

К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19

Д.А.Стрелкова¹ ✉, А.А.Иргискин¹, С.А.Рачина^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

С развитием пандемии коронавирусной инфекции и снижении заболеваемости значительную роль в эпидемиологии внебольничных пневмоний (ВП) вновь начнут играть бактериальные возбудители. В ходе многочисленных исследований уже изучены клинические, лабораторные и инструментальные показатели, позволяющие провести дифференциальную диагностику между вирусной инфекцией и бактериальной пневмонией. Выявлена роль классических (например, С-реактивный белок, прокальцитонин, лейкоциты) и новых (например, белок МхА1, програнулин, копеппин) лабораторных маркеров. Обнаружены различия в рентгенологической картине по данным компьютерной томографии и сонографических паттернах при ультразвуковом исследовании легких. **Целью** обзора явилось представление данных о дифференциальной диагностике между поражением легких при вирусных инфекциях, включая COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), и бактериальной ВП. **Заключение.** Несмотря на многочисленные исследования, вопрос дифференциации бактериальной ВП и вирусного поражения легких, в т. ч. связанного с коронавирусной инфекцией, без проведения микробиологических исследований является сложной задачей, при решении которой требуется совокупная оценка не только клинических и лабораторных данных, но и современных визуализирующих исследований. Особый интерес при этом, видимо, будут представлять экспресс-тесты.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, дифференциальная диагностика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00422 (<https://rscf.ru/project/23-25-00422/>).

© Стрелкова Д.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Стрелкова Д.А., Иргискин А.А., Рачина С.А. К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 670–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4161

Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and lung damage in respiratory viral infections, including COVID-19

Daria A. Strelkova¹ ✉, Artem A. Irgiskin¹, Svetlana A. Rachina^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

Abstract

With the development of the coronavirus pandemic and its decline, bacterial pathogens will again play a significant role in the epidemiology of community-acquired pneumonia (CAP). Numerous studies have already examined clinical, laboratory, and instrumental indicators that allow differential diagnosis between viral infection and bacterial pneumonia. The role of conventional (e.g., C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes) and novel laboratory markers (e.g., MxA1 protein, progranulin, copeptin) was revealed. Differences in lung CT and ultrasound findings were noted. **The aim** of this publication is to present data on the differential diagnosis between pulmonary involvement in viral infections, including COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), and bacterial CAP. **Conclusion.** Despite numerous studies, distinguishing bacterial CAP from viral lung injury, including that associated with COVID-19 infection, without microbiologic testing is a challenging task that requires a combined assessment of clinical data, laboratory data, and modern imaging studies. Obviously, express testing will be of particular interest in this case.

Key words: COVID-19, community-acquired pneumonia, differential diagnosis.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No.23-25-00422 (<https://rscf.ru/project/23-25-00422/>).

© Strelkova D.A. et al., 2023

For citation: Strelkova D.A., Irgiskin A.A., Rachina S.A. Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and lung damage in respiratory viral infections, including COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 670–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4161

Как в России, так и во всем мире на сегодняшний день, несмотря на определенную стабилизацию ситуации, COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) продолжает занимать значимое место в структуре острых респираторных инфекций, протекающих с поражением легких [1]. В период пандемии, когда подавляющее большинство случаев поражения легких приходится на долю одного возбудителя, основная задача заключается в быстрой детекции и адекватной терапии преобладающего инфекционного агента. Однако с ростом числа переболевших и вакцинированных заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП), представляющей собой инфекцию преимущественно бактериальной этиологии, неизбежно увеличится. Таким образом, возрастет актуальность ранней дифференциальной диагностики бактериальной пневмонией (БП) и вирусного поражения легких, в т. ч. ассоциированного с COVID-19, при которых требуются не только различные подходы к оказанию медицинской помощи, но и различная тактика лечения [2, 3]. Это касается, в частности, использования антибактериальных препаратов (АБП), глюкокортикостероидов и иммунобиологических препаратов.

Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии

Проблема дифференциальной диагностики вирусного поражения легких и БП в «докоронавирусный» период наиболее интенсивно изучалась на детской популяции. Это связано с тем, что вирусы вносят более значимый вклад в структуру возбудителей ВП у детей по сравнению с таковой у взрослых, при этом считается, что на их долю приходится 30–70 % пневмоний установленной этиологии [4].

С целью разграничения вирусного поражения легких и БП использовались различные клинические симптомы и признаки (лихорадка, ринорея, частота дыхательных движений, сатурация и др.), стандартные лабораторные сывороточные воспалительные маркеры (СВМ) (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в крови) и относительно новые маркеры (белок устойчивости к миксовирусам A1 (MxA1) и амфотерин) [5–9].

В 2020 г. опубликован обзор исследований, по результатам которых изучалась значимость уровня различных рутинно доступных СВМ для дифференциальной диагностики вирусных и БП в детской популяции [5]. По данным большинства работ показано, что их уровень у детей в случае подтвержденной БП значимо выше по сравнению с таковым при вирусном поражении легких. Однако отмечены также вариабельная чувствительность и / или специфичность СВМ в разграничении инфекционного процесса разной этиологии, сложности с выбором оптимальной «точки отсечения» для принятия клинических решений и неопределенность перспектив применения уровня СВМ в популяции пациентов с вирусными и бактериальными коинфекциями.

Отдельные работы свидетельствуют о том, что более перспективной для дифференциальной диагностики ВП и вирусного поражения легких может оказаться комбинация нескольких лабораторных маркеров, а также их сочетание с клиническими данными. Так, в исследовании *M. U. Bhuiyan et al.* показано, что среди госпитализированных пациентов (возраст ≤ 17 лет) специфичность СРБ с пороговым значением ≥ 72 мг / л в верификации ВП бактериальной этиологии существенно возрастала при добавлении клинических симптомов и признаков (лихорадка, отсутствие ринореи) [6]. *M. A. Elemraïd et al.* обнаружено, что модель для дифференциальной диагностики вирусной и БП, включающая возраст, уровень СРБ и нейтрофилов крови, у детей (возраст ≤ 16 лет) характеризовалась 75,7%-ной чувствительностью и 89,4%-ной специфичностью [7].

Исследования, посвященные дифференциальной диагностике ВП бактериальной этиологии и вирусного поражения легких у взрослых, немногочисленны, что, вероятно, обусловлено меньшим потенциальным вкладом вирусов в структуру этого заболевания вне эпидемий и пандемий. В этих работах наиболее частыми задачами при оценке клинических данных, лабораторных и инструментальных «находок» являются вопросы верификации диагноза ВП как бактериальной инфекции и, соответственно, назначения АБП, а среди лабораторных маркеров чаще других рассматриваются СРБ и ПКТ.

Обзор исследований роли СРБ в диагностике ВП у взрослых, в т. ч. возможности его использования для этиологической верификации заболевания, представлен в статье *A. A. Бобылева и соавт.* [10]. По данным большинства работ по анализу СРБ как диагностического маркера показано, что его средний уровень при верифицированной БП был выше, чем в случае вирусного поражения легких; самые высокие показатели характерны для пневмококковой (ПВП) и легионеллезной пневмонии [11–14]. Тем не менее в отношении этого маркера по-прежнему существует проблема вариабельности данных и выбора оптимального порогового значения, дающего приемлемые чувствительность и специфичность.

Противоречивой остается и возможность применения ПКТ для дифференциации ВП разной этиологии. По результатам рандомизированного проспективного исследования показано, что использование уровня ПКТ при диагностике может существенно сокращать частоту назначения АБП при инфекциях нижних дыхательных путей без негативного влияния на исход [15]. Однако по данным метаанализа 12 исследований, охватывавших пациентов с ВП ($n = 2\,408$), продемонстрированы низкая чувствительность (55 %) и умеренная специфичность (76 %) ПКТ для верификации бактериальной этиологии заболевания [16]. На этом основании был сделан вывод о том, что ПКТ не может быть рекомендован как единственный маркер для оценки этиологии ВП и, соответственно, принятия решения о назначении АБП. Тем не менее ПКТ остается ценным показателем тяжести инфекции, в частности, при выявлении ВП, протекающей с бактериемией [17].

Чувствительными маркерами бактериальной инфекции являются нейтрофилез, токсическая зернистость нейтрофилов, уровень лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево [18, 19]. Однако возможность использования однократного измерения уровня лейкоцитов и определения лейкоцитарной формулы для установления этиологии ВП вызывает у специалистов определенные сомнения ввиду высокой динамичности и изменчивости картины крови [20].

Наконец, в нескольких исследованиях изучалась возможность использования рентгенологических исследований для дифференциальной диагностики пневмоний, ассоциированных с разными возбудителями. Так, по итогам анализа данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) у пациентов ($n = 114$) с инфекционным поражением легких разной этиологии сделан вывод о том, что при вирусном поражении легких не наблюдается консолидаций с воздушной бронхограммой; в случае заболевания бактериальной этиологии достаточно типичные КТ-паттерны выявлены только при пневмо-

нии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и *Pneumocystis jirovecii* [21].

В другом исследовании сравнивались изменения на КТ ОГК при сезонном гриппе и ПВП. У пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, чаще обнаруживались «матовое стекло» и «булыжная мостовая», тогда как при пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, чаще встречались консолидации, закупорка бронхов слизью, центрилобулярные узелки и плевральный выпот [22].

Дифференциальная диагностика бактериальной пневмонии и поражения легких при COVID-19

Клинические характеристики

Клинические особенности COVID-19 хорошо изучены в многочисленных исследованиях и выполненных на их основе обзорах и метаанализах [23–27]. Так, в систематическом обзоре 215 исследований у пациентов с COVID-19 наиболее часто отмечались такие

Таблица 1
Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: клинические характеристики

Table 1
Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: clinical features

Источник	Характеристика исследования	Популяция пациентов	Основные результаты
J.Tian et al., 2020 [28]	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 ($n = 120$); ВП ($n = 134$)	Продукция мокроты чаще встречалась при ВП (29 % vs 17 %; $p = 0,019$), миалгия или слабость – при COVID-19 (28 % vs 17 %; $p = 0,033$). Нет существенных различий в длительности симптомов и при оценке витальных функций (частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление)
Y.Zhou et al., 2020 [29]	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: февраль–апрель (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 ($n = 304$); ВП ($n = 138$)	При COVID-19 чаще регистрировалась лихорадка (56,58 % vs 30,43 %; $p < 0,01$) и одышка (9,54 % vs 2,17 %; $p < 0,01$), при ВП – выделение мокроты (38,41 % vs 3,29 %; $p < 0,01$)
L.Serrano Fernández et al., 2022 [30]	Проспективное наблюдательное исследование. 3 центра в Испании. Период включения: январь–декабрь (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 ($n = 1\,561$); ПВПБ ($n = 663$)	Продолжительность симптомов больше при COVID-19 (7 дней vs 3 дня; $p < 0,001$). При ПВПБ чаще наблюдались нарушение сознания (10,6 % vs 5,3 %), лихорадка (82,7 % vs 71,1 %), гнойная мокрота (46 % vs 3,9 %), одышка (58,9 % vs 52 %) и боль в грудной клетке (51,8 % vs 13,2 %; $p < 0,001$). Пациенты с ПВПБ чаще относились к классу высокого риска по шкале CURB-65 и PORT и чаще госпитализировались в ОРИТ (27,9 % vs 12,9 %; $p < 0,001$)
N.Miyashita et al., 2022 [31]	Проспективное исследование. 5 центров в Японии. Период включения: январь 2017 – декабрь 2021	Взрослые: COVID-19 ($n = 956$); МВП ($n = 210$)	При МВП чаще регистрировались кашель (98,6 % vs 85,9 %), продукция мокроты (98,1 % vs 63,2 %), боль в горле (35,2 % vs 23,8 %), головная боль (29,5 % vs 12,7 %), боль в грудной клетке (15,2 % vs 2,8 %), тошнота и рвота (8,1 % vs 2,3 %), реж – одышка (15,2 % vs 30,6 %) и диарея (2,4 % vs 8,6 %; $p \leq 0,001$). Агевзия и anosmia наблюдались только при COVID-19 (19,2 % и 17,5 % соответственно vs 0 %; $p < 0,001$)
V.J.Horvath et al., 2021 [32]	Исследование случай-контроль с историческим контролем. 2 центра в Венгрии. Период включения: COVID-19 – март–апрель (2020). ВП – январь–апрель (2019)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 ($n = 30$); ВП ($n = 82$); информация о симптомах доступна для $n = 43$	При ВП чаще регистрировались боль в животе (23,3 % vs 3,4 %), диарея (18,6 % vs 0 %) и тошнота (23,3 % vs 3,4 %; $p < 0,05$); по частоте одышки, боли в грудной клетке, кашля / продукции мокроты группы существенно не отличались
G.Qian et al., 2022 [33]	Ретроспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: январь–февраль (2020)	Взрослые: COVID-19 ($n = 24$); ВП ($n = 27$)	Самые частые симптомы при COVID-19 – лихорадка (70,8 %), слабость (50,0 %) и кашель (58,3 %), при ВП – лихорадка (77,8 %), кашель (66,7 %), слабость (25,9 %) и продукция мокроты (25,9 %). Группы не различались по частоте встречаемости симптомов, за исключением диареи (33,3 % при COVID-19 vs 7,4 % при ВП; $p < 0,05$)

Примечание: COVID-19 – *CoronaVirus Disease 2019*; ВП – внебольничная пневмония; ПВПБ – пневмококковая внебольничная пневмония с бактериемией; PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*) – шкала оценки риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии; CURB – алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при внебольничной пневмонии; МВП – микоплазменная внебольничная пневмония; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

симптомы, как лихорадка, кашель, слабость и одышка (76,2; 60,4; 33,6 и 26,2 % случаев соответственно) [26]. В табл. 1 представлены сравнительные исследования популяций взрослых пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и ВП [28–33].

В работе *J.Tian et al.* у больных COVID-19 чаще регистрировались миалгия и слабость и, наоборот, реже — продуктивный кашель. При этом не наблюдалось значимых различий по распространенности сопутствующих заболеваний [28].

Y.Zhiu et al. при сравнении когорты больных COVID-19 и подтвержденной ВП с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 выявлены различия частоты встречаемости лихорадки, одышки и продукции мокроты [29].

При сравнении 2 групп пациентов — с тяжелой ПВП и COVID-19 соответственно *L.Serrano Fernández et al.* в 1-й группе отмечены меньшая продолжительность заболевания, но при этом более тяжелое состояние пациентов с жалобами на боль в грудной клетке и продукцией мокроты [30].

В исследовании *N.Miyashita et al.* пациенты с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, были моложе больных

COVID-19, у них отмечались более высокая частота кашля и продукция мокроты и, напротив, не выявлялись такие симптомы, как потеря вкуса и anosmia [31].

Несмотря на некоторые различия, авторы выполненных исследований весьма скептически оценивали значимость анамнеза и клинических характеристик для дифференциации COVID-19 и ВП. Эта точка зрения подтверждается и результатами недавно опубликованного систематического обзора, по данным которого продемонстрирована низкая диагностическая точность отдельных симптомов и признаков как предикторов наличия COVID-19 [34].

Инструментальная диагностика

Установление этиологии пневмонии с помощью рентгенографии ОГК — трудноразрешимая задача [2]. Повсеместное внедрение КТ ОГК в рутинную клиническую практику закономерно актуализировало интерес к данному методу и его возможностям, например, при раннем разграничении бактериальной ВП и COVID-19. В табл. 2 представлена характеристика

Таблица 2
Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: рентгенологические исследования

Table 2
Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: X-ray imaging

Источник	Характеристика исследования	Популяция пациентов	Основные результаты
<i>J.Tian et al., 2020 [28]</i>	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 120); ВП (<i>n</i> = 134)	При COVID-19 чаще выявлялись двустороннее поражение легких (84 % vs 58 %; <i>p</i> < 0,001) и изменения по типу «матового стекла» (98 % vs 32 %; <i>p</i> < 0,001), при ВП — консолидация (68 % vs 20 %; <i>p</i> < 0,001) и плевральный выпот (15 % vs 3 %; <i>p</i> = 0,002)
<i>M.J.Sähn et al., 2021 [35]</i>	Ретроспективное исследование. 1 центр в Германии. Период включения: COVID-19 — февраль–апрель 2020; пневмонии другой этиологии — январь (2017) — январь (2019)	Взрослые: COVID-19 (<i>n</i> = 60); поражения легких бактериальной, грибковой и вирусной этиологии (<i>n</i> = 60)	Диагностическая точность КТ ОГК в выявлении COVID-19 составила 78,8 % (от 74,2 до 84,2 % у разных врачей) и не зависела от уровня подготовки специалиста (КТ ОГК оценивали 2 врача-рентгенолога и 2 резидента). Чувствительность КТ ОГК в разграничении COVID-19 и пневмонии другой этиологии составила 91 %, специфичность — 66,3 %
<i>J.Rueckel et al., 2021 [36]</i>	Ретроспективное исследование. 1 центр в Германии. Период включения: COVID-19 и ВП другой этиологии — март–апрель (2020); грипп — январь 2018 — декабрь (2019)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 78); грипп (<i>n</i> = 65); ВП другой этиологии (<i>n</i> = 62)	Рентгенологи на основании КТ ОГК корректно дифференцировали COVID-19 (83–85 % случаев) от ВП другой этиологии (79–82 %) и гриппа (КТ оценивали 3 рентгенолога)
<i>G.Jain et al., 2020 [37]</i>	Ретроспективный анализ открытых баз данных с рентгенограммами ОГК. Исследование возможности обучения нейросетей ResNet50 и ResNet101 выявлению больных COVID-19	COVID-19 (<i>n</i> = 250); ВП (<i>n</i> = 300); вирусная пневмония (<i>n</i> = 350); здоровые (<i>n</i> = 315)	Диагностическая точность классификации заболеваний легких на вирусное и бактериальное поражения составила 93 %, в случае COVID-19 и вирусной пневмонии — 97 %
<i>M.Kang et al., 2021 [38]</i>	Ретроспективное исследование. 1 центр в Южной Корее. Период включения: COVID-19 — февраль–март (2020); ВП — март 2012 — февраль (2014). Исследование возможности обучения нейросетей выявлять COVID-19 по КТ ОГК	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 73); ВП (<i>n</i> = 97)	Точность полученного алгоритма дифференциации COVID-19 и ВП с использованием кластерного анализа составила 91,2 %, оценки тяжести — 95 %
<i>F.Zheng et al., 2021 [39]</i>	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Исследование обучения нейросетей на основе ResNet50 дифференцировать по КТ ОГК COVID-19 и другие пневмонии	COVID-19 (<i>n</i> = 262); ВП (<i>n</i> = 100); вирусная пневмония (<i>n</i> = 219); здоровые (<i>n</i> = 78)	Точность модели дифференциальной диагностики COVID-19, ВП, вирусной пневмонии и отсутствия изменений в легких составила 94 %

Примечание: COVID-19 — *CO*rona*V*irus *D*isease 2019; ВП — внебольничная пневмония; БП — бактериальная пневмония; КТ — компьютерная томография; ОГК — органы грудной клетки.

исследований, посвященных решению задачи дифференциальной диагностики COVID-19 и БП с помощью рентгенологических методов.

По данным *J.Tian et al.* при сравнении данных КТ ОГК у пациентов с COVID-19 чаще встречались двустороннее поражение легких с превалированием изменений по типу «матового стекла», у пациентов с ВП — плевральный выпот и альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) [28].

По результатам исследования *M.J.Sähn et al.* чувствительность КТ ОГК в верификации COVID-19-ассоциированного поражения легких и разграничении его с пневмонией другой этиологии составила 91 %, специфичность — 66,3%. Диагностическая точность в целом оценивалась как средняя и не зависела от квалификации рентгенолога [35].

J.Rueckel et al. продемонстрирована достаточно высокая точность КТ ОГК в выявлении COVID-19 по сравнению с поражением легких при пневмонии другой этиологии (83–85 %) и гриппом (79–82 %) [36].

В период пандемии COVID-19 для оценки характера поражения легких начали интенсивно разрабатываться методологии, основанные на использовании искусственного интеллекта и машинного обучения. По результатам ряда исследований продемонстрировано, что при применении технологий машинного обучения рентгенография ОГК имеет высокую точность (85–95 %) для разграничения COVID-19, инфекционного поражения легких другой этиологии [37] и вирусных и БП [38, 39].

В то же время следует отметить, что характерные для COVID-19 КТ-паттерны могут выявляться и при других заболеваниях. В частности, в обзоре

B.Hochegger et al. представлены иллюстрации различных «масок» COVID-19 инфекционного (другие вирусные пневмонии; микоплазменная пневмония; пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*; некоторые микозы) и неинфекционного (тромбоэмболия легочной артерии, идиопатические интерстициальные пневмонии) генеза [40].

Наконец, пандемия COVID-19 способствовала активному внедрению в клиническую практику еще одного метода инструментальной диагностики — ультразвукового исследования (УЗИ) легких — который отличают быстрота проведения, доступность, невысокая стоимость, возможность выполнения исследования у постели больного. По данным 2 небольших исследований выявлены определенные различия в УЗИ-паттернах при ВП и поражении легких в случае COVID-19 — в частности, распространенность В-линий, наличие крупных участков консолидации и плеврального выпота [41, 42]. Однако перспективы использования УЗИ легких для дифференциации бактериальной ВП и COVID-19 требуют дополнительного изучения.

Очевидно, что актуальность рассмотрения других потенциальных причин поражения легких будет возрастать при завершении пандемии, когда SARS-CoV-2 станет «обычным» респираторным вирусом, ответственным за спорадические случаи заболевания.

Лабораторные маркеры

В табл. 3 представлены исследования лабораторных параметров для дифференциальной диагностики COVID-19 и бактериальной ВП. По их итогам

Таблица 3
Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: лабораторные маркеры

Table 3
Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: laboratory markers

Источник	Характеристика исследования	Популяция пациентов	Основные результаты и выводы
<i>J.Tian et al., 2020 [28]</i>	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 120); ВП (<i>n</i> = 134)	При COVID-19 по сравнению с ВП был значимо меньше уровень лейкоцитов ($4,8 \times 10^9 / \text{л}$ vs $9,0 \times 10^9 / \text{л}$), нейтрофилов ($3,1 \times 10^9 / \text{л}$ vs $7,0 \times 10^9 / \text{л}$), лимфоцитов крови ($1 \times 10^9 / \text{л}$ vs $1,5 \times 10^9 / \text{л}$), ПКТ ($0,13 \text{ нг / мл}$ vs $1,1 \text{ нг / мл}$) и СРБ (30 мг / л vs 90 мг / л); $p < 0,05$
<i>Y.Zhou et al., 2020 [29]</i>	Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: февраль–апрель (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 304); ВП (<i>n</i> = 138)	При COVID-19 по сравнению с ВП отмечался достоверно более низкий уровень лейкоцитов ($6,5 \times 10^9 / \text{л}$ vs $8,1 \times 10^9 / \text{л}$), нейтрофилов ($4,8 \times 10^9 / \text{л}$ vs $6,3 \times 10^9 / \text{л}$) и удельный вес лимфоцитов крови (11% vs 10%); $p < 0,05$
<i>C.Y.Mason et al., 2021 [43]</i>	Ретроспективное исследование. 2 центра в Великобритании. Период включения: COVID-19 – март–май 2020; ВП – январь–май (2019)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 619); ВП (<i>n</i> = 106)	ВП по сравнению с COVID-19 характеризовалась лейкоцитозом ($12,5 \times 10^9 / \text{л}$ vs $6,8 \times 10^9 / \text{л}$), более высоким СРБ ($133,5 \text{ мг / л}$ vs $86,0 \text{ мг / л}$) и более выраженным его снижением через 48–72 ч с момента госпитализации ($\Delta \text{СРБ} - 33 \text{ мг / л}$ vs 14 мг / л); $p < 0,0001$. Исходный уровень лейкоцитов $> 8,2 \times 10^9 / \text{л}$ или снижение СРБ на фоне АБТ выявляли бактериальную ВП в 94 % случаев и исключали бактериальную коинфекцию при COVID-19 в 46 % случаев
<i>L.Song et al., 2021 [44]</i>	Ретроспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: COVID-19 – январь (2020); БП – ноябрь (2018) – декабрь (2019); грипп – ноябрь (2019) – февраль (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 48); БП (<i>n</i> = 51); грипп (<i>n</i> = 48); здоровые (<i>n</i> = 51)	Уровень лейкоцитов $> 9,5 \times 10^9 / \text{л}$ и удельный вес эозинофилов $< 0,4 \%$ являлись независимыми маркерами дифференциации БП и COVID-19 (AUC – 0,778 и 0,825 соответственно). Независимыми дискриминационными переменными между гриппом и COVID-19 были доля моноцитов $> 10 \%$, отношение нейтрофилы / лимфоциты $> 2,72$ и отношение лимфоциты / моноциты $< 2,74$ (AUC – 0,723; 0,895 и 0,783 соответственно)

Начало. Окончание табл. 3 см. на стр. 675

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 674

<i>J.Wang et al., 2021 [48]</i>	Проспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: COVID-19 – январь–апрель (2020); БП и вирусная пневмония – январь–декабрь (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 143); БП (<i>n</i> = 143); вирусная пневмония (<i>n</i> = 145)	В группе COVID-19 уровень эозинофилов, преальбумина, ЛПВП, калия был ниже, а ЛПНП – выше по сравнению с пневмонией другой этиологии. Модель, включающая указанные показатели, продемонстрировала высокую точность в дифференциации COVID-19 и пневмонии другой этиологии (AUC – 0,902)
<i>A.A.Gharamti et al., 2021 [49]</i>	Исследование случай-контроль. 2 центра в Китае и США. Период включения: март–май (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 242); БП (<i>n</i> = 32)	Соотношение ферритин / ПКТ значительно выше при COVID-19 (4 037,5) по сравнению с БП (802); <i>p</i> < 0,001. Отношение ферритин / прокальцитонин ≥ 877 с чувствительностью 85 % и специфичностью 56 % выявляло инфекцию COVID-19 и демонстрировало высокие шансы выявления COVID-19 (отношение шансов – 11,27; 95%-ный доверительный интервал – 4–31,2; <i>p</i> < 0,001)
<i>M.Kuluöztürk et al., 2021 [52]</i>	Проспективное исследование. 2 центра в Турции. Период включения: октябрь–декабрь (2020)	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 98); БП (<i>n</i> = 44)	Уровень копептина сыворотки был существенно выше при COVID-19 по сравнению с БП (10,2 нг / мл vs 7,1 нг / мл; <i>p</i> < 0,001). Пороговое значение $\geq 6,83$ нг / мл предсказывало COVID-19 с чувствительностью 78 % и специфичностью 73 % (AUC – 0,764)
<i>F.Brandes et al., 2021 [55]</i>	Проспективное исследование. 2 центра в Германии	Взрослые госпитализированные: COVID-19 (<i>n</i> = 22); БП (<i>n</i> = 31)	Уровень програнулина сыворотки был существенно выше при COVID-19 по сравнению с БП (67,6 нг / мл vs 38,0 нг / мл; <i>p</i> < 0,001). Програнулин продемонстрировал высокую точность в дифференциации бактериальной ВП и COVID-19 (чувствительность – 91 %, специфичность – 94 %, AUC – 0,91), превосходящую таковую для ПКТ, СРБ и IL-6

Примечание: COVID-19 – *CO*rona*V*irus *D*isease 2019; БП – внебольничная пневмония; БП – бактериальная пневмония; ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок; АБТ – антибактериальная терапия; AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

COVID-19 характеризовался эозинопенией и снижением количества лейкоцитов крови, вплоть до лейкопении. При БП, напротив, отмечались лейкоцитоз и нейтрофилез [28, 29, 43, 44].

В большинстве работ, в которых изучались уровни СРБ и ПКТ в качестве диагностических маркеров, выявлены их более высокие средние значения при БП [29, 43]. Однако повышение СРБ и ПКТ также ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, поэтому, как и при других вирусных инфекциях, протекающих с поражением легких, необходимо определить пороговые значения этих показателей, обеспечивающие оптимальную чувствительность и специфичность в разграничении COVID-19 и бактериальной ВП [45–47].

В исследовании *C.Y.Mason et al.* показано, что в качестве маркера бактериальной инфекции можно использовать значимое снижение СРБ на фоне антибактериальной терапии (АБТ) [43].

В модель разграничения между COVID-19 и пневмониями другой этиологии, включая БП, в исследовании *J.Wang et al.* вошли такие показатели, как снижение уровня эозинофилов, общего белка, преальбумина, калия, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Продемонстрирована высокая диагностическая точность этой модели (площадь под ROC-кривой = 0,902) [48].

Ценным для дифференциации COVID-19 и бактериальной коинфекции может оказаться определение отношения ферритина / ПКТ. В одном из опубликованных исследований медиана этого отношения была значительно выше у пациентов с COVID-19 (4 037,5) по сравнению с больными БП (802), а при отношении ≥ 877 продемонстрирована 85%-ная чувствительность и 56%-ная специфичность в диагностике COVID-19 [49].

Велики потенциальные перспективы для дифференциальной диагностики COVID-19 и ВП бактериальной этиологии у относительно новых маркеров: копептина, програнулина и МхА1.

Копептин – пептид, продуцируемый одновременно с гормоном вазопрессинном из белка-предшественника препроадренокортикогена. Он используется в диагностике несахарного диабета как более стабильный метаболит по сравнению с плазменным вазопрессинном [50], а также изучается как маркер сепсиса и септического шока [51]. Его уровень $\geq 6,83$ нг / мл позволяет также дифференцировать COVID-19 от БП с чувствительностью 78 % и специфичностью 73 % [52].

Програнулин – один из модуляторов воспаления и регенерации повреждения тканей. Повышение его уровня наблюдается при опухолях и сепсисе, а снижение – при нейродегенеративных заболеваниях [53, 54]. В исследовании *F.Brandes et al.* уровень програнулина в группе больных COVID-19 был существенно выше, что позволило провести дифференциальную диагностику с БП с чувствительностью 91 % и специфичностью 94 %; диагностическая точность програнулина превосходила таковую для СРБ, ПКТ и IL-6 [55].

МхА1 представляет собой индуцируемый интерфероном белок с широкой противовирусной активностью; он используется в качестве биомаркера из-за быстрой индукции при острых вирусных инфекциях и низкого уровня у здоровых лиц и при инфицировании бактериальными возбудителями [56].

Для более точной диагностики разработан комбинированный экспресс-тест (FebriDx), сочетающий измерение повышения МхА1 и СРБ [57]. Проведено несколько исследований по выявлению и маршрутизации пациентов с COVID-19 (включая дифференциальную диагностику с БП), которые подтверждают его высокую диагностическую точность [58–61]. Так, в проспективном когортном исследовании *H.Houston*

et al. изучена ценность FebriDx для сортировки и изоляции пациентов с подозрением на COVID-19. Алгоритм сортировки характеризовался 93%-ной чувствительностью и 86,4%-ной специфичностью по сравнению с клинической оценкой (чувствительность — 96 %, специфичность — 61,5 %) и позволил многим пациентам ($n = 826$) избежать изоляции [58]. В проспективных исследованиях, выполненных в Великобритании и Италии, у взрослых госпитализированных пациентов чувствительность FebriDx в диагностике COVID-19 превосходила 90 %, специфичность варьировалась от 86 до 95 % [60, 61].

Для дифференциации бактериальной и вирусной инфекции разработан еще один комбинированный экспресс-тест, где на основании уровней родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), интерферона- γ индуцибельного белка (IP-10) и СРБ рассчитывается индекс, по которому определяется характер возбудителя [62, 63]. Однако применение этого теста требует специального оборудования и возможно только в стационарных условиях.

Заключение

Несмотря на обширное изучение, вопрос дифференциации бактериальной ВП и вирусного поражения легких, в т. ч. связанного с инфекцией COVID-19, без проведения микробиологических исследований является сложной задачей, требующей совокупной оценки клинических, лабораторных данных и применения современных визуализирующих методов, точность которых будет возрастать при внедрении технологий машинного обучения. Особый интерес для принятия решений при маршрутизации пациентов на амбулаторном этапе и на уровне приемного отделения стационара, видимо, будут представлять экспресс-тесты, отличающиеся простотой выполнения и высокой диагностической точностью.

Литература / References

- WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. Available at: <https://covid19.who.int/> [Accessed: June 06, 2022].
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355. / Avdeev S.N., Dehnic A.V., Zaytsev A.A. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355 (in Russian).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf [Дата обращения: 20.09.22]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [Interim guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (August 18, 2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (in Russian).
- Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2020; 96 (Suppl. 1): 29–38. DOI: 10.1016/j.jped.2019.08.003.
- Thomas J., Pociute A., Kevalas R. et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital. J. Pediatr.* 2020; 46 (1): 4. DOI: 10.1186/s13052-020-0770-3.
- Bhuiyan M.U., Blyth C.C., West R. et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 71. DOI: 10.1186/s12890-019-0835-5.
- Elemraïd M.A., Rushton S.P., Thomas M.F. et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 79 (4): 458–462. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006.
- Naydenova E., Tsanas A., Howie S. et al. The power of data mining in diagnosis of childhood pneumonia. *J. R. Soc. Interface.* 2016; 13 (120): 20160266. DOI: 10.1098/rsif.2016.0266.
- Engelmann I., Dubos F., Lobert P.E. et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015; 135 (4): e985–993. DOI: 10.1542/peds.2014.1946.
- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Дехнич Н.Н. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 32–42. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/klinicheskoe-znachenie-opredeleniya-s-reaktivnogo-belka-v-diagnostike-vnebolnichnoj-pnevmonii/> / Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Dehnic N.N. [Clinical significance of the determination of C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016; 25 (2): 32–42. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/klinicheskoe-znachenie-opredeleniya-s-reaktivnogo-belka-v-diagnostike-vnebolnichnoj-pnevmonii/> (in Russian).
- El Solh A., Pineda L., Bouquin P., Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatr.* 2006; 6: 12. DOI: 10.1186/1471-2318-6-12.
- Lehtomäki K., Leinonen M., Takala A. et al. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988; 7 (3): 348–354. DOI: 10.1007/BF01962335.
- Menéndez R., Sahuquillo-Arce J.M., Reyes S. et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (6): 1537–1545. DOI: 10.1378/chest.11-1446.
- Hohenthal U., Hurme S., Helenius H. et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (11): 1026–1032. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02856.x.
- Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363 (9409): 600–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15591-8.
- Kamat I.S., Ramachandran V., Eswaran H. et al. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 70 (3): 538–542. DOI: 10.1093/cid/ciz545.
- Johansson N., Kalin M., Backman-Johansson C. et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia — correlation with aetiology and severity. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014; 46 (11): 787–791. DOI: 10.3109/00365548.2014.945955.
- Al-Gwaiz L.A., Babay H.H. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med. Princ. Pract.* 2007; 16 (5): 344–347. DOI: 10.1159/000104806.
- Ishimine N., Honda T., Yoshizawa A. et al. Combination of white blood cell count and left shift level real-timely reflects a course of bacterial infection. *J. Clin. Lab. Anal.* 2013; 27 (5): 407–411. DOI: 10.1002/jcla.21619.
- Honda T., Uehara T., Matsumoto G. et al. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 457: 46–53. DOI: 10.1016/j.cca.2016.03.017.
- Reittner P., Ward S., Heyneman L. et al. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (3): 515–521. DOI: 10.1007/s00330-002-1490-3.

22. Ono A., Okada F., Takata S. et al. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Br. J. Radiol.* 2014; 87 (1039): 20140051. DOI: 10.1259/bjr.20140051.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Alimohamadi Y., Sepandi M., Taghdir M., Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Prev. Med. Hyg.* 2020; 61 (3): E304–312. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
25. Islam M.A., Kundu S., Alam S.S. et al. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 17515 patients. *PLoS One.* 2021; 16 (4): e0249788. DOI: 10.1371/journal.pone.0249788.
26. Al Maqbali M., Al Badi K., Al Sinani M. et al. Clinical features of COVID-19 patients in the first year of pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Res. Nurs.* 2022; 24 (2): 172–185. DOI: 10.1177/10998004211055866.
27. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985.
28. Tian J., Xu Q., Liu S. et al. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020; 36 (11): 1747–1752. DOI: 10.1080/03007795.2020.1830050.
29. Zhou Y., Guo S., He Y. et al. COVID-19 Is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 322. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00322.
30. Serrano Fernández L., Ruiz Iturriaga L.A., España Yandiola P.P. et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 115: 39–47. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.023.
31. Miyashita N., Nakamori Y., Ogata M. et al. Clinical differences between community-acquired mycoplasma pneumoniae pneumonia and COVID-19 pneumonia. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 964. DOI: 10.3390/jcm11040964.
32. Horváth V.J., Hajdú N., Vági O. et al. Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary – a pilot historical case-control study. *Geroscience.* 2021; 43 (1): 53–64. DOI: 10.1007/s11357-020-00294-x.
33. Qian G., Lin Y., Chen X. et al. Early clinical and CT features of COVID-19 and community-acquired pneumonia from a fever observation ward in Ningbo, China. *Singapore Med. J.* 2022; 63 (4): 219–224. DOI: 10.11622/smedj.2021004.
34. Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J. et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 5 (5): CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub3.
35. Sähn M.J., Yüksel C., Keil S. et al. Accuracy of chest CT for differentiating COVID-19 from COVID-19 mimics. *Rofo.* 2021; 193 (9): 1081–1091. DOI: 10.1055/a-1388-7950.
36. Rueckel J., Fink N., Kaestle S. et al. COVID-19 Pandemic and upcoming influenza season-does an expert's computed tomography assessment differentially identify COVID-19, influenza and pneumonias of other origin? *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 84. DOI: 10.3390/jcm10010084.
37. Jain G., Mittal D., Thakur D., Mittal M.K. A deep learning approach to detect COVID-19 coronavirus with X-ray images. *Biocybern. Biomed. Eng.* 2020; 40 (4): 1391–1405. DOI: 10.1016/j.bbe.2020.08.008.
38. Kang M., Hong K.S., Chikontwe P. et al. Quantitative assessment of chest CT patterns in COVID-19 and bacterial pneumonia patients: a deep learning perspective. *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36 (5): e46. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e46.
39. Zheng F., Li L., Zhang X. et al. Accurately discriminating COVID-19 from viral and bacterial pneumonia according to CT images via deep learning. *Interdiscip. Sci.* 2021; 13 (2): 273–285. DOI: 10.1007/s12539-021-00420-z.
40. Hochegger B., Zanon M., Altmayer S. et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br. J. Radiol.* 2021; 94 (1118): 20200703. DOI: 10.1259/bjr.20200703.
41. Tan G., Lian X., Zhu Z. et al. Use of lung ultrasound to differentiate coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia from community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med. Biol.* 2020; 46 (10): 2651–2658. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.006.
42. Tung-Chen Y., Giraldo Hernández A., Mora Vargas A. et al. [Impact of lung ultrasound during the SARS-CoV-2 pandemic: distinction between viral and bacterial pneumonia]. *Reumatol. Clin.* 2022; 18 (9): 546–550. DOI: 10.1016/j.reuma.2021.09.007 (in Spanish).
43. Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331. DOI: 10.1093/jac/dkaa563.
44. Song L., Liang E.Y., Wang H.M. et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 99 (2): 115169. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115169.
45. Tong-Minh K., van der Does Y., Engelen S. et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22 (1): 165. DOI: 10.1186/s12879-022-07144-5.
46. Dolci A., Robbiano C., Aloisio E. et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 59 (2): 433–440. DOI: 10.1515/cclm-2020-1361.
47. Liu F., Li L., Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
48. Wang J., Zheng Y., Chen Y. et al. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021; 19: 2497–2507. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.063.
49. Gharantia A.A., Mei F., Jankousky K.C. et al. Diagnostic utility of a ferritin-to-procalcitonin ratio to differentiate patients with COVID-19 from those with bacterial pneumonia: a multicenter study. *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (6): ofab124. DOI: 10.1093/ofid/ofab124.
50. Christ-Crain M. Vasopressin and copeptin in health and disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (3): 283–294. DOI: 10.1007/s11154-019-09509-9.
51. Gomes D.A., de Almeida Beltrão R.L., de Oliveira Junior F.M. et al. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. *Peptides.* 2021; 136: 170437. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170437.
52. Kuluöztürk M., İn E., Telo S. et al. Efficacy of copeptin in distinguishing COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (5): 3113–3121. DOI: 10.1002/jmv.26870.
53. Bateman A., Cheung S.T., Bennett H.P.J. A brief overview of progranulin in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1806: 3–15. DOI: 10.1007/978-1-4939-8559-3_1.
54. Tian G., Jin X., Wang Q. et al. Recent advances in the study of progranulin and its role in sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 79: 106090. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106090.
55. Brandes F., Borrmann M., Buschmann D. et al. Progranulin signaling in sepsis, community-acquired bacterial pneumonia and COVID-19: a comparative, observational study. *Intensive Care Med. Exp.* 2021; 9 (1): 43. DOI: 10.1186/s40635-021-00406-7.
56. Piri R., Yahya M., Ivaska L. et al. Myxovirus resistance protein A as a marker of viral cause of illness in children hospitalized with an acute infection. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (1): e0203121. DOI: 10.1128/spectrum.02031-21.
57. Shapiro N.I., Self W.H., Rosen J. et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann. Med.* 2018; 50 (5): 420–429. DOI: 10.1080/07853890.2018.1474002.
58. Houston H., Deas G., Naik S. et al. Utility of the FebriDx point-of-care assay in supporting a triage algorithm for medical admissions with possible COVID-19: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e049179. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049179.
59. Karim N., Ashraf M.Z., Naem M. et al. Utility of the FebriDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (3): e13702. DOI: 10.1111/ijcp.13702.

60. Clark T.W., Brendish N.J., Poole S. et al. Diagnostic accuracy of the FebriDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (4): 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.051.
61. Lagi F., Trevisan S., Piccica M. et al. Use of the FebriDx point-of-care test for the exclusion of SARS-CoV-2 diagnosis in a population with acute respiratory infection during the second (COVID-19) wave in Italy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 108: 231–236. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.065.
62. Carlton H.C., Savović J., Dawson S. et al. Novel point-of-care biomarker combination tests to differentiate acute bacterial from viral respiratory tract infections to guide antibiotic prescribing: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (8): 1096–1108. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.018.
63. Eden E., Srugo I., Gottlieb T. et al. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department. *J. Infect.* 2016; 73 (2): 177–180. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.05.002.

Поступила: 25.08.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: August 25, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Стрелкова Дарья Александровна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: dashastrelkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>)

Daria A. Strelkova, Assistant, Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: dashastrelkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>)

Иргискин Артем Андреевич — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

Artem A. Irgiskin, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

(495) 609-14-00; e-mail: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., профессор Российской академии наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Department of Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Участие авторов

Стрелкова Д.А. — подбор исследований для обзора, написание и редактирование текста статьи

Иргискин А.А. — подбор исследований для обзора, написание текста статьи

Рачина С.А. — концепция обзора, окончательное редактирование текста

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors Contribution

Strelkova D.A. — selection of studies for the article, writing and editing the text

Irgiskin A.A. — selection of studies for the article, writing the text

Rachina S.A. — development of the concept of the article, final editing of the text

All authors read and approved the final version of the article before publication.