

Сахаров Валерий Игоревич

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА
ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Уфа 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Миронов Петр Иванович**

Официальные оппоненты

Григорьев Евгений Валерьевич доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Кохно Владимир Николаевич доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в «_____» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Куликов Александр Вениаминович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Согласно данным официальной статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в Российской Федерации в 2022г. составила 410 на 100 тыс. взрослого населения со снижением этого показателя по сравнению с 2021г. на 0,5% (Александрова и др., 2023). ВП может рассматриваться как тяжелая, в случае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса пациента (Чучалин А.Г., 2015). Таким образом, тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) – это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью (ДН), как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции (Mandell L. et al., 2007; Ewing S. et al., 2011).

Современные исследования критических состояний очень пристально описывают важность дисфункции или гиперактивации различных звеньев иммунной системы при ТВП (Петрушин М.А. и др., 2021; Seymour C.W. et al., 2020). Сочетание гипоальбуминемии и иммуносупрессии, достоверно ухудшает прогноз при пневмонии (Innocenti F. et al., 2018). Возраст пациента старше 65 лет, а также отягощенный коморбидный фон, например, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нутритивная недостаточность, статистически значимо коррелируют с увеличением риска летального исхода при тяжелой пневмонии и сепсисе (Dombrovskiy V. Y. et al., 2007; Esper A. M. et al., 2006). Проблемой становится рост устойчивости к антибактериальным препаратам у внебольничных изолятов, которая приобретает ввиду синтеза бактериями различных механизмов резистентности, в частности карбапенемаз (Белобородов В.Б. и др., 2020).

В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* становится микроорганизмом, все чаще вызывающим внебольничные инфекции, в частности ТВП (Metlay J.P., 2019).

Существенное значение в правильном выборе тактики лечения больного при ТВП играет корректная оценка тяжести больного и прогноза исхода заболевания (Руднов В.А. и др., 2007). Известно, что неточная оценка влияет на характер инициальной интенсивной терапии тяжелой пневмонии, зачастую удлиняет длительность госпитализации, повышая стоимость лечения и реабилитацию пострадавшего (Torres A. et al., 2019). Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (IDSA/ATS) по лечению внебольничной пневмонии, наиболее чувствительными инструментами для выработки показаний для направления в ОРИТ, являются: индекс тяжести пневмонии PSI

иногда определяемый как шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) (Metlay J.P. et al., 2019). Особенно высокой прогностической ценностью данной шкалы становится в сочетании с уровнем прокальцитонина (PCT) (Fernandes L. et al., 2015). Несомненно, что оценка прогноза исхода ТВП осложняется еще и тем, что это заболевание, в сущности, является пульмоногенным сепсисом. В настоящее время для диагностики и построения прогноза течения сепсиса предложено множество различных шкал, наибольшую информационную ценность среди которых продемонстрировала шкала оценки тяжести органной дисфункции - SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (Rhodes A. et al., 2015). Некоторыми авторами не умаляется значимость предиктивной оценочной системы APACHE II (Фесенко О.В. и др., 2014).

Согласно концепциям доказательной медицины, стартовые режимы антибактериальной терапии должны быть строго персонализированными, учитывать факторы риска инфицирования пациентов полирезистентными возбудителями, а также не должны обходить стороной генетические особенности самого микроорганизма (Mouser C. et al., 2019; Nikolas S. et al., 2021). Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии и интенсивной терапии, является ингаляционное введение антибактериальных препаратов. Так, данные мета-анализа, указывают на то, что сочетание ингаляционного введения антибиотиков наряду с системными увеличивает частоту разрешения пневмонии без влияния на летальность и частоту развития побочных эффектов (Tang R. et al., 2021).

В настоящее время ТВП рассматривается, как терапевтический сепсис, со схожими звеньями пато-танатогенеза и структурой синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Учитывая прямое повреждающее действие на легкие, частота развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) значимо больше чем при абдоминальном сепсисе, в тоже время острое почечное повреждение (ОПП) при тяжелой пневмонии встречается довольно редко (Tang P. et al., 2018). Ведущим патогенетическим механизмом при пневмонии, является гипоксемия, в результате чего сепсис-ассоциированная энцефалопатия (САЭ) формируется более часто, нежели при «хирургическом» сепсисе (Tauber S.C. et al., 2021).

Таким образом, актуальность данной проблемы подчеркивается нарастающей частотой заболеваемости тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, высокой распространенностью полирезистентных штаммов данного возбудителя, значимым количеством неудач при инициации эмпирической антибактериальной терапии и трудностями в подборе препаратов таргетной этиотропной терапии, а также отсутствием валидизированных прогностических метрик ТВП и малым количеством сведений о структуре СПОН, которое влечет за собой сложности в подборе видов и параметров органопротективных технологий.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к оценке исходов и выявить особенности клинического течения у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Задачи исследования:

- 1) Оценить ассоциированность возраста и коморбидности с исходами тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*
- 2) Установить особенности структуры и степени выраженности полиорганной недостаточности во взаимосвязи с исходами тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*
- 3) Провести анализ дискриминационной способности шкал оценки тяжести состояния, у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*
- 4) Оценить возможность улучшения результатов лечения тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* при использовании ингаляционных антибиотиков в дополнении к системной антибактериальной терапии.

Научная новизна

В исследовании оценен вклад коморбидной патологии в формирование исходов при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Выявлено увеличение прогностической ценности шкалы APACHE II в сочетании с биомаркерами инфекционного процесса и индексом коморбидности (выстроена прогностическая модель).

Впервые, при внебольничной пневмонии, вызванной данным возбудителем, проведена оценка эффективности ингаляционной антибиотикотерапии (в дополнении к системной).

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулирована важность вклада коморбидной патологии в исходы при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Представлена прогностическая модель оценки исходов у данной категории пациентов, на основе бальных метрик и лабораторных данных.

Обоснована необходимость детекции механизмов резистентности у данного возбудителя, в дополнении к факторам риска инфицирования, с целью оптимизации режимов антибактериальной терапии.

Сформулированы практические советы по этиотропной, в том числе ингаляционной, антибактериальной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae* являются наличие в структуре коморбидной патологии таких нозологий как сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких.
2. Структура синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в отличие от пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, характеризуется большей частотой развития почечного повреждения
3. Выбор шкалы и оценка состояния пациента по наиболее валидной прогностической шкале, позволит дать прогноз течения ТВП и сформировать дальнейшие перспективы терапии
4. Использование ингаляционных антибактериальных препаратов, в комбинации с системными, не позволяет улучшить исходы тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae*, но сокращает длительность инвазивной респираторной поддержки.

Апробация результатов работы

Результаты работы представлены на ежегодных форумах анестезиологов реаниматологов России (онлайн-участие в 2020г., очное участие: г. Москва 2021г. и г. Санкт-Петербург 2022г.), а также на конкурсе молодых ученых «Мемориал Бориса Давидовича Зислина» (г. Екатеринбург, 2021г.).

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 184 источника, из которых 39 отечественных, 145 зарубежных авторов. Дополнена 2 приложениями, иллюстрирована 16 рисунками и 9 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Нулевая гипотеза основана на следующих предположениях:

1. Структура СПОН у категории пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* не отличается от таковой при внебольничной пневмонии, вызванной другими возбудителями
2. Оценка по прогностическим шкалам позволяет объективно оценить тяжесть состояния пациента на момент поступления в ОРИТ, а также является значимым предиктором летального исхода
3. Распространенность механизмов резистентности соответствует характеристикам внебольничных возбудителей, что влечет за собой чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам, назначаемым эмпирически
4. Терапия ингаляционными антибактериальными препаратами (в дополнение к системным) улучшает выживаемость, снижает длительность респираторной поддержки, увеличивает скорость разрешения инфильтративных изменений в легких (по данным рентген-визуализации).

Общие сведения

Объектом исследования стали пациенты, находившиеся на лечении в отделениях реанимации с диагнозом: «тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*» - основная группа (60 пациентов) и с диагнозом: «тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*» - группа сравнения (40 пациентов).

Работа проводилась на базе ОРИТ терапевтического профиля клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова города Санкт-Петербурга (46 пациентов) и Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова города Уфы (54 пациента) в период с 2017 г. по 2022 годы.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 15.10.2017 г.). У всех «проспективных» пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласно статье 20 ФЗ 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). У пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, согласие на медицинское вмешательство и включение в исследование оформлялось согласно части 9 пункта 1 вышеуказанного ФЗ. Ретроспективные данные были обработаны в соответствии с законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 г. с изменениями от 01.09.2015г.

Дизайн исследования

Общий дизайн исследования: ретроспективное и проспективное, наблюдательное, контролируемое, нерандомизированное.

В разработку включено 100 пациентов. Основная группа – больные с тяжелой

внебольничной пневмонией вызванной *Klebsiella pneumoniae* (n=60), ретроспективный анализ. Контрольная группа - 40 пациентов у которых возбудителем тяжелой внебольничной пневмонии был *Streptococcus pneumoniae*, проспективный анализ.

Общая структура работы представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Структура исследования

Группы исследования

I. Ретроспективный анализ данных, пациенты старше 65 лет. Включено 60 пациентов, летальность 50% - 30 пациентов. Мужчины и женщины были исследованы примерно поровну (32 мужчин – 53%, умерло 16 пациентов; 28 женщин - 46,6%, умерло 14 пациентов). Вычисленные отношения шансов = 0,95 95% ДИ 0,8-1,12 демонстрируют отсутствие влияния пола на летальность.

Критерии включения: клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз ТВП, ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae* с оценкой по шкале SOFA 2 и более баллов. Заболевание развилось вне стационара или позже 90 суток с момента выписки и купирования из стационара

Критерии исключения: пациенты с нозокомиальным характером пневмонии, реконвалесценты тяжелых и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции, агональное состояние пациента на момент поступления, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Оцениваемые данные:

1. Анамнез заболевания, выявление сопутствующих заболеваний и оценка по индексу Charlson (CCI).

2. Оценка по выбранным прогностическим шкалам (PSI/PORT, APACHE II, SOFA), также шкалам и критериям диагностики дисфункции отдельных органов и систем
3. Стандартный лабораторный перечень с дополнением биомаркеров инфекционного процесса и анализом газового состава артериальной крови
4. Характер выявленного возбудителя: оценка чувствительности диск-диффузионным способом, а также ПЦР-детекция генов резистентности
5. Анализ антибактериальной терапии
6. Оценка исходов

Длительность наблюдения – от поступления в отделение реанимации до формирования исхода (летальный или перевод в отделение).

II. Проспективный анализ данных, пациенты старше 65 лет. Включено 40 пациентов, летальность 27,5% - 11 пациентов. Мужчины и женщины были исследованы в следующем соотношении (18 мужчин – 45%, умерло 5 пациентов; 22 женщины - 55 %, умерло 6 пациентов). Вычисленные отношения рисков (ОР) = 0,91 95% ДИ 0,79-1,08, также как и в ретроспективной группе, демонстрируют отсутствие влияния пола на летальность.

Критерии включения: клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз ТВП, ассоциированной с *Streptococcus pneumoniae* с оценкой по шкале SOFA 2 и более баллов. Заболевание развилось вне стационара или позже 90 суток с момента выписки и купирования из стационара

Критерии исключения: вакцинированные пациенты (от пневмококковой инфекции), пациенты с нозокомиальным характером пневмонии, реконвалисценты тяжелых и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции, агональное состояние пациента на момент поступления, сопутствующие онкологические и гематологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Оцениваемые данные и длительность наблюдения были сопоставимы с группой ретроспективного исследования.

Микробиологическая характеристика возбудителей

Данные результатов по распространению полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* среди пациентов ретроспективного исследования, а также по чувствительности выделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae* представлены на рисунке 2.

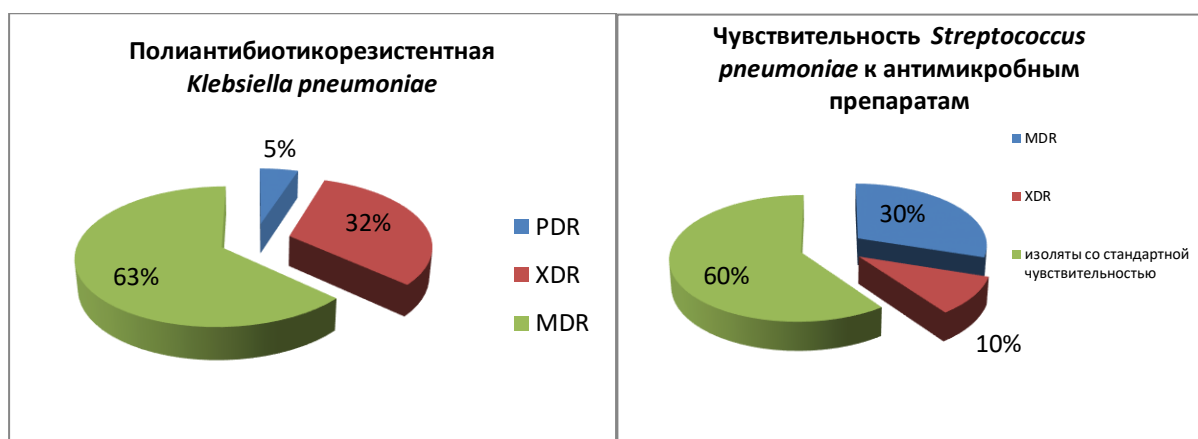


Рисунок 2 - Распространенность полирезистентной *Klebsiella pneumoniae* среди пациентов ретроспективного исследования и чувствительность выделенных изолятов *Streptococcus pneumoniae* среди пациентов основной группы проспективного исследования.

Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам использовались диск-диффузионный метод и методы определения минимальной подавляющей концентрации. Обращает на себя внимание, довольно высокое в исследовании распространение XDR и PDR-штаммов которое в совокупности составило 37% от всех исследуемых изолятов.

Наиболее частая резистентность *Streptococcus pneumoniae* отмечалась к ампициллину (57,5% - 23 изолята), цефтриаксону (40% - 16 изолятов), ко-тримаксазолу (37,5% - 15 изолятов). При этом чувствительность к ванкомицину, линезолиду и цефтаролину фосамилу сохранили 100% (40) изолятов. Исходя из представленных данных, можем убедиться в большей частоте распространения чувствительных к антибактериальным препаратам изолятов, что приводило, как правило, к эффективному использованию схем эмпирической АБТ.

Более детальный анализа механизмов резистентности *Klebsiella pneumoniae* говорит о подавляющей распространенности БЛРС-штаммов (95%, 57 пациентов) в ретроспективной группе, тогда как карбапенемрезистентные штаммы наблюдались в 65% случаев – у 39 пациентов. При анализе генетической структуры карбапенемрезистентности, подавляющим механизмом устойчивости был синтез металло-бета-лактамаз (35,9% - 14 пациентов).

Анализ этиотропной антибактериальной терапии.

Для более детального отражения структуры этиотропной терапии, на рисунке 3 представлен анализ эмпирической терапии у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Стоит отметить, что стартовые режимы АБТ назначались исходя из наличия или отсутствия факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

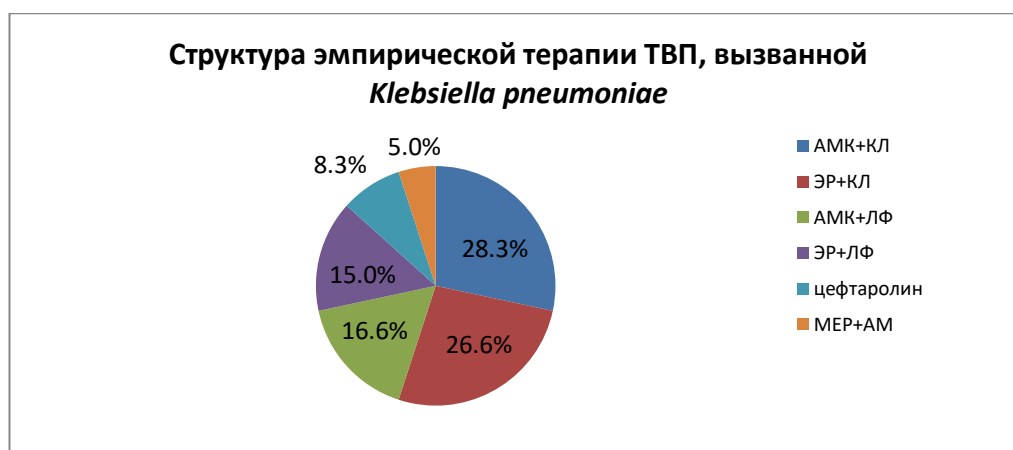


Рисунок 3 - Структурная диаграмма стартовой АБТ в группе ретроспективного исследования.

Отправной точкой статистического анализа (в том числе расчета отношения шансов) стала наименее благоприятная (с точки зрения выживаемости) схема антибактериальной терапии. При анализе зависимости между стартовым режимом антибактериальной терапии в ретроспективной группе пациентов и летальностью (летальность в данной группе 30 пациентов), наиболее нерациональной схемой оказалась комбинация защищенных аминопеницилинов и макролидов с летальностью: 10 пациентов – 33% от общего количества умерших пациентов.

Таблица 1 - Структура этиотропной терапии ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и ее влияние на летальность.

Комбинация этиотропных АБП	Всего пациентов, n=60	Умершие пациенты, n=30	Критерий р
Меропенем и амикацин, n (%)	37 (61,6)	22 (59,5 %)	0,043
Цефтазидим+авибактам и амикацин, n (%)	7 (11,7)	1 (14,2 %)	0,056
Цефтазидим+авибактам и азтреонам, n (%)	11 (18,3)	3 (27,3 %)	0,089
Полимиксин В и меропенем, n (%)	5 (8,3)	4 (80 %)	0,11

Согласно данным представленным в таблице 1 обращает на себя внимание высокий процент летальных исходов при использовании комбинации карбапенемов и аминогликозидов (ОШ=1,54; 95%ДИ 1,23-1,92). Наибольшую выживаемость продемонстрировали пациенты, в состав терапии которых входил препарат цефтазидим+авибактам (ОШ=1,98; 95%ДИ 1,42-2,31), стоит обратить внимание на сопоставимо низкую летальность в группе комбинации цефтазидима+авибактама и азтреонама, как схемы направленной на преодоления резистентности, вызванной синтезом металло-бета-лактамаз (NDM).

Анализ антибактериальной терапии для пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*

Исходя из профиля резистентности микроорганизма (*Streptococcus pneumoniae*) схемы АБТ наиболее соответствовали стартовым эмпирическим схемам стандартной антимикробной терапии, однако при наличии факторов риска инфицирования MRSA, в качестве препарата

стартовой линии был выбран цефалоспорин V-го поколения - цефтаролина фосамил. Данные анализа стартовой и этиотропной терапии представлены на рисунке 4.

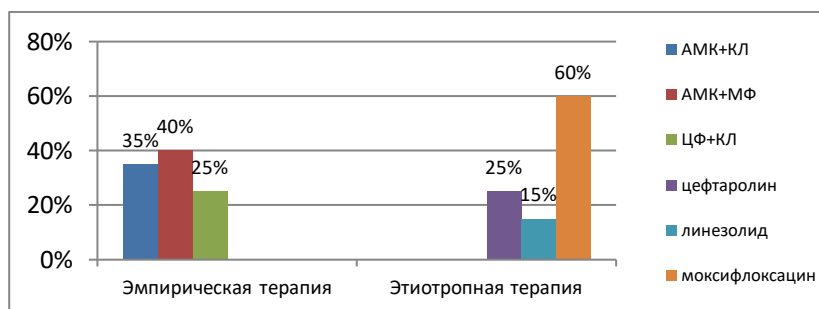


Рисунок 4 - Структура эмпирической и этиотропной терапии у пациентов проспективного исследования.

Согласно данным, представленным на рисунке 4 наиболее частым антибактериальным препаратом, входящим в схемы, как эмпирической, так и этиотропной терапии был моксифлоксацин, летальность при применении которого в качестве эрадикационного агента, составила 72,7% (8 пациентов от общей летальности в группе исследования – отношение рисков=1,29; 95%ДИ 1,02-1,54, $p=0,043$). Тогда как, при применении цефтаролина фосамила (назначение которого эмпирически продолжено и этиотропно) летальность составила 9% (1 пациент от общей летальности в группе исследования).

Использование методов органопротекции

В исследовании отмечается высокая частота развития СПОН, которая приводит к использованию различных органопротективных технологий. Для оценки потребности в различных методах органопротекции представлена таблица 2.

Таблица 2- Распределение методов органопротекции у включенных в исследование пациентов

Группа исследования	Респираторная поддержка		Заместительная почечная терапия		Поддержка кровообращения	
	НИВЛ, n (%)	ИВЛ, n (%)	ПВВГДФ, n (%)	Дискретные, n (%)	инотропы, n (%)	вазопрессоры, n (%)
ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	38(77,5)	11 (22,4)	7 (70)	3 (30)	9 (15)	46 (76,6)
ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	17 (85)	3 (15)	2 (66,6)	1(33,3)	2 (5)	17 (42,5)

Согласно данным, представленным в таблице 2, обращает на себя внимание более высокий процент использования технологий, направленных на протезирование витальных функций, в группе пациентов с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Использование респираторной поддержки было направлено на терапию ОРДС, частота развития которого продемонстрирована далее в таблице 6. Выбор того или иного режима и параметров механической респираторной поддержки был продиктован данными биомеханики пациента, расширенного респираторного мониторинга. Частота использования

высокопоточной оксигенации была крайне низкой, ввиду недавнего активного внедрения данного метода респираторной поддержки в широкую клиническую практику.

Учитывая частое развитие септического шока, использовались преимущественно продленные методы заместительной почечной терапии. Методики сорбции цитокинов и/или ЛПС (липополисахарид) сорбции не применялись. Для поддержания оптимального уровня гемостаза, в качестве антикоагулянта, использовался гепарин натрия, доза которого рассчитывалась исходя из рисков кровотечения.

Комбинированная кардиоторопная терапия (инотропы+вазопрессоры) применялась у 5 пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, а также у одного пациента в группе ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, и назначалась при рефрактерном септическом шоке, наличии эхокардиографических признаков диастолической дисфункции и сниженной контрактильности миокарда.

Статистический анализ данных

Полученные данные оценивались в программе StatPlus 7 (<https://www.analystsoft.com/ru/products/statplus/>). Для дополнительной оценки прогностической способности бальных метрик и различных биомаркеров использовалась программа Rycharm GPT (<https://plugins.jetbrains.com/plugin/21555-chat-gpt>). Во всех случаях уровень значимости p , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят равным 0,05. Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона. Сравнивая качественные признаки в двух группах ретроспективных выборок, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ). Информационная ценность шкал определялась на основе ROC-анализа в программе SPSS (<https://spss.softonic.ru/>). Для построения прогностической модели было найдено уравнение логистической регрессии. Для подтверждения связи между событиями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение общих клинических характеристик групп исследования

В таблице 3 представлены входные данные по пациентам в исследовательской и контрольных группах

Таблица 3 - Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Параметр	ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	Критерий p
Возраст, лет	69,6±6,7	67,2±5,4	$p = 0,14$

Продолжение таблицы 3

Сроки нахождения в ОРИТ, <i>сутки</i>	7,64±2,7	6,95±2,82	p = 0,21
Шкала комы Глазго, <i>балл</i>	14,3±0,5	14,5±0,5	p = 0,089
Индекс Charlson, <i>балл</i>	8,12 ± 0,5	7,58± 2,7	p = 0,067
Летальность, <i>n (%)</i>	30 (50%)	11 (27,5%)	

Согласно данным, представленным в таблице 3, статистически значимых данных получено не было.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы индекса Charlson между двумя группами (p=0,067), необходимо оговориться, что при расчете данного индекса не принимается во внимание наличие сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). В нашем исследовании частота встречаемости АГ была идентичной в обеих группах и, таким образом, она не играла роль фактора риска. Распространенность коморбидной патологии представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Сопутствующая патология на фоне внебольничной пневмонии

Коморбидная патология	ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	χ ² -критерий Пирсона	ОШ для ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Сахарный диабет, <i>n %</i>	3 (5%)	2 (5%)	0,351 (p=0,554)	1,07 95%ДИ 1,84-1,16 (p=0,08)
Артериальная гипертензия, <i>n %</i>	26 (43,3%)	19 (47,5%)	0,422 (p=0,65)	0,92 95%ДИ 0,77-1,05 (p=0,12)
СН I-II ФК по NYHA, <i>n %</i>	46 (76%)	29 (72,5%)	0,33(p=0,9)	1,72 95%ДИ 1,25-2,41 (p=0,04)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), <i>n %</i>	19(31,6%)	15 (37,5%)	0,693 (p=0,405)	1,94 95%ДИ 1,34-2,62 (p=0,03)
Нутритивная недостаточность, <i>n %</i>	28 (46,6%)	21(52,5%)	1,071 (p=0,301)	1,14 95%ДИ 0,89-1,27 (p=0,07)
Среднее число заболеваний, <i>n</i>	2,30±0,1	2,00±0,1	p=0,056	
Индекс Charlson, <i>балл</i>	8,12 ± 0,5	7,58± 2,7	p = 0,067	

Согласно предоставленным в таблице 4 данным, статистически значимых различий по коморбидной отягощенности получено не было, что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп. Однако, при поиске коморбидной патологии, которая вносит наибольший вклад в атрибутивную летальность, было выявлено, что у умерших пациентов с ТВП,

вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наибольший вклад вносили такие нозологии как: ХОБЛ (1,94; 95%ДИ 1,34-2,62) и СН (ОШ 1,72; 95%ДИ 1,25-2,41).

Нами выполнена косвенная оценка нутритивного статуса в исследовательских группах, с использованием общепринятых лабораторных параметров – таблица 5. Стратификация риска проводилась по шкале Nutritional Risk Screening (NRS-2002).

Таблица 5 - Показатели, характеризующие нутритивный статус пациента на момент поступления

Показатель	ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)			ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)		
	Выжившие (n=30)	Умершие (n=30)	p (Mann-Whitney U Test)	Выжившие (n=29)	Умершие (n=11)	p (Mann-Whitney U Test)
Лимфоциты, $10^9/л$	1,1±0,52	0,97±0,53	0,529	1,3±0,66	1,2±0,71	0,623
Альбумин, г/л	28,1±5,2	27,7±6,1	0,713	29,4±6,7	29,2±7,9	0,881

При сравнении данных между группами, не было получено статистических данных, однако уровни альбумина и абсолютного числа лимфоцитов недостоверно снижены по сравнению с нормой.

Сравнение структуры синдрома полиорганной недостаточности между группами исследования

Наибольший вклад в формирование исходов при тяжелой внебольничной пневмонии вносит наличие, а также выраженность синдрома полиорганной недостаточности. Принимая во внимание пункт нулевой гипотезы, согласно которому структура СПОН идентична для всех видов ТВП, нами проведен сравнительный анализ характера полиорганной дисфункции у исследуемых групп больных (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение структуры СПОН среди пациентов группы с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и группы пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

	ТВП, <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	χ^2 -критерий Пирсона	ОШ для ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Энцефалопатия, n %	15 (25%)	3 (7,5%)	7,7 (p=0,013)	1,01 95%ДИ 0,89-1,51 (p=0,09)
Острый респираторный дистресс-синдром, n %	49 (81,6%)	20 (50%)	7,2 (p=0,019)	1,05 95%ДИ 1,84-1,16 (p=0,06)
Острое почечное повреждение (ЗПТ), n %	28 (10) 46,6%	12 (3) 30%	6,9 (p=0,02)	1,75 95%ДИ 1,07-2,48 (p=0,03)
ДВС синдром, n %	23 (38,3%)	11 (27,5%)	6,22 (p=0,027)	1,07 95%ДИ 1,84-1,16 (p=0,08)
Септический шок, n %	46 (76,6%)	17 (42,5%)	5,03 (p=0,031)	1,61 95%ДИ 1,01-2,19 (p=0,04)
Среднее число, n	3,1	2,3	4,22 (p=0,043)	
Летальность, n %	30 (50%)	11 (27,5%)		

Анализируя данные таблицы 6, обращает на себя внимание получение статистически значимых различий по структуре вовлеченных в инфекционный процесс пораженных органов и систем. Это может свидетельствовать о большей тяжести пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Хотелось бы акцентировать внимание на высокой частоте острого почечного повреждения (46,6% пациентов) и потребности в заместительной почечной терапии (46,4% пациентов от всех эпизодов ОПП или 16,6% от общего количества пациентов), у данного контингента больных. Дискретные методы заместительной почечной терапии проводились у 3 пациентов (30% случаев), тогда как, продленная ЗПТ выполнялась у 7 пациентов (70% случаев). Летальность среди пациентов, требовавших проведения ЗПТ составила 90% (9 пациентов). Уровень креатинина при начале заместительной почечной терапии у выживших (421 ± 104 мкмоль/л) и умерших (398 ± 111 мкмоль/л) пациентов достоверно не отличался ($p=0,134$).

Наибольший вклад в риски формирования летального исхода вносит возникновение ОПП - ОШ=1,75; 95%ДИ 1,07-2,48 и наличие септического шока - ОШ=1,61; 95%ДИ 1,01-2,19.

Наименьшей вклад вносит сепсис-ассоциированная энцефалопатия - ОШ=1,01; 95%ДИ 0,89-1,51, что весьма интересно, ведь данный компонент СПОН приводит к инициации инвазивной вентиляции.

Длительность респираторной поддержки и септического шока

Стоит отметить, что старт инвазивной респираторной поддержки связан с наличием клинических признаков сепсис-ассоциированной энцефалопатии на момент поступления и, как следствие, невозможностью проведения неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), а также неэффективностью низкопоточной оксигенотерапии. На рисунке 5 представлено распределение методов респираторной поддержки.

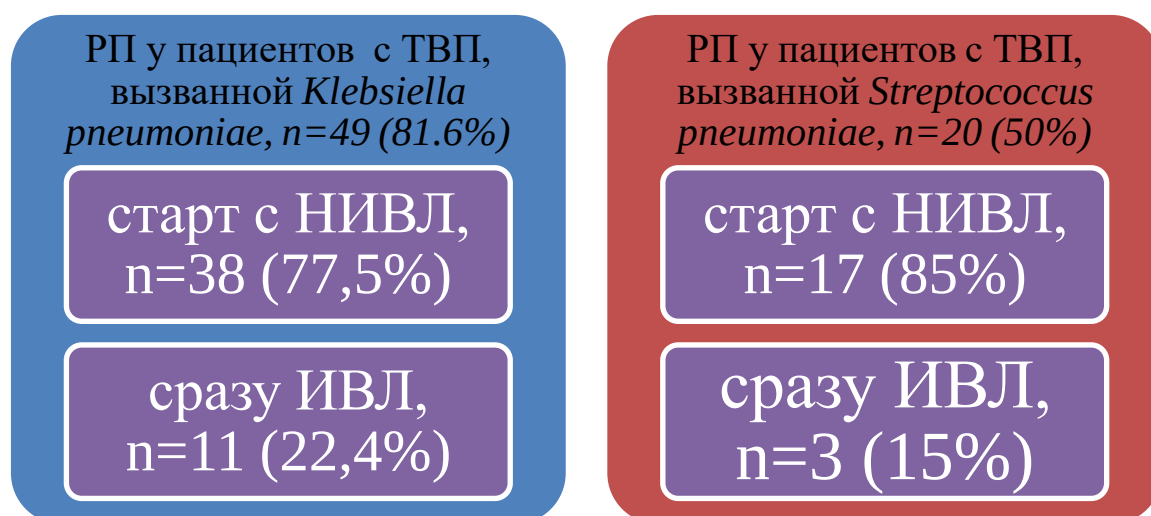


Рисунок 5 - Варианты стартовой респираторной поддержки. РП – респираторная поддержка; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

Обращаясь к данным, представленным на рисунке 5 хотелось бы отметить высокую частоту инициации механической респираторной поддержки у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Среди используемых неинвазивных опций, частота использования высокопоточной оксигенации была низкой (3 пациента в ретроспективной группе и один пациент в проспективной группе), что связано с потребностью в высоком инспираторном давлении и выраженностью неомогенного альвеолярного повреждения при дистресс-синдроме, вызванном внебольничной пневмонией. Длительность респираторной поддержки в сравниваемых группах пациентов представлена на рисунке 6.

Наряду с ОПП, наибольший вклад в атрибутивную летальность у пациентов ретроспективной группы вносит развитие септического шока (ОШ=1,61; 95%ДИ 1,01-2,19), связано это с тем, что дестабилизация гемодинамики приводит к формированию дальнейших осложнений, например, формированию преренального компонента ОПП к уже имеющемуся тубулоинтерстициальному повреждению. Длительность септического шока в группах сравнения, также представлена на рисунке 6.

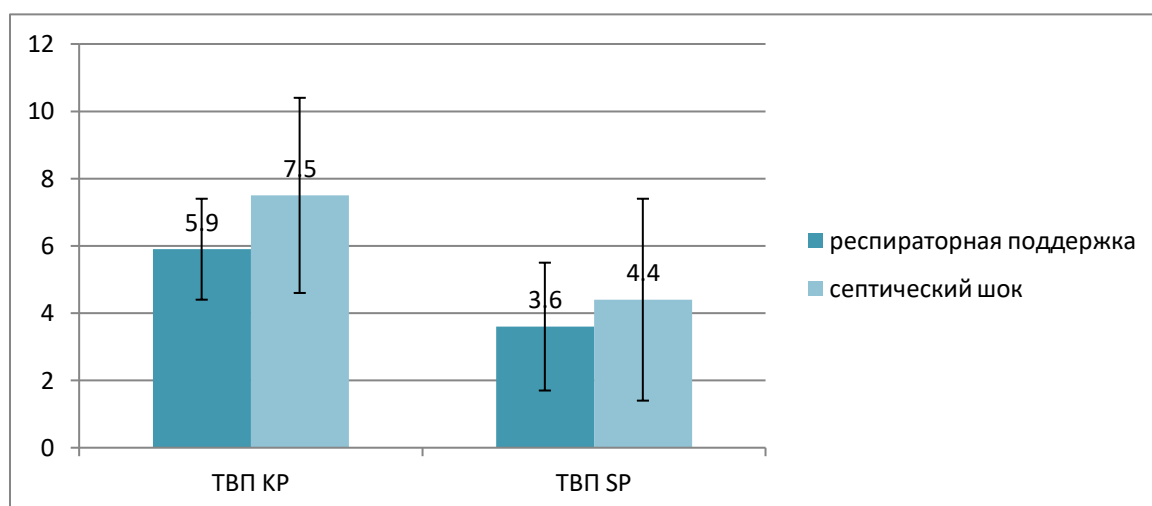


Рисунок 6 - Гистограмма длительности респираторной поддержки и септического шока, в исследуемых группах пациентов. ТВП KP – тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*; ТВП SP - тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*

На рисунке 6 показано, что длительность респираторной поддержки была достоверно выше у пациентов из группы пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* ($p=0,037$), что может быть связано с большей тяжестью ОРДС у данной категории пациентов. Согласно гистограмме, длительность течения септического шока достоверно меньше у пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,03$).

Оценка прогностической способности шкал в ретроспективной и проспективной группах пациентов

Использование балльных метрик

С целью объективной оценки пациентов, а также оценки прогноза, было принято использовать общепринятые шкалы оценки тяжести состояния при пневмонии и/или сепсисе.

Общие данные по пациентам ретроспективной и основной проспективной группе представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*

Параметр	ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	Критерий p (Mann-Whitney U Test)
Возраст, лет	69,6±6,7	67,2±5,4	p = 0,14
Индекс Charlson, балл	8,12 ± 0,5	7,58± 2,7	p = 0,067
Сроки нахождения в ОРИТ, дни	7,64±2,7	6,95±2,82	p = 0,21
Летальность, n (%)	30 (50)	11 (27,5)	
Шкала комы Глазго, балл	14,3±0,5	14,5±0,5	p = 0,089
Индекс PSI/PORT, балл	181,4±22,2	171,4±16,9	p = 0,043
Шкала SOFA, балл	3,97±1,28	3,18±0,75	p = 0,001
Шкала APACHE II, балл	13,6±1,0	11,2±1,4	p = 0,06

При рассмотрении таблицы 7 обращает на себя внимание, что у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* выявлены статистически значимо большие баллы по индексу PSI/PORT и шкале SOFA, и более высокий уровень летальности, что свидетельствует о более тяжелом состоянии пациентов на момент поступления.

Использование ROC-анализа с целью оценки предиктивной способности, используемых шкал

Для выявления шкалы обладающей наибольшей информационной ценностью в плане предсказания гибели пациента с ТВП в процессе интенсивной терапии были вычислены площади под ROC-кривой для каждой из проанализированных оценочных систем.

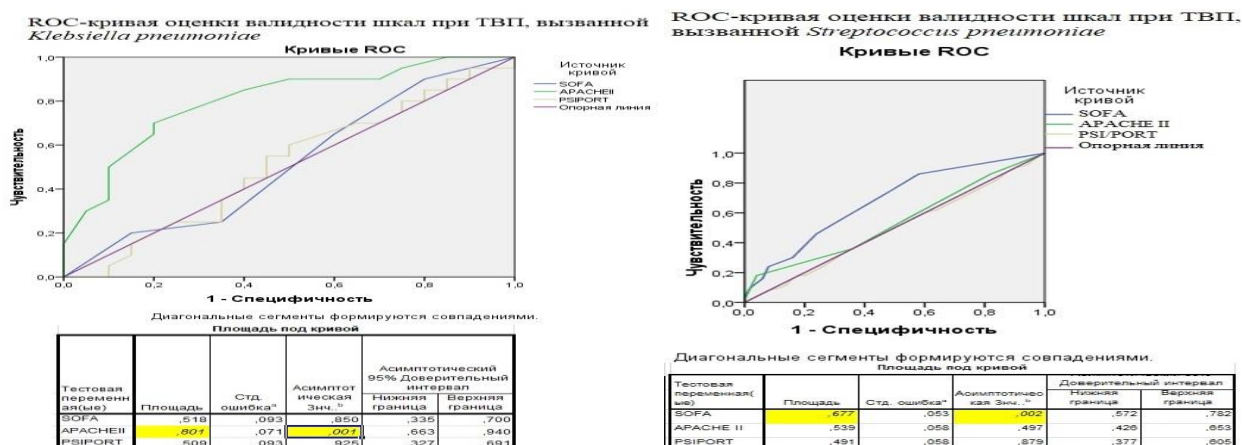


Рисунок 7– Сравнительное изображение ROC-анализов в разных группах исследования.

Данные, отраженные на рисунке 7, совместно с расчетом площадей под ROC-кривой указывают на умеренную прогностическую способность шкалы SOFA в группе пациентов, пневмококковой пневмонии, в тоже время, ввиду отсутствия предиктивной способности шкал PSI/PORT и APACHE II, их использование в качестве предиктора прогноза не рекомендовано. В группе пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* лишь шкала APACHE II оказалась валидной, продемонстрировав умеренную прогностическую способность, тогда как

использовать шкалы SOFA и PSI/PORT, как инструмент оценки прогноза также не рекомендуется.

Выявление переменных и составление уравнения логистической регрессии для пациентов ретроспективной группы

Учитывая отсутствие прогностической способности выбранных шкал, для построения прогностической модели в ретроспективной группе пациентов, было предложено использовать сочетание шкалы APACHE II (как шкалы с наибольшей площадью под ROC-кривой) с уровнем PCT на момент поступления, а также с индексом коморбидности Charlson.

Для построения модели использовалось уравнение логистической регрессии:

$$Z = -2,795 + (-0,047 * PCT) + 0,114 * APACHE II + 0,066 * CCI; P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

Таким образом, можно сделать вывод о наличии положительной корреляционной связи (коэффициент корреляции для всех трех переменных менее 0,425 ($p < 0,05$) между исследуемыми переменными и о возможности использования их сочетания, как общего предиктивного инструмента. При дальнейшем применении уравнения в ретроспективной группе нами было выявлено следующее параметрическое неблагоприятное числовое сочетание: APACHE II 16,4 балла и более + CCI 7,3 балла и более + PCT (на момент поступления) 2,1 нг/мл и более. Дальнейший ROC-анализ, проведенный для уравнения логистической регрессии, продемонстрировал наличие высокой дискриминационной способности уравнения AUC = 0,90, что превышает площади под ROC-кривыми для шкалы APACHE II (0,801), CCI (0,677) и уровня прокальцитонина (0,703) в отдельности.

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляционная антибактериальная терапия проводилась в дополнении к этиотропной, пациентам на искусственной вентиляции легких. В качестве лекарственного препарата использовался ингаляционный колистин (ИК). Всего на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находилось 45 пациентов (с летальностью 53,3%), ИК получили 20 пациентов, 25 пациентов являлись группой контроля (табл.8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной АБТ

Клинический параметр	Пациенты, получавшие ИК (n=20)	Пациенты, не получавшие ИК (n=25)	Критерий p (Mann-Whitney U Test)
Возраст, лет	67,7±5,3	68,5±5,9	0,09
Сроки в ОРИТ, дни	7,45±7	9,6±7,8	0,658
Летальность, n (%)	10 (50)	14 (56)	0,055
Индекс Charlson, балл	7,9±3,4	7,6±3,2	0,692
PSI/PORT, балл	179±20,4	176,1±17,5	0,937
SOFA, балл	4,7±2,7	5,1±2,6	0,853
APACHE II, балл	14,5±5,2	15,2±4,9	0,819
Шкала комы Глазго (ШКГ), балл	14,8±0,5	14,9±0,4	0,564

Продолжение таблицы 8

Длительность ИВЛ, дни	5,65±4,9	9,1±6,6	0,04
Сроки разрешения пневмонии, дни	17,2±6,7 (n=11)	19,3±9,2 (n=9)	0,071
PaO ₂ /FiO ₂ при поступлении, мм.рт.ст	142,2±34,6	158,7±39,6	0,623
Трахеостомия, п	7	11	0,532
Уровень С-РБ, мг/л	135,8±64,3	142,5±79,5	0,213
РСТ, нг/мл	6,4±4,2	6,72±5,8	0,612

Исходя из данных, представленных в таблице 8, можно сделать заключение об отсутствии влияния включения и/или не включения ИК в схемы этиотропной терапии, на общую летальность. Получены достоверные данные о снижении времени инвазивной респираторной поддержки, однако сроки разрешения пневмонии (по данным динамического выполнения КТ ОГК, а также клинико-лабораторным данным) статистически не отличались в группе пациентов, получавших ингаляционные антибиотики.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска неблагоприятного исхода тяжелой внебольничной пневмонии вызванной *Klebsiella pneumoniae* являются сочетание сердечной недостаточности и ХОБЛ (ОШ – по риску летального исхода 1,94 и 1,72 соответственно).

2. Течение тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, ассоциировано с высоким риском летального исхода ввиду большого вовлечения в инфекционный процесс органов и систем (3,1 система органов), в сравнении с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (2,3 систем органов). Острое почечное повреждение и септический шок являются синдромами, которые вносят наибольший вклад в атрибутивную летальность при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* (ОШ 1,75 и 1,61 соответственно).

3. В группе пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* шкалы SOFA и PSI/PORT продемонстрировали слабую предиктивную способность. Имеется значимое увеличение прогностической способности при сочетании шкалы APACHE II с индексом коморбидности Charlson и уровнем прокальцитонина.

4. Добавление к режимам этиотропной терапии ингаляционного колистина не влияет на летальность и сроки разрешения пневмонии, однако приводит к снижению длительности искусственной вентиляции легких (на 34 ± 17 часов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ коморбидной патологии позволяет выявить факторы риска неблагоприятного течения тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

2. При оценке тяжести, места нахождения пациента (в ОРИТ и вне ОРИТ) и прогноза, предлагается использовать с осторожностью балльные метрики SOFA и PSI/PORT.

3. С целью наиболее точной оценки прогноза, в дополнении к шкале APACHE II необходимо оценивать уровень прокальцитонина и балл по индексу коморбидности Charlson.

4. Использование ингаляционной терапии колистином не влияет на летальность и сроки разрешения пневмонии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахаров В. И. Русякова И.А., Хасанова Г.М., и др. Анализ антибактериальной терапии пожилых пациентов с сепсисом на фоне коморбидной патологии //Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – №. 1 (85). – С. 45-51.

2. Сахаров В. И., Миронов П.И., Русякова И.А., Лутфарахманов И.И. Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* //Креативная хирургия и онкология. – 2020. – №. 4. – С. 275-280.

3. Сахаров В. И. Миронов П.И., Русякова И.А., Руднов В.А. Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – №. 6. – С. 45-58

4. Чижова О. Ю., Руслякова И.А., Сахаров В.И. и др. Тяжелая вирусная-бактериальная пневмония, осложненная молниеносным легочным кровотечением с летальным исходом //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 11. – С. 57-61.
5. Сахаров В. И. Миронов П.И., Лутфарахманов И.И., Икромов Т.Ш.. Особенности клинического течения тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с острым лейкозом //Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – №. 4. – С. 76-82.
6. Сахаров В. И. Миронов П.И., Цанденков А.А., Руднов В.А. Оценка прогноза исхода тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20. – №. 6. – С. 12-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
MRSA	- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NDM	- New Delhi metallo-beta lactamase
PaO ₂ /FiO ₂	- индекс Горвица (индекс оксигенации)
PCT	- прокальцитонин
PDR	- pandrug-resistant
PSI/PORT	- Pneumonia Severity Index/Pneumonia Outcomes Research Team
SOFA	- Sepsis-related Organ Failure Assessments Score
ROC	- receiver operating characteristic
XDR	- Extensively drug resistant
АБП	- антибактериальный препарат
АБТ	- антибактериальная терапия
БЛРС	- бета-лактамаза расширенного спектра
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	- доверительный интервал
ДН	- дыхательная недостаточность
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИК	- ингаляционный колистин
НИВЛ	- неинвазивная искусственная вентиляция легких
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ОПП	- острое почечное повреждение
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	- отношение шансов
ПМ В	- полимиксин В
СД	- сахарный диабет
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
С-РБ	- С(Ц) реактивный белок
ТВП	- тяжелая внебольничная пневмония
ФР	-фактор риска
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ШКГ	- шкала комы Глазго
ЦЗ АВ	- цефтазидим+авибактам