,82; p = 0,0001),
- уровень общего белка < 58 (β = -0,918; ОШ = 0,40; 95 % ДИ 0,21–0,77; p = 0,0058),
- уровень прокальцитонина > 0,5 (β = 0,721; ОШ = 2,06; 95 % ДИ 0,52–8,15; p = 0,3045),

- уровень СРБ > 78 (β = 0,694; ОШ = 2,00; 95 % ДИ 0,95–4,23; p = 0,0685).

Таблица 26 – Коэффициенты и характеристики предикторов в полученной модели (логистическая регрессия)

Предиктор	Коэффициент (β)	Ст. ошибка	p-value	ОШ	ОШ 95 % ДИ нижн.	ОШ 95 % ДИ верхн.
const	-4,746856	1,588758	0,0028	0,008679	0,000386	0,195364
Мочевина	2,503755	0,735029	0,0007	12,228329	2,895327	51,645997
Соматические заболевания	4,067216	1,502935	0,0068	58,394152	3,069344	1110,946390
ПЦР на НКИ положит.	2,930001	0,726723	0,0001	18,727655	4,506970	77,818373
Общий белок	-0,917838	0,332527	0,0058	0,399381	0,208130	0,766373
Прокальцитонин	0,721137	0,702343	0,3045	2,056771	0,519206	8,147647
СРБ	0,694407	0,381182	0,0685	2,002520	0,948655	4,227128

Наибольший вклад в модель вносят уровень мочевины (относительный вклад 22,1 %), наличие соматических заболеваний (17,6 %) и положительный ПЦР на НКИ (15,8 %), тогда как вклад прокальцитонина и СРБ составляет 7,4

% и 11,8 %, соответственно. Общий белок, выступающий в роли протективного фактора, обеспечивает 11,2 % прогностической информации (рисунок 35).

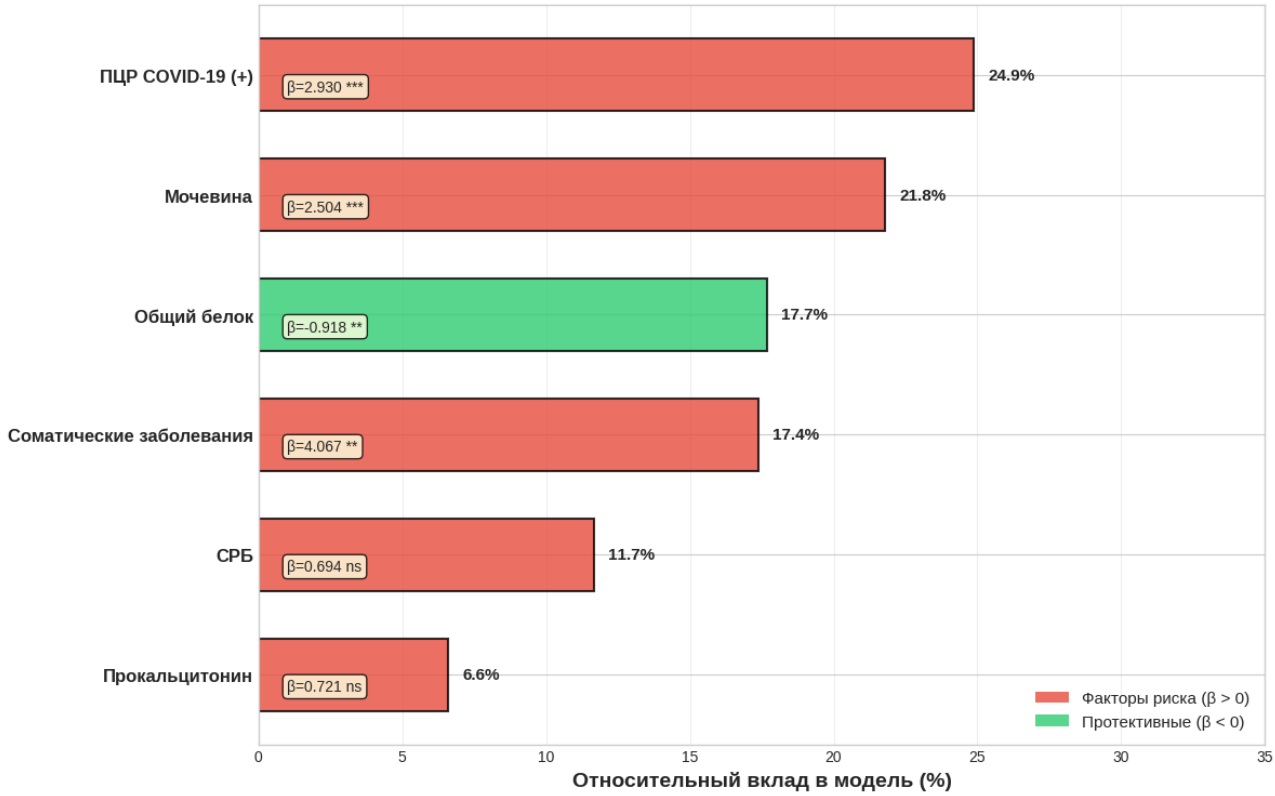


Рисунок 35 – Вклад предикторов в модель

Общая точность модели составила 90,6 %, чувствительность (способность правильно идентифицировать умерших) 87,1 %, специфичность (способность правильно идентифицировать выживших) 93,4 %, прогностическая ценность положительного результата 91,5 %. Площадь под ROC-кривой (AUC = 0,958; 95 % ДИ 0,932–0,984), что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели (рисунок 36).

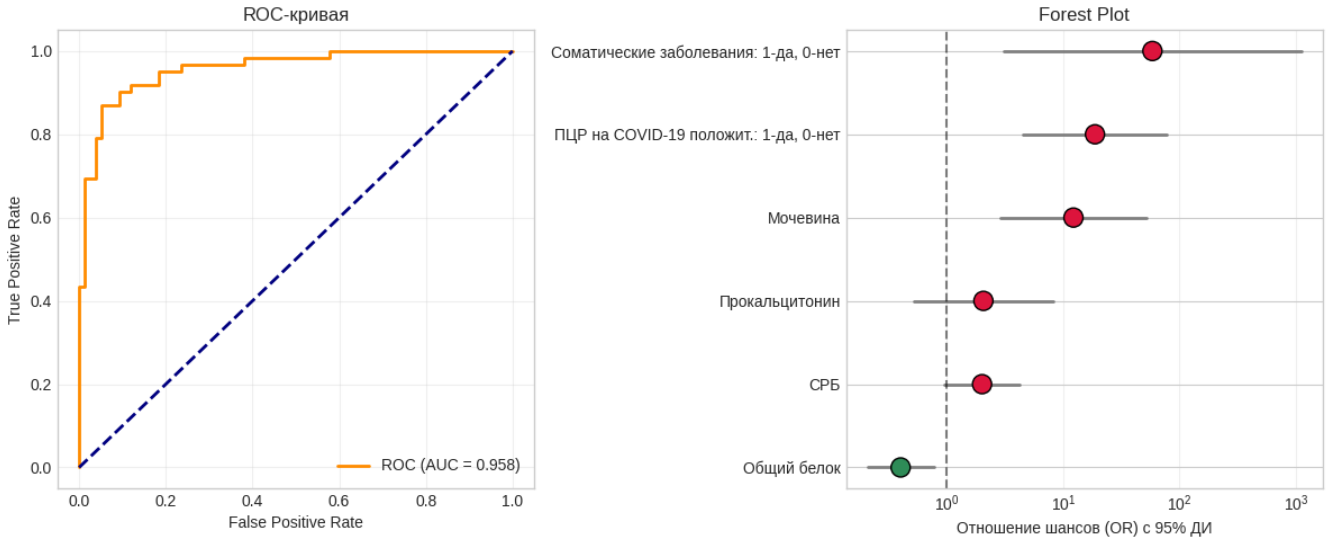


Рисунок 36 – ROC-кривая полученной модели и график отношения шансов для независимых предикторов модели

На основе полученных коэффициентов регрессии разработана формула (посредством логит-преобразования) для прогнозирования риска летального исхода:

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-(-4{,}747 + 2{,}504 \times X_1 + 4{,}067 \times X_2 + 2{,}930 \times X_3 - 0{,}918 \times X_4 + 0{,}721 \times X_5 + 0{,}694 \times X_6)})}$$

где P – вероятность летального исхода в %,

-4,747 – константа,

X_1 – мочевина (ммоль/л),

X_2 – наличие соматических заболеваний (1 – да, 0 – нет),

X_3 – положительный ПЦР на НКИ (1 – да, 0 – нет),

X_4 – общий белок (г/л),

X_5 – прокальцитонин (нг/мл),

X_6 – СРБ (мг/л).

Методы машинного обучения, использованные в исследовании, изначально разработаны для анализа больших массивов данных (тысячи наблюдений). При объеме выборки менее 100 пациентов применение данных методов сопряжено с определенными ограничениями, включая риск переобучения и нестабильность оценок. В связи с этим результаты машинного обучения рассматривались нами не как самостоятельный источник выводов, а как дополнительный инструмент, позволяющий оценить результаты, полученные с помощью логистической регрессии.

Данный этап работы выполнен с использованием облачной среды Google Colab, реализованной на языке Python с применением библиотек scikit-learn, xgboost и matplotlib. Для каждой модели проводился подбор оптимальных гиперпараметров с использованием пятикратной кросс-валидации на обучающей выборке. Качество моделей оценивалось по метрикам accuracy, precision, recall, F1-score и ROC-AUC на тестовой выборке, а также по результатам кросс-валидации. Для интерпретируемых моделей (случайный лес, градиентный бустинг, XGBoost) дополнительно оценивалась важность признаков, позволяющая определить относительный вклад каждого предиктора в прогнозирование исхода (таблица 27, рисунок 37, рисунок 38).

Таблица 27 – Сравнение моделей машинного обучения

Модель	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	ROC-AUC	CV_ROC-AUC_mean	CV_ROC-AUC_std
Логистическая регрессия	0,8929	0,9167	0,8462	0,8800	0,8564	0,9683	0,0309

Random Forest	0,8214	0,8333	0,7692	0,8000	0,8769	0,9366	0,0326
Gradient Boosting	0,8929	0,9167	0,8462	0,8800	0,8564	0,9346	0,0340
XGBoost	0,8571	0,9091	0,7692	0,8333	0,8308	0,9580	0,0255
SVM	0,8929	0,9167	0,8462	0,8800	0,8513	0,9700	0,0267

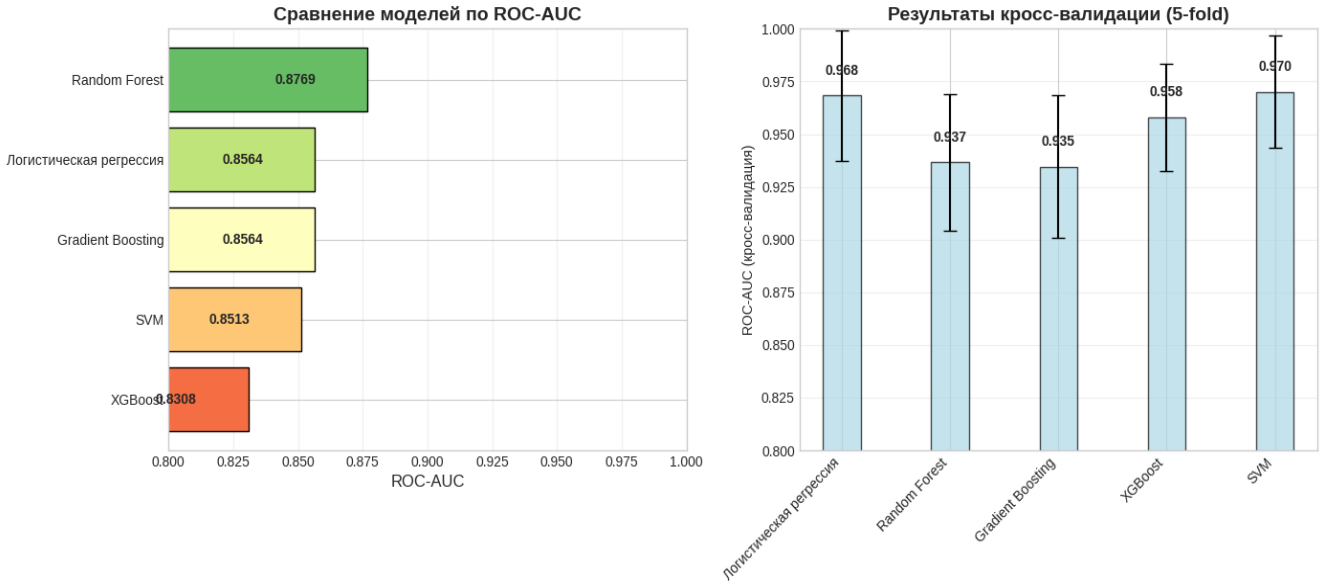


Рисунок 37 – Визуализация результатов машинного обучения

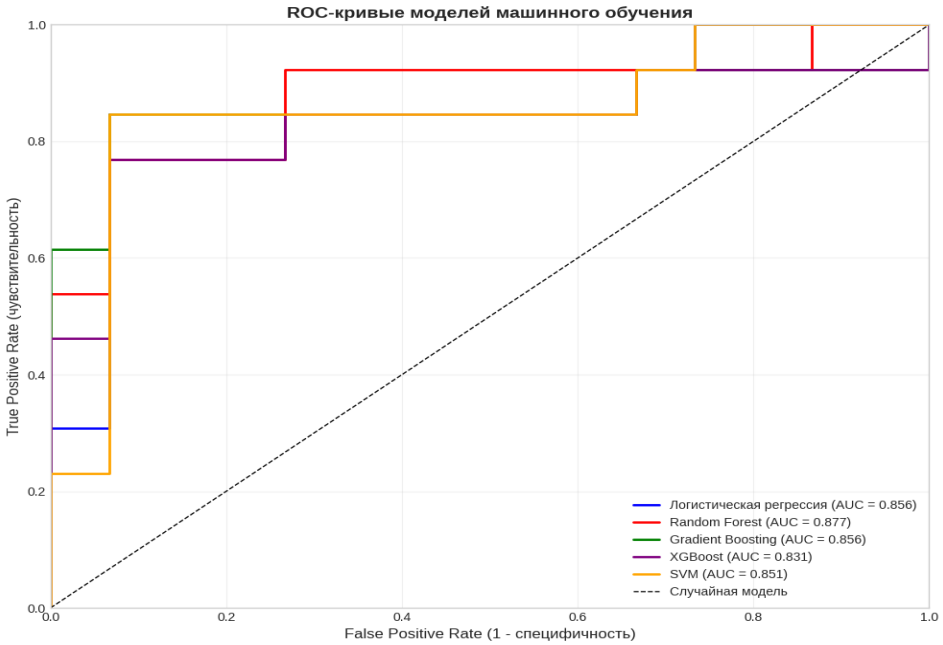


Рисунок 38 – ROC-кривые моделей машинного обучения

Проведен анализ важности признаков в трех ансамблевых моделях (Random Forest, XGBoost и Gradient Boosting), который полностью подтвердил результаты логистической регрессии. Наибольший вклад в прогнозирование во всех трех моделях вносит уровень мочевины, средняя важность которого составила 0,418. Вторым по значимости является наличие соматических заболеваний (средняя важность 0,199), третьим результат ПЦР на НКИ (средняя важность 0,148). Уровень общего белка, выступающий в роли протективного фактора, также стабильно демонстрирует высокую важность (средняя важность 0,131). Прокальцитонин и СРБ, хотя и сохраняют прогностическую значимость, характеризуются меньшим относительным вкладом (0,069 и 0,035 соответственно), рисунок 39

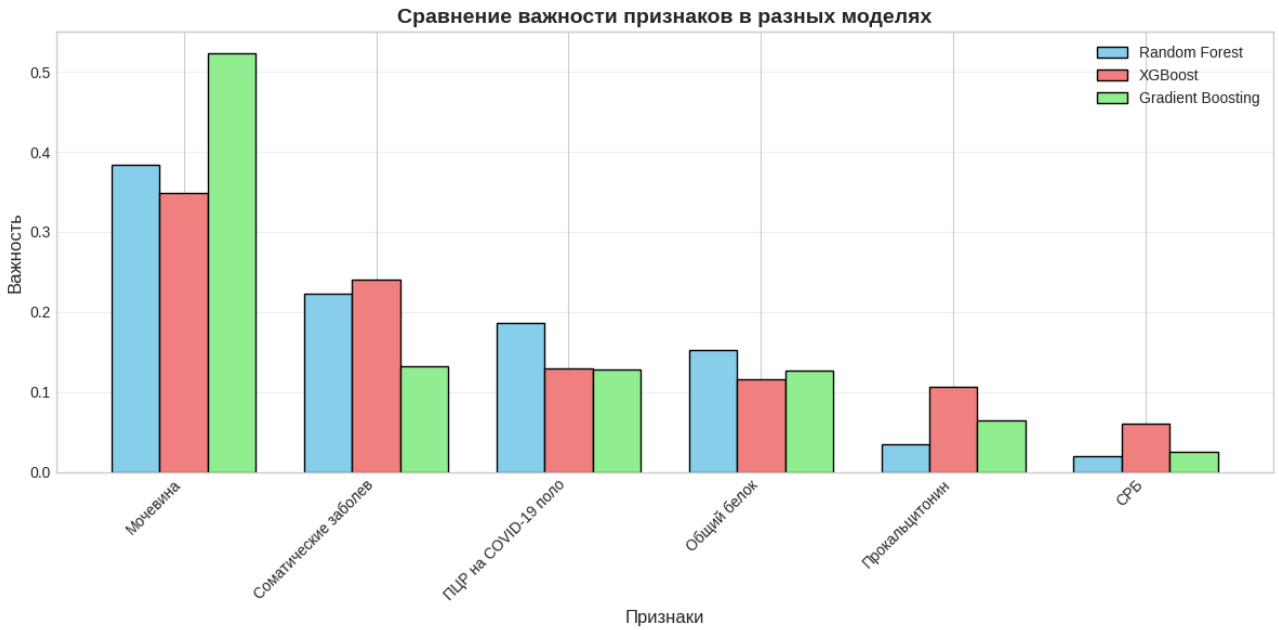


Рисунок 39 – Сравнение важности признаков в разных моделях машинного обучения

Сопоставление проведенных методов показало, что мочевина стабильно входит в число важнейших предикторов во всех трех моделях, тогда как прокальцитонин и СРБ подтверждены в двух из трех моделей, что свидетельствует об устойчивости выявленных закономерностей. Сравнение алгоритмов продемонстрировало высокое качество всех протестированных моделей (AUC> 0,93), при этом наилучшие результаты показал случайный лес (ROC-AUC = 0,877). Таким образом, результаты машинного обучения полностью согласуются с выводами логистической регрессии и подтверждают надежность разработанной прогностической модели.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Применение алгоритмического подхода в клинической практике является удобным и практичным инструментом для стандартизации диагностического поиска и минимизации диагностических ошибок. Несмотря на наличие утвержденных клинических рекомендаций по ведению пациентов с внебольничной пневмонией, в современных эпидемиологических условиях, характеризующихся высокой распространенностью сочетанных инфекций, остается актуальной проблема их своевременного выявления.

Разработанный алгоритм основан на положениях действующих клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония у взрослых», регламентирующих постановку диагноза ВП при наличии инфильтрации легочной ткани по данным лучевых методов исследования в сочетании с клинической симптоматикой (острая лихорадка, кашель, физикальные признаки) и лабораторными маркерами воспаления. Данный подход формирует универсальную диагностическую основу, обязательную для всех пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию. Кроме того, алгоритм включает этапы, базирующиеся на собственных данных исследования: определение факторов риска сочетанных инфекций и использование разработанной «Программы расчета вероятности туберкулеза».

В представленном алгоритме акцент сделан на раннем активном выявлении социально значимых инфекций (туберкулез, ВИЧ) у пациентов с внебольничной пневмонией и факторами риска, а также на дифференциальной диагностике туберкулеза и НКИ как наиболее частых и клинически сходных состояний в период спада пандемии (рисунок 40).

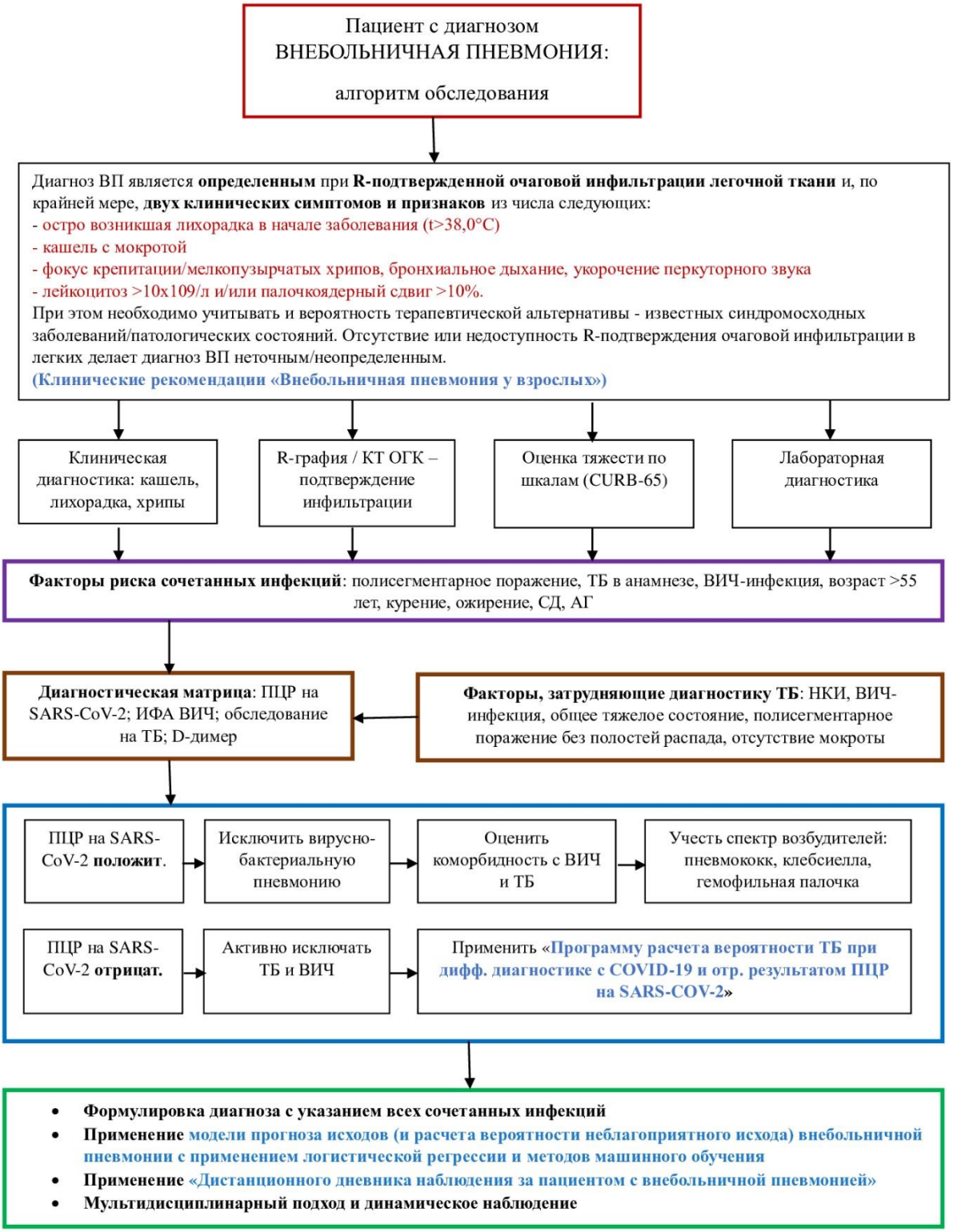


Рисунок 40 – Алгоритм диагностики ВП и сочетанных инфекций при ВП

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило охарактеризовать структуру и особенности течения внебольничной пневмонии в период спада пандемии новой коронавирусной инфекции (2022–2023 гг.). Полученные данные отражают изменения, произошедшие в пульмонологическом стационаре по сравнению с периодом до пандемии, дополняя и расширяя существующие представления о диагностике, структуре сочетанной патологии и факторах, ассоциированных с тяжелым течением заболевания.

В исследуемый период зарегистрировано 1976 случаев ВП, что позволило проанализировать структуру госпитализированных пациентов в условиях снижения заболеваемости НКИ. Установлено, что в 87,9 % случаев ВП протекала как самостоятельное заболевание, тогда как сочетание с НКИ выявлено у 9,7 % пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на снижение заболеваемости НКИ, вирус продолжает циркулировать и вносить вклад в структуру респираторной патологии, формируя сочетанные формы инфекции. Полученные результаты согласуются с наблюдениями Ketai L. (2022) и Lansbury L. (2020), указавших на необходимость сохранения настороженности в отношении коинфекции даже при низкой распространенности COVID-19.

Выявленные случаи сочетания ВП с туберкулезом (1,3 %) и тройной инфекции ВП+ТБ+НКИ (1,1 %) подтверждают актуальность проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза и COVID-19, отмеченную в работах многих авторов [Dass S.A., 2022; Katran ZY., 2024; Gupta P., 2024; Tadolini M., 2020; Duarte R., 2021; Visca D., 2020; Huang T., 2023]. Как указывают Dass S.A. (2022) и Hasan MJ. (2021), общность клинических

проявлений (кашель, лихорадка, слабость, одышка) может приводить к задержке диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 и наоборот.

Компьютерная томография сохраняла ключевое значение в диагностике пневмоний, что соответствует данным литературы о высокой чувствительности КТ при COVID-19, особенно у пациентов с длительностью симптомов более трех дней [Zu Z., 2020; Fang Y., 2020; Кенц А.С., 2021]. В проведенном исследовании подавляющее большинство пациентов (более 80 %) имели двустороннее поражение легких и полисегментарный характер пневмонии, что типично для коронавирусной инфекции [Wang Y., 2020; Salehi S., 2020; Cheng Z., 2020].

Высокая частота паттерна «матовое стекло» (более 50 % в общей выборке) полностью соответствует описаниям COVID-ассоциированной пневмонии [Zhou J., 2021; Carlicchi E., 2021; Guarnera A., 2021; Cozzi D., 2021; Вдоушкина Е.С., 2020; Бородулина Е.А., 2022]. В то же время наличие плеврального выпота, зарегистрированное у части пациентов, требует настороженности в отношении бактериальной этиологии или осложненного течения, поскольку для неосложненной COVID-19 выпот нетипичен [Zhou J., 2021; Carlicchi E., 2021].

Полученные данные подтверждают, что в период спада пандемии КТ-картина утратила свою однозначность, характерную для пиковых периодов, когда матовое стекло практически патогномонично свидетельствовало в пользу COVID-19 [Zhou A., 2020; Giovagnoni A., 2020; Rubin G.D., 2020]. Возвращение в практику полного спектра респираторных патогенов усилило проблему дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии.

Выявленные случаи сочетания ВП и туберкулеза, а также тройной инфекции, подтверждают сложность дифференциальной диагностики, отмеченную в работах Dass S.A. (2022), Katran ZY. (2024), Gupta P. (2024) и Tadolini M. (2020). Как указывают авторы, общие симптомы (кашель,

лихорадка, слабость, одышка) могут маскировать диагностику туберкулеза на фоне COVID-19 и наоборот. При этом отличительными признаками туберкулеза могут служить потеря веса, ночная потливость и кровохарканье [Dass S.A., 2022], тогда как для COVID-19 более характерны потеря обоняния и вкуса, головная боль, боль в горле [Hasan MJ., 2021].

ВИЧ-инфекция выявлена у значительной части пациентов, что отражает эпидемиологическую ситуацию в регионе. Ранние исследования [Richardson S., 2020; Masukume G., 2020] указывали, что ВИЧ-инфекция сама по себе не является обязательным фактором риска тяжелого COVID-19, а показатели госпитализации и смертности при коинфекции ВИЧ/COVID-19 аналогичны популяционным. Однако последующие работы уточнили, что риск тяжелого течения имеется преимущественно у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию [Jassat W., 2021; Вдоушкина Е.С., 2024; Жумабеков Е., 2022], тогда как на фоне АРВТ прогноз значительно лучше [Qasim A., 2020; Mondi A., 2021]. Кроме того, как отмечают Riou C. и соавт. (2021), SARS-CoV-2 способен вызывать кратковременное подавление клеточного иммунитета, что у ВИЧ-инфицированных пациентов может приводить к повышенной восприимчивости к другим инфекциям и реактивации туберкулеза.

Одним из результатов исследования стала характеристика этиологической структуры ВП в период спада пандемии. Положительные результаты выделения бактериальной флоры получены у значительной части пациентов (более 40 % в общей выборке), что существенно превышает показатели, опубликованные в первые годы пандемии. Для сравнения: Russell C.D. и соавт. (2020) в многоцентровом исследовании с участием почти 50 000 пациентов выявили бактериальную коинфекцию лишь у 2 % госпитализированных, а мета-анализ Langford B.J. и соавт. (2020) показал 4,9 % коинфекции при поступлении и 16,0 % у пациентов в отделениях интенсивной

терапии; Rouze A. и соавт. (2021) при анализе европейских отделений интенсивной терапии: бактериальный патоген выявлен у 10 % пациентов с COVID-19. Более высокая частота выявления бактериальной флоры в проведенном исследовании по сравнению с данными 2020–2021 годов может объясняться двумя факторами. Во-первых, изменилась структура заболеваемости: в период спада пандемии вирус утратил доминирующее положение, уступив место бактериально-вирусным ассоциациям. Во-вторых, как отмечает Musher D.M. (2020), низкие показатели коинфекции в крупных исследованиях часто связаны с тем, что микробиологические исследования просто не проводятся рутинно, тогда как в проведенном исследовании бактериологическая диагностика осуществлялась всем пациентам [Musher D.M., 2020].

Теплова Н.В. и соавт. (2024) указывают, что пневмония при COVID-19 вызывается прямым воздействием вируса на легочную ткань, при этом добавление вторичной бактериальной и грибковой микрофлоры может приводить к развитию более тяжелого течения. В проведенном исследовании данный факт подтверждается тем, что положительный ПЦР на НКИ значимо ассоциирован с более тяжелым течением заболевания.

Одной из задач исследования стала разработка модели прогнозирования неблагоприятного исхода ВП. Анализ факторов, различающихся между группами выживших и умерших пациентов, позволил выделить комплекс предикторов, включающий коморбидный фон, лабораторные маркеры, инструментальные данные и этиологический фактор. В группе умерших по сравнению с выжившими статистически значимо чаще встречались соматическая патология в целом, заболевания желудочно-кишечного тракта, дефицит массы тела, ВИЧ-инфекция, заболевания почек и анемия. Положительный результат ПЦР на НКИ также значимо чаще регистрировался в группе умерших (62,9 % против 35,5 %).

Методом логистической регрессии разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода, включившая шесть независимых предикторов: уровень мочевины, наличие соматических заболеваний, положительный ПЦР на НКИ, уровень общего белка, прокальцитонина и СРБ. Модель продемонстрировала высокую точность (AUC = 0,958). Подтверждение методами машинного обучения (Random Forest, XGBoost, Gradient Boosting) полностью подтвердило устойчивость выявленных закономерностей.

Как отмечают Amimo F. (2020), Wang Y. (2021) и Udoakang AJ. (2023), пандемия COVID-19 привела к перебоям в оказании медицинской помощи, что затруднило лечение таких заболеваний, как ВИЧ/СПИД и туберкулез. Меры по борьбе с COVID-19 нарушили цепочки поставок лекарств и диагностических наборов, затруднили доступ к медицинской помощи и увеличили нагрузку на медицинских работников. Согласно глобальному отчету ВОЗ по туберкулезу [Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021], эти перебои привели к тому, что глобальные достижения в борьбе с ВИЧ/СПИДом и туберкулезом частично были сведены на нет, особенно в развивающихся странах. Выявленная в проведенном исследовании частота сочетанной патологии может отражать эти негативные тенденции и требует усиления внимания к диагностике туберкулеза и ВИЧ-инфекции у пациентов с ВП, особенно при наличии подтвержденной НКИ.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило охарактеризовать структуру и особенности течения ВП в период спада пандемии НКИ. Установлено, что, несмотря на снижение заболеваемости НКИ, вирус продолжает циркулировать и вносить вклад в структуру болезней легких, формируя сочетанные формы инфекции. Сохраняют актуальность проблемы дифференциальной диагностики с туберкулезом и сопутствующей ВИЧ-инфекции. Высокая частота выявления бактериальной флоры свидетельствует о необходимости рутинного микробиологического обследования пациентов с ВП

и обосновывает применение антибактериальной терапии даже при подтвержденной вирусной этиологии. Разработанная прогностическая модель позволяет эффективно стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного исхода и может быть рекомендована к использованию в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Завершение пандемии характеризуется периодом снижения госпитализации с НКИ, ростом внебольничной пневмонии, сочетанной с SARS-CoV-2, увеличением туберкулеза, и ростом сочетанной патологии (ВП, НКИ, ТБ). Впервые предложено и обосновано определение «периода снижения пандемии» как самостоятельной фазы пандемии с рядом клинико-эпидемиологических особенностей, что позволяет практическим врачам учитывать изменившуюся структуру возбудителей, риски сочетанной патологии и сложности дифференциальной диагностики в пульмонологических отделениях на переходном этапе между пандемией и постпандемией.

2. Внебольничная пневмония сохранила лидирующие позиции в структуре госпитализаций в пульмонологическое отделения, составляя около 50–55 % случаев в оба периода. Характерной демографической особенностью периода снижения пандемии стало увеличение среднего возраста госпитализированных (с 47,5 до 51,7 лет) и возрастание процента мужчин (с 49,9 % до 58,2 %). В период снижения пандемии НКИ статистически значимо увеличился процент грамотрицательных бактерий (с 58,7 % до 73,2 %, $p < 0,001$), одновременно отмечалось значимое сокращение процента грамположительных бактерий (с 40,5 % до 25,7 %, $p < 0,001$).

3. Среди всех случаев внебольничной пневмонии в период снижения пандемии новой коронавирусной инфекции (1976 случаев за 2022–2023) отмечено наличие полиэтиологической природы воспаления в 12,1 % (240/1976). Показана вероятность сочетания неспецифической бактериальной микрофлоры как с SARS-CoV-2 (80 % случаев сочетанной инфекции или 9,7 % всех случаев ВП), так и микобактерией туберкулеза (10,8 % случаев сочетанной инфекции или 1,3 % всех случаев ВП). Наличие всех трех этиологических факторов (9,2 % случаев сочетанной инфекции или 1,1 % всех случаев ВП) статистически значимо чаще при ВИЧ-инфекции и процесс в таких случаях

характеризуется наиболее тяжелым клиническим течением с летальностью до 44,4 %.

4. Диагностику туберкулеза в период снижения пандемии осложняли: положительные анализы на SARS-CoV-2; ВИЧ-инфекцию; тяжелое состояние при поступлении; полисегментарный характер поражения легких при отсутствии полостей распада и мокроты. Применение полученной математической модели диагностики, включающей: гемоглобин, фибриноген, лейкоциты, СОЭ, СРБ, отсутствие мокроты. В полученной модели $p < 0,001$, суммарная площадь под ROC-кривой 0,976, что соответствует высокой информативности модели; процент правильно классифицированных случаев 93,6 %.

5. Модель прогнозирования неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии методом логистической регрессии включила шесть независимых предикторов (мочевина, соматические заболевания, ПЦР на НКИ, общий белок, прокальцитонин, СРБ). показав высокую точность (AUC = 0,958) для стратификации риска при госпитализации, подтвердив устойчивость выявленных закономерностей методами машинного обучения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, госпитализированным с двусторонними полисегментарными пневмониями (особенно при наличии паттерна «матовое стекло»), рекомендовано обязательное обследование на туберкулез и ВИЧ-инфекцию независимо от результатов ПЦР на SARS-CoV-2.

2. Для улучшения прогноза у госпитализированных пациентов с ВП необходим комплекс мероприятий, включающий: раннюю дифференциальную диагностику туберкулеза и вирусного поражения легких; коррекцию нутритивного статуса и анемии; мониторинг маркеров системного воспаления (СРБ, прокальцитонин) и коагуляции (Д-димер, фибриноген).

3. При поступлении пациента с внебольничной пневмонией для стратификации риска неблагоприятного исхода рекомендовано использовать разработанную прогностическую модель, включающую показатели: уровень мочевины, наличие соматических заболеваний, результат ПЦР на НКИ, уровень общего белка, прокальцитонина и С-реактивного белка. Модель может применяться как дополнение к стандартной шкале CURB-65.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании проведенной работы перспективным представляется изучение внебольничной пневмонии с позиции сочетанной патологии с различными инфекционными агентами, с вирусными, микобактериальными и ВИЧ-инфекцией. Наличие ВИЧ-инфекции у пациента без АРВТ предполагает более тяжелое течение и высокую вероятность развития туберкулезной инфекции.

Мультифакторный генез заболевания легких предполагает создание новых рекомендаций для диагностики и лечения с набором оптимальных препаратов и своевременной респираторной поддержки. Отсутствие МБТ при поступлении пациента не исключает туберкулез. Поражения легких при ВИЧ-инфекции остаются ведущими причинами смерти и требуют совершенствования подходов к диагностике и лечению с момента поступления в пульмонологический стационар.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдуллаев, Р.Ю. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, В.А. Шорохова // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 2 (140). – С. 36-43.

2. Абдуллаев, Р.Ю. Туберкулез и COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, В.А. Шорохова // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 4 (148). – С. 13-17.

3. Алтымышева, Н.А. Влияние COVID-19 на туберкулез / Н.А. Алтымышева, Н.А. Шейшеева, А.А. Токтогонова, А.Д. Исмаилова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2023. – № 2. – С. 44-48.

4. Альжанов, Р.С. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез / Р.С. Альжанов, А.В. Пятибратова, Д.В. Краснов, Д.В. Капустин, С.В. Ануфриев // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 14-21.

5. Амосова, Е.А. Вакцинация БЦЖ. Двойная защита? / Е.А. Амосова, О.А. Храмкова, О.С. Козлова // Врач. – 2022. – Т. 33, № 12. – С. 82–87.

6. Арбулиева, Е.А. Клинические проявления COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.А. Арбулиева, С.А. Магомедова, Ц.Ш. Омарова, З.Г. Тагирова, И.Т. Шахбанов, Х.Д. Перадзе // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – № 1 (38). – С. 38-40.

7. Барканова, О.Н. Туберкулез в сочетании с COVID-19 / О.Н. Барканова, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 2 (82). – С. 33-37.

8. Белоцерковская, Ю.Г. Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях: актуальные вопросы антибактериальной терапии / Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 9. – С. 178–183.

9. Богородская, Е.М. Туберкулез и COVID-19 / Е.М. Богородская, И.В. Ноздреватых, Е.А. Котова, М.В. Синицын, С.Е. Борисов, С.А. Оприщенко, А.Л. Собкин // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 1. – С. 3-4.

10. Бородулина, Е.А. Динамика характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, Э.В. Бородулина // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 35-40.

11. Бородулина, Е.А. Вопросы выявления туберкулеза в общеврачебной практике / Е.А. Бородулина // Врач. – 2023. – Т. 34, № 2. – С. 5-10.

12. Бородулина, Е.А. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % ПРИ COVID-19 / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 101-108.

13. Бородулина, Е.А. Проблемы диагностики заболеваний легких при выявлении симптома "матового стекла" (обзор литературы) / Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Е.В. Яковлева // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 54-62.

14. Бородулина, Е.А. Лучевая диагностика туберкулёза в скрининге пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.А. Бородулина, А.Н. Кузнецова, Б.Е. Бородулин // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 58-65.

15. Бородулина, Е.А. Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Е.С. Вдоушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 59-64.

16. Бородулина, Е.А. Сравнительное исследование гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина,

А.Е. Суханова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 11. – С. 645-649.

17. Бурцева Е.И. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-COV-2 в 2018-2021 годы / Е.И. Бурцева, Л.В. Колобухина, О.Л. Воронина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2022. - Т. 21. - № 4. - С. 16-25.

18. Вдоушкина, Е.С. Сроки обращения и тяжесть состояния пациентов с поражением легких и подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении в стационар в период начала пандемии / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, А.В. Суханова, К.В. Жилинская, А.В. Сутягин // Врач. – 2020. – Т. 31, № 11. – С. 60-63.

19. Вдоушкина, Е.С. Факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.А. Курдюкова, С.А. Зубакина // Медицинский альянс. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 19-24.

20. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. – 2024.

21. Волчкова, Е.В. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии / Е.В. Волчкова, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 225–232.

22. Денисова, О.А. Постковидный синдром: организующаяся COVID-19-ассоциированная пневмония. Клинический случай / О.А. Денисова, Т.В. Жогина, А.В. Тетенева, И.Д. Беспалова, Т.Г. Харина, А.Е. Захарченко, Г.Э. Черногорюк, Д.А. Винокурова, Д.А. Шуматова, Н.Д. Яровой // Респираторная медицина. – 2025. – Т. 1, № 1. – С. 65–72.

23. Жумабеков, Е. Факторы риска летальных исходов COVID-19 на фоне ВИЧ инфекции / Е. Жумабеков, А. Дмитровский, Н. Оспанбекова, А.

Нуркеримова, А. Ахметова // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2022. – № 77-1. – С. 28-32.

24. Зельтер, П. Компьютерная томография с применением автоматического количественного анализа у больных с пневмонией, вызванной COVID-19 / П. Зельтер, А. Колсанов, С. Чаплыгин, А. Понятов, С. Первушкин // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2020. – № 51-2. – С. 30-35.

25. Зельтер, П.М. Визуальная и автоматическая оценки объёма поражения лёгких на компьютерной томографии при пневмонии, вызванной COVID-19 / П.М. Зельтер, А.В. Колсанов, С.С. Чаплыгин, С.С. Первушкин // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 6 (48). – С. 5-13.

26. Зубань, О.Н. COVID-19 у больных ВИЧ и туберкулезом / О.Н. Зубань, О.В. Смирнова, М.Н. Решетников // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 32-39.

27. Зубакина, С.А. COVID-19, туберкулез и внебольничная пневмония: сочетанное поражение легких (клинический пример) / С.А. Зубакина, К.В. Жилинская, Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Е.В. Яковлева, Е.И. Поваляев // Врач. – 2025. – Т. 36, № 2. – С. 37-40.

28. Кенц, А.С. Методика интерпретации патологических изменений легких с использованием компьютерной томографии для диагностики COVID-19 / А.С. Кенц, Ю.А. Хамад, К.В. Симонов, А.С. Кругляков // Медицина и высокие технологии. – 2021. – № 1. – С. 14-23.

29. Коломиец, В.М. Формирование эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных контингентах при пандемии COVID-19 / В.М. Коломиец, Н.А. Польщикова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 1 (37). – С. 39-40.

30. Котляров, П.М. Компьютерная томография в динамическом мониторинге вирусной пневмонии ассоциированной с COVID-19 (клиническое наблюдение)

/ П.М. Котляров, Г.А. Паньшин, А.А. Гваришвили, Е.В. Егорова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 90-105.

31. Лебедева, И.Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика / И.Б. Лебедева, И.Ю. Осинцева, Т.Е. Бондаренко, Т.В. Пьянзова, Е.Б. Брусина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 71–84.

32. Левченко, К.В. Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей / К.В. Левченко, В.Н. Бондаренко, В.М. Мицура, Д.В. Тапальский // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 27–34.

33. Майсеенко, В.И. Особенности коинфекции туберкулез легких/COVID-19 / В.И. Майсеенко, И.В. Буйневич, О.Л. Тумаш // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 2 S2. – С. 76.

34. Макиев, В.Г. Использование искусственного интеллекта для диагностики COVID-19 по данным компьютерной томографии / В.Г. Макиев, Г.Г. Макиев // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 12–2 (68). – С. 73-81.

35. Морозов, С.П. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / С.П. Морозов, В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин, О.А. Мокиенко, А.В. Владзимирский, А.С. Белевский, Д.Н. Проценко, М.А. Лысенко, О.В. Зайратьянц, Е.Л. Никонов // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 7-14.

36. Морозов, С.П. Диагностическая точность компьютерной томографии для определения необходимости госпитализации пациентов с COVID-19 / С.П. Морозов, Р.В. Решетников, В.А. Гомболевский, Н.В. Ледихова, И.А. Блохин, О.А. Мокиенко // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 5-16.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

38. Петриков, С.С. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения / С.С. Петриков, И.Е. Попова, Р.Ш. Муслимов, К.А. Попугаев, Е.В. Кислухина, Л.С. Коков // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 14-26.

39. Плесковская, А.С. Вакцинация БЦЖ: иммунологические механизмы противодействия COVID-19 / А.С. Плесковская, М.Д. Ганеева, А.В. Царева [и др.] // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 112–128.

40. Поваляева, Л.В. Особенности COVID-19 при поражении легочной ткани у поступающих на стационарное лечение / Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Ж.П. Васнева, А.Н. Герасимов, А.Е. Суханова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3 (42). – С. 28-34.

41. Рахвалов, А.П. Особенности течения COVID-19 пневмонии у больных сочетанной коинфекцией ВИЧ/туберкулез / А.П. Рахвалов, Л.Д. Стецюк, М.В. Синицын, Е.М. Богородская // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 3. – С. 45-53.

42. Розанова, С.М. Вторичная бактериальная пневмония у пациентов с COVID19: распространение и этиология / С.М. Розанова, М.В. Кырф, Е.Ю. Перевалова, Л.В. Шевелева, О.М. Оленькова, Я.Б. Бейкин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № S1. – С. 34-35.

43. Рязанов, В.В. Особенности проведения компьютерной томографии в диагностике COVID-19 / В.В. Рязанов, В.П. Куценко, С.К. Садыкова, С.В. Меньшикова, П.В. Селиверстов // Врач. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 53-55.

44. Самородская, И.В. COVID-19 и пневмония - смертность и особенности кодирования (на примере Московской области) / И.В. Самородская, Е.П. Какорина, А.А. Зайцев, С.Б. Ерофеева // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2024. – № 4 (46). – С. 30-39.

45. Степанова, Е.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Т.Н. Виноградова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 61-69.

46. Теплова, Н.В. Коронавирусная инфекция и бактериальная пневмония: актуальные акценты и курс на рациональную антибиотикотерапию / Н.В. Теплова, О.М. Ромашов, Я.Г. Амелина // Лечебное дело. – 2024. – № 1. – С. 8–13.

47. Тихонова, Е.П. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19 / Е.П. Тихонова, А.А. Савченко, Т.А. Елистратова, Ю.С. Калинина, Т.Ю. Кузьмина, Э.В. Каспаров [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 61–68.

48. Цыбикова, Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в россии в период до и во время пандемии COVID-19 / Э.Б. Цыбикова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 29-35.

49. Шишкина, Е.Р. Туберкулез легких и COVID-19 / Е.Р. Шишкина, Л.А. Эргешова, А.Д. Егорова, О.М. Гордеева // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2022. – № S1. – С. 72-73.

50. Шубина, А.Т. Клинический анализ крови при дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.Т. Шубина, Е.А. Бородулина, Д.А. Кудлай, А.Н.

Герасимов, Е.В. Яковлева // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 66-71.

51. Abakar, M.A.A. Comparative analysis of immunological biomarkers in COVID-19 and bacterial pneumonia / M.A.A. Abakar [et al.] // J Med Life. – 2023. – PMID: 38585537.

52. Ai, T. 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, C. Zhan, C. Chen, W. Lv // Radiology. – 2020. – Vol. 296(2). - E32-E40.

53. Ata, F. A 28-Year-Old Man from India with SARS-Cov-2 and Pulmonary Tuberculosis Co-Infection with Central Nervous System Involvement / F. Ata, Q. Yousaf, J. Veliyankodan Parambil, J. Parengal, M.G. Mohamedali, Z. Yousaf // The American Journal of Case Reports. – 2020. – Vol. 21. – e926034.

54. Bai, Y. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics / Y. Bai [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. – 2021. – Vol. 22,2. – P. 87-98.

55. Bernheim, A. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang, Y. Yang, Z.A. Fayad, N. Zhang // Radiology. – 2020. – Vol. 295(3). – P. 200463.

56. Bianchi, A. Assessment of cerebrovascular disease with computed tomography in COVID-19 patients: correlation of a novel specific visual score with increased mortality risk / A. Bianchi, L.N. Mazzoni, S. Busoni [et al.] // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 126(4). – P.570-576.

57. Bosch, L. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease / L. Bosch, F. Luppi, G. Ferrara, M. Mura // Ther Adv Respir Dis. – 2022. – Vol. 16. – 17534666221117002.

58. Calza, L. COVID-19 in patients with HIV-1 infection: a single-centre experience in northern Italy / L. Calza, I. Bon, M. Tadolini, M. Borderi, V. Colangeli, L. Badia [et al.] // Infection. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 333–337.

59. Carlicchi, E. Chest-CT mimics of COVID-19 pneumonia-a review article / E. Carlicchi [et al.] // Emerg Radiol. – 2021. – Vol. 28(3). – P. 507–518.

60. Chen, C. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis / C. Chen, Y. Zhou, D.W. Wang // Herz. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–3.

61. Chen, X. The microbial coinfection in COVID-19 / X. Chen, B. Liao, L. Cheng, X. Peng, X. Xu, Y. Li [et al.] // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2020. – Vol. 104, № 18. – P. 7777–7785.

62. Cheng, Z. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China / Z. Cheng, Y. Lu, Q. Cao, L. Qin, Z. Pan, F. Yan // AJR Am J Roentgenol. – 2020. – Vol. 225, № 1. – P. 121–126.

63. Choi, H. Extension of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on chest CT and implications for chest radiograph interpretation / H. Choi, X. Qi, S.H. Yoon [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 2, № 2. – Art. e200010.

64. Cordier, J.F. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary / J.F. Cordier, V. Cottin // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 32. – P. 310–321.

65. Corman, V.M. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR / V.M. Corman, O. Landt, M. Kaiser, R. Molenkamp, A. Meijer, D.K. Chu // Eurosurveillance. – 2020. – Vol. 25. – 2000045.

66. Cozzi, D. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19 / D. Cozzi [et al.] // Jpn J Radiol. – 2021. – Vol. 39, № 9. – P. 815–824.

67. Cozzi, D. Chest x-ray in new Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome / D. Cozzi, M. Albanesi, E. Cavigli [et al.] // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 125, № 8. – P. 730–737.

68. Cribbs, S.K. Metabolomics of Bronchoalveolar Lavage Differentiate Healthy HIV-1-Infected Subjects from Controls / S.K. Cribbs, Y. Park, D.M. Guidot, G.S.

Martin, L.A. Brown, J. Lennox, D.P. Jones // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 579-585.

69. Dass, S.A. The COVID-19/Tuberculosis Syndemic and Potential Antibody Therapy for TB Based on the Lessons Learnt From the Pandemic / S.A. Dass [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 833843.

70. Davies, M.A. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa / M.A. Davies // medRxiv. – 2020.

71. Diao, B. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan, X. Chen, Y. Liu, L. Ning [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – 827.

72. Duarte, R. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19 / R. Duarte, A. Aguiar, M. Pinto, I. Furtado, S. Tiberi, K. Lönnroth, G.B. Migliori // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 338-344.

73. Duzgun, S.A. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker / S.A. Duzgun, G. Durhan, F.B. Demirkazik [et al.] // Insights Imaging. – 2020. – Vol. 11. – 118.

74. Fang, Y. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR / Y. Fang, H. Zhang, J. Xie, M. Lin, L. Ying, P. Pang // Radiology. – 2020.

75. Fistera, D. What about the others: differential diagnosis of COVID-19 in a German emergency department / D. Fistera [et al.] // BMC Infect Dis. – 2021. – – Vol. 21, № 1. – P. 969.

76. Floridi, C. Radiological diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a practical guide / C. Floridi, M. Fogante, A. Agostini [et al.] // Acta Biomed. – 2020. – Vol. 91, № 8. – P. 51–59.

77. Geneva: World Health Organization. Global tuberculosis report. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2021.

78. Giovagnoni, A. Facing the COVID-19 emergency: we can and we do / A. Giovagnoni // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 125, № 4. – P. 337–338.

79. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet / UNAIDS, 2019.

80. Gopalaswamy, R. Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis / R. Gopalaswamy, S. Subbian // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – 3773.

81. Grassi, R. COVID-19 pneumonia: computed-aided quantification of healthy lung parenchyma, emphysema, ground glass and consolidation on chest computed tomography (CT) / R. Grassi, M.P. Belfiore, A. Montanelli [et al.] // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 125, № 12. – P. 1233–1240.

82. Guarnera, A. Idiopathic Interstitial Pneumonias and COVID-19 Pneumonia: Review of the Main Radiological Features and Differential Diagnosis / A. Guarnera [et al.] // Tomography. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 697–710.

83. Guinn, K.M. Tuberculosis: Just the FAQs / K.M. Guinn, E.J. Rubin // MBio. – 2017. – Vol. 8. – e01910–e01917.

84. Gupta, P. Triple Burden: The Incorrigible Threat of Tuberculosis, HIV, and COVID-19 / P. Gupta, D. Sandhu, V. Gupta, L. Singhal // Infect Disord Drug Targets. – 2024. – Vol. 24, № 4. – P. 1-7.

85. Gupta, U. COVID-19 and Tuberculosis: A Meeting of Two Pandemics! / U. Gupta [et al.] // J Assoc Physicians India. – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 47–50.

86. Hani, C. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis / C. Hani, N.H. Trieu, I. Saab, S. Dangeard, S. Bennani, G. Chassagnon, M.P. Revel // Diagn Interv Imaging. – 2020. – Vol. 101, № 5. – P. 263-268.

87. Hansell, D.M. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging / D.M. Hansell, A.A. Bankier, H. MacMahon, T.C. McLoud, N.L. Muller, J. Remy // Radiology. – 2008. – Vol. 246, № 3. – P. 697–722.

88. Hasan, M.J. Syndemic of Tuberculosis and COVID-19 in Bangladesh / M.J. Hasan, A. Akther, J. Fardous, M.A.S. Khan // Asia Pac J Public Health. – 2021. – Vol. 33, № 8. – P. 992-994.

89. Hellemons, M.E. Dequamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes / M.E. Hellemons, C.C. Moor, J. von der Thusen [et al.] // Eur Respir Rev. – 2020. – Vol. 29, № 156. – 190181.

90. Hidalgo, A. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic–pathologic correlation / A. Hidalgo, T. Franquet, A. Giménez [et al.] // Eur Radiol. – 2006. – Vol. 16, № 11. – P. 2463–2470.

91. Hong, J.Y. Severity-Adjusted Dexamethasone Dosing and Tocilizumab Combination for Severe COVID-19 / J.Y. Hong, J.H. Ko, J. Yang, S. Ha, E. Nham, K. Huh [et al.] // Yonsei Med J. – 2022. – Vol. 63, № 5. – P. 430–439.

92. Horo, K. Comparative diagnosis of bacterial pneumonia and pulmonary tuberculosis in HIV positive patients / K. Horo, A. Koné, M.O. Koffi, J.M. Ahui, C.V. Brou-Godé, A.B. Kouassi, A. N'Gom, N.G. Koffi, E. Aka-Danguy // Revue des Maladies Respiratoires. – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 47-97.

93. Huang, T. Discovering common pathogenetic processes between COVID-19 and tuberculosis by bioinformatics and system biology approach / T. Huang, J. He, X. Zhou, H. Pan, F. He, A. Du, B. Yu, N. Jiang, X. Li, K. Yuan, Z. Wang // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – 1280223.

94. Jain, S. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults / S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, S. Fakhran, R. Balk, A.M. Bramley [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 415–427. –

95. Katran, Z.Y. Two Difficult Pandemics: Tuberculosis and COVID-19 / Z.Y. Katran [et al.] // Int J Mycobacteriol. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. 143–147.

96. Ketai, L. Community-Acquired Pneumonia: Postpandemic, Not Post-COVID-19 / L. Ketai [et al.] // Semin Respir Crit Care Med. – 2022. – Vol. 43, № 2. – P. 273–284.

97. Kligerman, S. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): Evolving

knowledge and remaining questions / S. Kligerman, C. Raptis, B. Larsen, T.S. Henry, A. Caporale, H. Tazelaar [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 294. – P. 491–505.

98. Kooraki, S. Coronavirus outbreak: what the department of radiology should know / S. Kooraki, M. Hosseiny, L. Myers, A. Gholamrezanezhad // J Am Coll Radiol. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 447–451.

99. Kuhlman, J.E. Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings / J.E. Kuhlman, M. Kavuru, E.K. Fishman, S.S. Siegelman // Radiology. – 1990. – Vol. 175. – P. 711–714.

100. Kumar, D.R. COVID-19 and TB co-infection-'Finishing touch" in perfect recipe to 'severity' or 'death' / D.R. Kumar, D.B. Bhattacharya, D.V. Meena, D.M. Soneja, D.N. Wig // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 81. – e39–e40.

101. Lansbury, L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 266–275.

102. Li, K. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia / K. Li, J. Wu, F. Wu, D. Guo, L. Chen, Z. Fang // Invest Radiol. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 327–331.

103. Luke, E. TB and COVID-19: An Exploration of the Characteristics and Resulting Complications of Co-infection / E. Luke [et al.] // Front Biosci (Schol Ed). – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 1.

104. Luo, L. CT differential diagnosis of COVID-19 and non-COVID-19 in symptomatic suspects: a practical scoring method / L. Luo [et al.] // BMC Pulm Med. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 129.

105. Lynch, D.A. Idiopathic interstitial pneumonia: CT features / D.A. Lynch, W.D. Travis, N.L. Muller [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 236, № 1. – P. 10–21.

106. Machitori, A. Computed tomography surveillance helps tracking COVID-19 outbreak / A. Machitori, T. Noguchi, Y. Kawata [et al.] // Jpn J Radiol. – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 1169–1176.

107. Magee, A.L. Imaging of hypersensitivity pneumonitis / A.L. Magee, S.M. Montner, A. Husain [et al.] // Radiol Clin. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 1033–1046.

108. Matsushita, Y. Delay of COVID-19 diagnosis due to aspiration pneumonia / Y. Matsushita [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 308–312.

109. Matatiele, M. Tri-infection: Tuberculosis, HIV, COVID-19 and the already strained South African health system / M. Matatiele, N. Stiegler, J.P. Bouchard // Brain Behav Immun. – 2021. – Vol. 96. – P. 5-6.

110. Mirzaei, R. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 / R. Mirzaei, P. Goodarzi, M. Asadi, A. Soltani, H.A.A. Aljanabi, A.S. Jeda [et al.] // IUBMB Life. – 2020. – Vol. 72, № 10. – P. 2097–2111.

111. Mocroft, A. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE) / A. Mocroft, J.D. Lundgren, M.L. Sabin [et al.] // PLoS Medicine. – 2013. – Vol. 10, № 9. - e1001510.

112. Moser, D. SARS-CoV-2 pneumonia and bacterial pneumonia patients differ in a second hit immune response model / D. Moser [et al.] // Sci Rep. – 2022. Vol. 12, № 1. – P. 15485.

113. Mousquer, G.T. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace / G.T. Mousquer, A. Peres, M. Fiegenbaum // Tuberculosis (Edinb). – 2020. – Vol. 126. – 102020.

114. Mulale, U.K. Fatal SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis coinfection in an infant: insights from Botswana / U.K. Mulale, T. Kashamba, J. Strysko, L.T. Kyokunda // BMJ Case Reports. – 2021. – Vol. 14. – e239701.

115. Musher, D.M. Normal respiratory flora as a cause of community-acquired pneumonia / D.M. Musher, S.S. Jesudasen, J.W. Barwatt, D.N. Cohen, B.J. Moss, M.C. Rodriguez-Barradas // Open Forum Infect Dis. – 2020. – Vol. 7. – ofaa307.

116. Musher, D.M. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study / D.M.

Musher, I.L. Roig, G. Cazares, C.E. Stager, N. Logan, H. Safar // J Infect. – 2013. – Vol. 67. – P. 11–18.

117. Myall, K.J. Persistent Post–COVID-19 Interstitial Lung Disease. an Observational Study of Corticosteroid Treatment / K.J. Myall, B. Mukherjee, A.M. Castanheira, J.L. Lam, G. Benedetti, S.M. Mak [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2021. – Vol. 18. – P. 799–806.

118. Neri, E. Use of CT and artificial intelligence in suspected or COVID-19 positive patients: statement of the Italian society of medical and interventional radiology / E. Neri, V. Miele, F. Coppola, R. Grassi // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 125, № 5. – P. 505–508.

119. Oikonomou, A. Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies / A. Oikonomou, N.L. Müller, S. Nantel // Am J Roentgenol. – 2003. – Vol. 181, № 2. – P. 507–511.

120. Ortiz-Martinez, Y. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports / Y. Ortiz-Martinez, C. Mejia-Alzate, A. Vega-Vera, J.E. Fajardo-Rivero, A.J. Rodriguez-Morales // International Journal of Mycobacteriology. – 2021. – Vol. 10. – P. 214–215.

121. Pagán, A.J. The Formation and Function of Granulomas / A.J. Pagán, L. Ramakrishnan // Annual Review of Immunology. – 2018. – Vol. 36. – P. 639–665.

122. Palmisano, A. Chest CT in the emergency department for suspected COVID-19 pneumonia / A. Palmisano, G.M. Scotti, D. Ippolito [et al.] // Radiol Med (Torino). – 2020..

123. Pan, F. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) Pneumonia / F. Pan, T. Ye, P. Sun, S. Gui, B. Liang, L. Li // Radiology. – 2020. – – Vol. 295, №. 3. – P. 715–721.

124. Petrone, L. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2 / L. Petrone, E. Petruccioli, V. Vanini, G. Cuzzi, G.

Gualano, P. Vittozzi [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 113. – P. S82–S87.

125. Pierangeli, A. Respiratory syncytial virus / A. Pierangeli, C. Scagnolari, G. Antonelli // Minerva Pediatr. – 2018. – Vol. 70, № 6. – P. 553–565.

126. Rawashdeh, M.A. Radiation dose reduction considerations and imaging patterns of ground glass opacities in coronavirus: risk of over exposure in computed tomography / M.A. Rawashdeh, C. Saade // Radiol Med (Torino). – 2020. – Vol. 126, № 3. – P. 380–387.

127. Riou, C. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection / C. Riou, E. du Bruyn, C. Stek, R. Daroowala, R.T. Goliath, F. Abrahams [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Vol. 131. – e149125.

128. Rouzé, A. coVAPid study group. Early bacterial identification among intubated patients with COVID-19 or influenza pneumonia: a European multicenter comparative cohort study / A. Rouzé, I. Martin-Loeches, P. Povoa, M. Metzelard, D. Du Cheyron, F. Lambiotte [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2021. – Vol. 204. – P. – 546 - 556.

129. Rubin, G.D. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner society / G.D. Rubin, C.J. Ryerson, L.B. Haramati [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296. – P. 172–180.

130. Salehi, S. A systematic review of imaging findings in 919 patients / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, A. Gholamrezanezhad // AJR Am J Roentgenol. – 2020. – Vol. 215, №. 1. – P. 87–93.

131. Saunders, M.J. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm / M.J. Saunders [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56, №. 1. – P. 2001348.

132. Shabrawishi, M. New disease and old threats: a case series of COVID-19 and tuberculosis coinfection in Saudi Arabia / M. Shabrawishi, A. AlQarni, M. Ghazawi,

B. Melibari, T. Baljoon, H. Alwafi [et al.] // Clinical Case Reports. – 2021. – Vol. 9. – e04233.

133. Singh, A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis: convergence can be fatal / A. Singh, R. Prasad, A. Gupta, K. Das, N. Gupta // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2020. – Vol. 90. – P. 1–9.

134. Ssentongo, P. Prevalence of HIV in patients hospitalized for COVID-19 and associated mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, E.S. Heilbrunn, A.E. Ssentongo [et al.] // IDWeek 2020. – October 21-25, 2020. – Poster 393.

135. Sy, K.T.L. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 / K.T.L. Sy, N.J.L. Haw, J. Uy // Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 52. – P. 902–907.

136. Tadolini, M. On tuberculosis and COVID-19 co-infection / M. Tadolini, J.M. García-García, F.X. Blanc, S. Borisov, D. Goletti, I. Motta, L.R. Codecasa, S. Tiberi, G. Sotgiu, G.B. Migliori // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56, № 2. – 2002328

137. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18(2). – P. 1233-1234.

138. TB/COVID-19 Global Study Group. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study // Int J Tuberc Lung Dis. – 2021. – Vol. 25, № 1.

139. Tham, S.M. Four Patients with COVID-19 and Tuberculosis, Singapore, April-May 2020 / S.M. Tham, W.Y. Lim, C.K. Lee, J. Loh, A. Premkumar, B. Yan [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 26. – P. 2764–2766.

140. Tomassetti, S. Nonspecific interstitial pneumonia: what is the optimal approach to management? / S. Tomassetti, J.H. Ryu, S. Piciucchi et al. // Semin Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 378–394.

141. Udoakang, A.J. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Menage a Trois / A.J. Udoakang, A.L. Djomkam Zune, et al. // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – 1104828.

142. UNAIDS. 2020 Global AIDS Update – Seizing the moment – Tackling entrenched inequalities to end epidemics. – Geneva: UNAIDS, 2020. – 380 p.

143. United Nations Programme on HIV and AIDS. Global HIV & AIDS statistics – fact sheet. – Geneva, Switzerland: UNAIDS, 2022.

144. Van Cauwelaert, S. Even if it looks like COVID-19, think again: the importance of differential diagnosis during a pandemic / S. Van Cauwelaert [et al.] // Acta Clin Belg. – 2022. – Vol. 77, № 2. – P. 416–420.

145. Visca, D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects / D. Visca [et al.] // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 151–165.

146. Visca, D. Tuberculosis in the time of COVID-19: quality of life and digital innovation / D. Visca, S. Tiberi, E. Pontali, A. Spanevello, G.B. Migliori // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56, № 2. – 2001998.

147. Wang, M.Y. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development / M.Y. Wang, R. Zhao, L.J. Gao, X.F. Gao, D.P. Wang, J.M. Cao // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Vol. 10. – 587269.

148. Wang, Y. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study / Y. Wang, C. Dong, Y. Hu, C. Li, Q. Ren, X. Zhang // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. E55–E64.

149. Wang, Y. Prevalence of comorbid tuberculosis amongst COVID-19 patients: A rapid review and meta-analysis / Y. Wang, J. Xu, Y. Wang, H. Hou, L. Shi, H. Yang // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75, № 11. – e14867.

150. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 163 / World Health Organization, 2020.

151. World Health Organization. Tuberculosis (TB). – Brazzaville, Republic of Congo: WHO | Regional Office for Africa, 2022.

152. Yang, W. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China / W. Yang, Q. Cao, L. Qin, X. Wang, Z. Cheng, A. Pan // J Infect. – 2020. – Vol. 80. – P. 388–893.

153. Yuan, M. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / M. Yuan, W. Yin, Z. Tao, W. Tan, Y. Hu // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – e0230548.

154. Zhou, A. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China / A. Zhou, Y. Wang, T. Zhu, L. Xia // Am J Roentgenol. – 2020. – Vol. 214. – P. 1–8.

155. Zhou, J. Differential diagnosis between the coronavirus disease 2019 and Streptococcus pneumoniae pneumonia by thin-slice CT features / J. Zhou [et al.] // Clin Imaging. – 2021. – Vol. 69. – P. 318–323.

156. Zhu, N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, №.8. – P. 727-733.

157. Zu, Z.Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China / Z.Y. Zu, M.D. Jiang, P.P. Xu, W. Chen, Q.Q. Ni, G.M. Lu // Radiology. – 2020. – Vol. 296, №2. – P. E15-E25.