

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

*На правах рукописи*

**Сахаров Валерий Игоревич**

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

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Миронов Петр Иванович

Уфа 2024

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1.    Распространенность тяжелой внебольничной пневмонии .....	13
1.2.    Информация о «клебсиеллезной» пневмонии .....	14
1.2.1.    Особенности микроорганизма .....	14
1.2.2.    Особенности клинического течения .....	15
1.3    Особенности пациента .....	17
1.3.1    Факторы риска инфицирования и колонизации .....	17
1.3.2    Роль коморбидной патологии и возраста .....	18
1.4    Особенности структуры синдрома полиорганной недостаточности при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	20
1.4.1    Септический шок .....	20
1.4.2    Острый респираторный дистресс-синдром.....	21
1.4.3    Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и .....	21
сепсис-индуцированная коагулопатия.....	21
1.4.4    Острое почечное повреждение .....	22
1.4.5    Сепсис-ассоциированная энцефалопатия.....	23
1.5    Бальные метрики, используемые в качестве предикторов при тяжелой внебольничной пневмонии.....	24
1.6    Идентификация возбудителя, механизмов резистентности, антибактериальная терапия .....	25
1.6.1 Методики идентификации возбудителя .....	25
1.6.2 Эмпирическая и этиотропная терапия .....	26
1.6.3 Использование ингаляционных антибиотиков.....	27
1.7 Резюме.....	28
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>31</b>
2.1.    Нулевая гипотеза .....	31
2.2.    Общие сведения.....	31
2.3.    Дизайн исследования .....	32
2.3.1.    Клиническая характеристика пациентов и групп исследования .....	33
2.3.2    Ретроспективная группа пациентов .....	34
2.3.3    Проспективная группа пациентов .....	35
2.4    Методы исследования .....	38
2.4.1    Клинические методы .....	38
2.4.2    Микробиологическая характеристика возбудителей .....	41
2.4.3    Лабораторные методы.....	49
2.4.4    Рентгенологические методы, аппаратура и мониторинг .....	51

2.4.5. Статистические методы исследования .....	52
2.5 Конфликт интересов .....	56
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>57</b>
3.1 Сравнение общих клинических характеристик групп исследования .....	57
3.2. Сравнение структуры синдрома полиорганной недостаточности между группами исследования .....	59
3.2.1. Сравнение ретроспективной группы пациентов с ТВИ, вызванной <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	59
3.2.2. Длительность респираторной поддержки и септического шока .....	61
3.3. Оценка прогностической способности шкал в ретроспективной и проспективной группах пациентов.....	64
3.3.1. Использование бальных метрик .....	64
3.3.2. Использование ROC-анализа с целью оценки предиктивной способности, используемых шкал.....	65
3.3.3. Выявление переменных и составление уравнения логистической регрессии для пациентов группы ТВИ, вызванной <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	66
3.3.4 Использование программы Rycharm GPT.....	69
3.4. Ингаляционная антибактериальная терапия .....	70
3.5. Резюме .....	72
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>74</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>79</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>80</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>81</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>84</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>	<b>106</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В.....</b>	<b>109</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Согласно данным официальной статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в Российской Федерации в 2022г. составила 435 на 100 тыс. взрослого населения с повышением этого показателя по сравнению с 2021г. на 0,92% [3]. 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 [34,35]. 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 [114].

Современные исследования критических состояний очень пристально описывают важность дисфункции или гиперактивации различных звеньев иммунной системы [148]. Сочетание гипоальбуминемии и иммуносупрессии, достоверно ухудшает прогноз при пневмонии [94]. Возраст пациента старше 65 лет, а также отягощенный коморбидный фон, например анамнестическое сочетание таких нозологий как: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наличие нутритивной недостаточности, статистически значимо коррелируют с увеличением риска летального исхода при тяжелой пневмонии и сепсисе [66,75]. Несколько иным образом функционирует иммунная система при приобретенной иммуносупрессии, ее дисфункцию можно классифицировать как комбинированный структурно-функциональный Т-лимфоцитарномоноцитарный иммунодефицит [13].

В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* становится микроорганизмом, все чаще вызывающим внебольничные инфекции, в частности и ТВП [120]. Проблемой инфекции, вызванной данным патогеном, становится рост

устойчивости к антибактериальным препаратам у внебольничных изолятов, которая приобретает ввиду синтеза бактериями различных механизмов резистентности, в частности карбапенемаз [6].

Для качественной идентификации возбудителя инфекции, а также оценки механизмов чувствительности и/или резистентности к антибактериальным препаратам, предложено несколько, дополняющих друг друга микробиологических методик. Наиболее чувствительной и самой кратковременной методикой обнаружения возбудителя, является MALDI-TOF масс-спектрометрия [4]. ПЦР-обнаружение генов резистентности необходимо для назначения целенаправленной этиотропной терапии с целью лучшего преодоления механизмом устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам [5].

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 [127]. Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современных пульмонологии и интенсивной терапии, является ингаляционное введение антибактериальных препаратов. Так, данные мета-анализа, указывают на то, что сочетание ингаляционного введения антибиотиков наряду с системным, увеличивает частоту разрешения пневмонии без влияния на летальность и частоту развития побочных эффектов [157].

Существенное значение в правильном выборе тактики лечения больного при ТВП играет корректная оценка тяжести и прогноза исхода заболевания. Известно, что неточная оценка влияет на характер инициальной интенсивной терапии тяжелой пневмонии, зачастую удлиняет длительность госпитализации, повышая стоимость лечения и реабилитацию пострадавшего [97,129]. 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

(Pneumonia Severity Index) иногда определяемый как шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) [119]. Особенно высокой, прогностическая ценность данной шкалы становится в сочетании с уровнем прокальцитонина (PCT) [80]. 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 Assessments) (приложение А) [146,76]. Некоторыми авторами не умаляется значимость предиктивной оценочной системы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (приложение А) [33].

В настоящее время ТВП рассматривается, как пульмоногенный 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 [181]. Ведущим патогенетическим механизмом при пневмонии, является гипоксемия, в результате чего сепсис-ассоциированная энцефалопатия (САЭ) формируется более часто, нежели при «хирургическом» сепсисе [158].

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, трудностями в подборе препаратов этиотропной терапии, а также малым количеством сведений о структуре СПОН, которое влечет за собой сложности в подборе видов и параметров органопротективных технологий. Попытки сформировать прогноз при ТВП, как правило на основании одного предиктивного инструмента, часто оказываются не удачными. Заинтересованность в более

тщательном поиске прогностического инструмента при тяжелой пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, стало главным стимулом к началу данной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Существует большое количество работ, которые сравнивают между собой особенности течения и методы оценки прогноза при различных типах пневмоний. При этом в качестве предиктивного инструмента используют различные шкалы оценки тяжести, биомаркеры и др. [9,14,37,52,145,43]. Тем не менее, на сегодняшний день не существует единого инструмента оценки прогноза при тяжелой внебольничной пневмонии. Также не доказана гетерогенность клинического течения ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* в сравнении с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной другими возбудителями. Необходимость использования индивидуального подхода интенсивной терапии, с учетом: рисков неблагоприятного исхода, особенностей структуры синдрома полиорганной недостаточности; вирулентности возбудителя и схем эмпирической и этиотропной антимикробной терапии при данном типе пневмонии, послужило отправной точкой в инициации нашего исследования.

### **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.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обоснована достаточным количеством пациентов в каждой группе исследования, а также тщательно подобранными корректными статистическими методами исследования. Первичная база данных пациентов коллегиально проверена на основании приказа ректора БГМУ № 574-а от 04.09.2023 года.

## **Методы исследования и методология**

Анализ литературы был проведен с использованием следующих баз данных: PubMed, Medline, Google Scholar.

Выполнена разработка цели и задач исследования, критерии включения и исключения.

В исследовании имеются две группы исследования: основная - ретроспективная – исследование многоцентровое; группа сравнения – проспективная – исследование моноцентровое.

Для оценки полученных результатов использовались методы статистического анализа, а также база данных пациентов проанализирована с использованием программы Rycharm GPT.

## **Апробация результатов работы**

Апробация результатов работы состоялась 02.11.2023 года на заседании проблемной комиссии по специальности 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология» ФГБОУ БГМУ МЗ РФ.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на различных форумах и конференциях:

1. На XVIII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов, проходившем в онлайн-формате 25-27.10.2020 года.
2. На конкурсе молодых ученых: «Мемориал, посвященный памяти Б.Д. Зислина», проходившем в онлайн-формате 10.02.2021 года.
3. На секции «Инфекции и сепсис» в рамках XIX Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, проходившего в городе Москва с 9 по 11 октября 2021 года.
4. На секции «Респираторная поддержка» в рамках XX Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, проходившего в городе Санкт-Петербург, с 15 по 17 октября 2022 года.

## **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в лечении пациентов проспективной группы, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Диссертантом проведена работа с электронной историей болезни, а также с архивными данными – при анализе историей болезни пациентов ретроспективной группы. Проведен самостоятельный поиск литературы с использованием следующих баз данных: PubMed, Medline, Google Scholar. Выделены цели и задачи исследования, сформулированы критерии включения и исключения. Статистический анализ данных осуществлялся совместно с медицинским статистиком. Исходя из результатов, были сформированы выводы и практические рекомендации, которые опубликованы в профильных журналах.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 публикации входящие в базу данных Scopus и 3 статьи в изданиях рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Шифр специальности диссертационного исследования – 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология», направление - 3.1. «Клиническая медицина» (в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118).

## **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 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность тяжелой внебольничной пневмонии

Общая заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых оценивается примерно в 16-23 случая на 1000 человек в год, частота увеличивается с возрастом [140]. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в Российской Федерации в 2022г. составила 435 на 100 тыс. взрослого населения со повышением этого показателя по сравнению с 2021г. на 0,92% [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп занимают 3-е место среди ведущих причин смерти, унося более 3 миллионов жизней ежегодно [171]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2022 г. на долю пневмоний приходилось 38.5%; смертность в 2022 г. составила 21 на 100 тыс. населения [3].

Тяжелая внебольничная пневмония – это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции [77]. Распространенность ТВП колеблется от 2 до 24% среди всех госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией [53,116]. Исходя из данных современных исследований, распространенность ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* остается весьма вариабельной и в среднем составляет около 10% случаев от общего числа пневмоний [156,122]. Обращает на себя внимание увеличение числа случаев заболеваемости ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* среди пациентов, проживающих в странах с низким уровнем затрат на здравоохранение, а также во время различных эпидемий и пандемий [141,117]. *Klebsiella pneumoniae* составляет более высокую долю, среди изолятов, которые являются возбудителями тяжелых внебольничных пневмоний, также являясь наиболее распространенным микроорганизмом, выделенным у пациентов с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [90]. Кроме того, в трех отдельных исследованиях доля изолятов

*Klebsiella pneumoniae* составила 9,5% у пациентов с ВП, которая требовала госпитализации, 11% у пациентов с септическим шоком (СШ) и у 22% пациентов с ТВП [102,115,131].

По данным актуального российского мультицентрового исследования, частота ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* составляет 11,3 % [179].

## **1.2. Информация о «клебсиеллезной» пневмонии**

### **1.2.1. Особенности микроорганизма**

*Klebsiella pneumoniae* представляет собой грамотрицательную лактозоферментирующую аэробную палочку, относится к семейству Enterobacterales. Она чаще всего колонизирует желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, носоглотку и может вызывать такие тяжелые инфекционные процессы, как некротизирующая пневмония и гнойные абсцессы печени [36].

*Klebsiella pneumoniae* обладает высокой вирулентностью за счет наличия капсулярного серотипа, фенотипа повышенной вязкости слизи, наличия липополисахарида, сидерофоры и пилей (фимбрий) [134]. Доказано, что бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)-продуцирующая *Klebsiella pneumoniae*, имеющая фенотип гиперслизистой вязкости (*gmrA* и *gmrA2*) чаще выделялась у пациентов с сахарным диабетом, была ассоциирована с бактериемией и достоверно увеличивала летальность [178,177].

Формированию дополнительной вирулентности, которая заключается в синтезе БЛРС, способствует наличие фимбрий KPF-28, благодаря которой также осуществляется участие в прикреплении и дальнейшей колонизации в кишечнике, повышая возможности распространения и частоту нозокомиальных вспышек [65]. Синтез карбапенемаз - один из наиболее клинически значимых механизмов резистентности. Карбапенемазы – группа ферментов, которые инактивируют бета-лактамы антибиотики, включает сериновые протеазы (KPC и OXA), а также металло-бета-лактамазы, такие как VIM, NDM [166]. Гены карбапенемаз, в основном, локализованы на различных подвижных

структурах бактерий, что и диктует их стремительное внутри- и межвидовое распространение [51].

### 1.2.2. Особенности клинического течения

При сравнении тяжелой пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* с другими возбудителями внебольничных пневмонии, данный тип возбудителя был ассоциирован с большей частотой госпитализации в ОРИТ [136]. При анализе этиологической структуры ТВП показано, что сама *Klebsiella pneumoniae*, как возбудитель пневмонии - это независимый предиктор летального исхода [130]. Высокая летальность при пневмонии, вызванной данным микроорганизмом во-видимому связана с крайне частым развитием рефрактерного септического шока [59].

Обращают на себя внимание исследования, в которых продемонстрирована высокая частота обнаружения отдаленных метастатических очагов при данном типе пневмонии, и более высокая частота выявления бактериемии. Наиболее часто формируются абсцессы печени, первичное обнаружение которых может наталкивать на диагноз клебсиеллезной пневмонии [188,56].

Патогномоничным симптомом, который обнаруживается при физикальном исследовании, является выделение мокроты типа «смородиновое желе». Причина заключается в формировании значительного воспаления с переходом в некроз легочной ткани. При дальнейшем цитологическом и микроскопическом исследовании трахеального образца обнаруживается большое количество грамотрицательных палочек. Наиболее часто при клебсиеллезной пневмонии поражаются верхние доли, процесс чаще является односторонним, с быстрым формированием консолидации, зон деструкции и распространением процесса вплоть до формирования сливных («псевдолобарных») зон. «Классическими» рентгенологическими признаками пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*, являются поражение верхних долей (преимущественно правого легкого), выпуклость междолевой щели и

формирование абсцессов. Однако в проспективном исследовании микробиологически верифицированной фридлендеровской пневмонии эти закономерности не подтвердились [45,97,33].

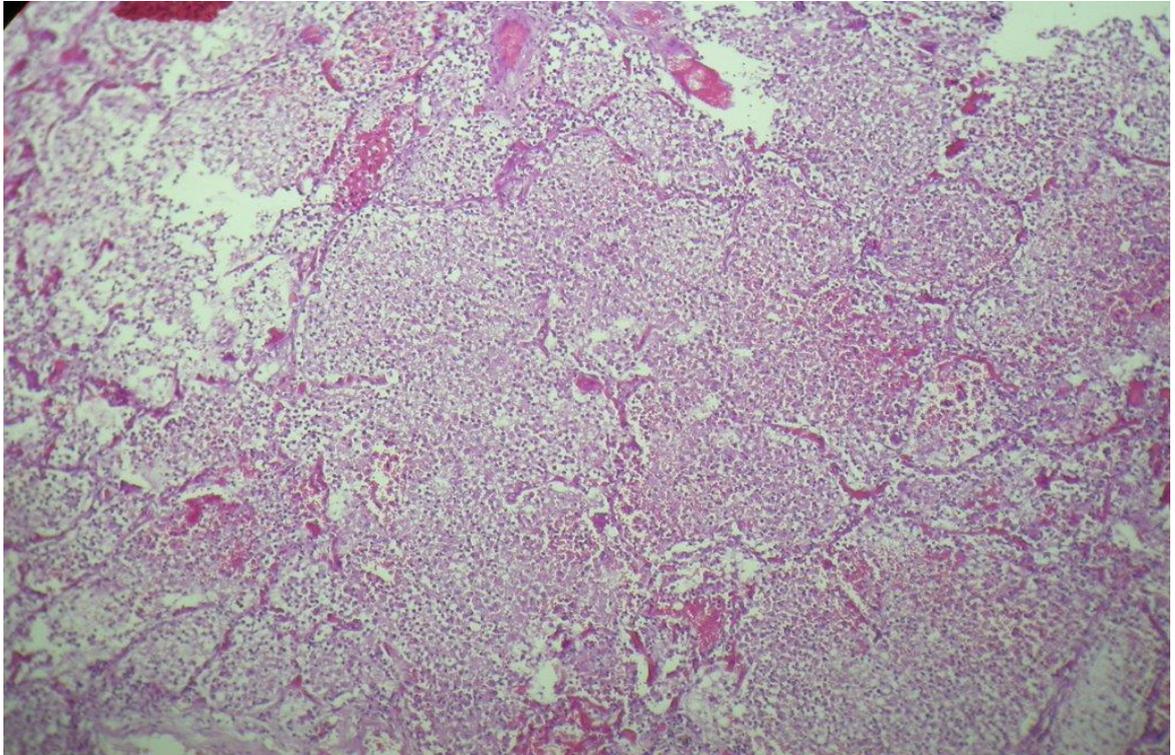


Рисунок 1.1 - Микропрепарат ткани легкого, пациента с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Отмечается серозно-геморрагический экссудат со скоплением нейтрофилов, фибрином (окраска гематоксилин-эозин, увеличение 100). Микрофотография предоставлена патологоанатомическим отделением Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

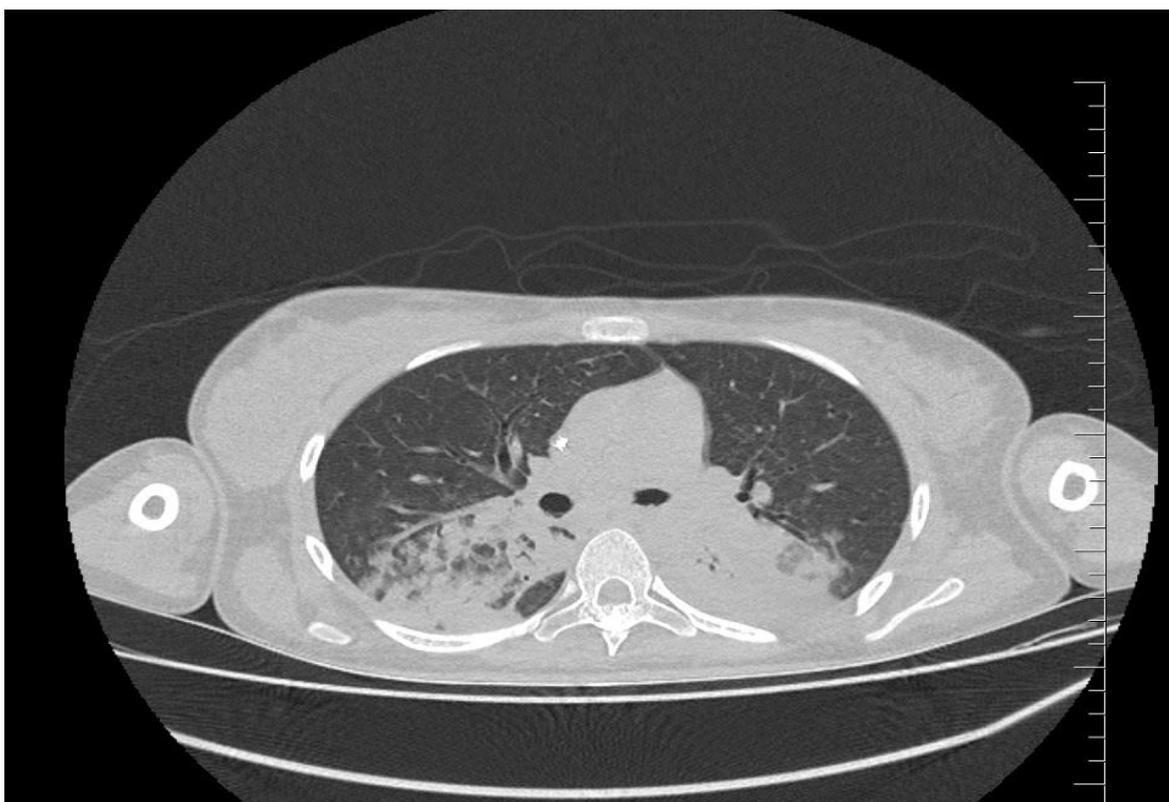


Рисунок 1.2 - Срез компьютерной томограммы пациентки с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Отмечаются двусторонние диффузные изменения альвеолярно-интерстициального характера с консолидацией, “воздушной бронхографией” в задних сегментах обоих легких. Снимок предоставлен рентгенологическим отделением Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

### 1.3. Особенности пациента

#### 1.3.1 Факторы риска инфицирования и колонизации

Определение и учет при назначении антибактериальной терапии (АБТ) факторов риска (ФР) инфицирования *Klebsiella pneumoniae* улучшает исходы лечения, сокращает время госпитализации, снижает стоимость лечения в перерасчете на одного пациента, а также уменьшает частоту использования карбапенемов [70,112].

К эпидемиологическим ФР колонизации и инфицирования относят пол (достоверно чаще у мужчин), возраст старше 65 лет, наличие коморбидной патологии, азиатская раса, частые поездки за границу, госпитализации в стационар и пребывание в домах объединенного проживания, например

казармы, дома престарелых и так далее [109,135]. Тогда как в мета-анализе, включившем в себя 5075 пациентов, показано, что возраст, пол и наличие СД не являются факторами риска инфицирования карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae* [107].

К факторам риска, связанным непосредственно с самим микроорганизмом, относят поверхностный антиген, особенно капсулярный полисахарид (CPS, К-антиген); сидерофоры, ответственные за связывание трехвалентного железа, секретируемого железосвязывающими белками хозяина; и адгезины, ответственные за связывание с поверхностью клетки-хозяина, такие как фимбрии типа 1 и типа 3, и нефимбриальные белки адгезии [67].

Наиболее важными ФР колонизации и инфицирования являются факторы, связанные с предшествующей госпитализацией в отделения реанимации и интенсивной терапии, антибиотикотерапия в анамнезе. Колонизация *Klebsiella pneumoniae*, выявленная при поступлении пациента в стационар или сразу в ОРИТ увеличивает частоту соответствующей инфекции у пациентов в критическом состоянии [139]. В проведенном Pin Liu et al. мета-анализе, который включал 3627 пациентов, были выделены следующие факторы риска, связанные с пребыванием в ОРИТ: непосредственно сама госпитализация в отделение реанимации (отношение шансов (ОШ) 2,48); длительность нахождения более 5 суток (ОШ 4,58); использование глюкокортикостероидов (ОШ 1,43); использование центрального венозного катетера (ОШ 2,3); ИВЛ (ОШ 2,54); трахеостомия (ОШ 3,63) [110]. В проведенном мета-анализе, включившем в себя 18 исследований, установлено, что предшествующая антибактериальная терапия, увеличивала риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae*, в 6,07 раз. Применение следующих групп антибактериальных препаратов (АБП), явилось ФР: карбапенемы (ОШ 4,16); аминогликозиды (ОШ 1,85); фторхинолоны (ОШ 2,03) и ванкомицин (ОШ 2,82) [183].

### 1.3.2 Роль коморбидной патологии и возраста

Возраст пациента старше 65 лет, а также отягощенный коморбидный фон, например анамнестическое сочетание таких нозологий как: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наличие нутритивной недостаточности статистически значимо коррелируют с увеличением риска летального исхода при тяжелой пневмонии [66,75]. Также показано, что пациенты с большей выраженностью коморбидной патологии имеют высокие риски повторной госпитализации в течение 30 суток [124]. Систематический обзор и мета-анализ, выполненный на основе 23 исследований, выявил следующее наиболее прогностически неблагоприятное сочетание коморбидной патологии и тяжелой внебольничной пневмонии: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 24,2% 95% доверительный интервал (ДИ) 16,4-34,2%; артериальная гипертензия (АГ) – 23,7% 95% ДИ 13,6-34,2%; и СД 16% 95% ДИ 9,9-24,7%. Также распространенность ТВП была большей у пациентов с курением в анамнезе (51,4 95% ДИ 42,3-61%) и у пациентов в возрасте 50 лет и старше (55,8 95% ДИ 48,4-62%) [86].

Для оценки выраженности коморбидной патологии предложено использовать шкалу и/или индекс Charlson (CCI) (приложение А). Данный индекс представляет собой систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний с учетом возраста пациента, демонстрирует высокую корреляционную связь с неблагоприятным течением многих критических состояний [16]. В ряде исследований, его применяют в качестве предиктора госпитальной летальности при ТВП, где показано, что CCI является более валидным и прогностически значимым маркером в сравнении со стандартными шкалами оценки тяжести пневмонии [44, 108].

Имеется ряд сообщений о наличии ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у пациентов злоупотребляющий алкоголем, особенно среди пациентов, проживающих в развивающихся странах и у больных с поздним обращением за медицинской помощью [101,91].

## 1.4. Особенности структуры синдрома полиорганной недостаточности при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

### 1.4.1 Септический шок

Тяжелая внебольничная пневмония, в сущности, своей является пульмоногенным сепсисом, лечение которого, в отличие от сепсиса хирургического, затруднено отсутствием возможности санации очага инфекции. Септический шок (СШ) – наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, которые обуславливают повышение риска летального исхода. СШ рассматривается не в качестве звена в цепи прогрессирующего системного воспаления, а в качестве клинического варианта течения сепсиса и тяжелой пневмонии с глубокими циркуляторными и метаболическими нарушениями, критериями которых служит необходимость использования вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД)  $\geq 65$  мм рт.ст, уровень лактата в артериальной крови  $> 2$  ммоль/л несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов [153].

СШ – превалирующее осложнение в структуре полиорганной недостаточности при сепсисе, которое характеризуется летальным исходом в 60-80% случаев [173].

Пациенты, возбудителем тяжелой пневмонии у которых, являются грамотрицательные возбудители, имеют достоверно более высокую летальность от септического шока, чем при грамположительных пневмониях [78,149]. Данный факт, обусловлен более выраженным избыточным провосполительным ответом макроорганизма на липополисахарид грамотрицательных бактерий и формированием трудно обратимого митохондриального дистресса [96]. Частота развития СШ при тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, по данным разных авторов, составляет 35-60% случаев, с летальностью в 70-90% [164,55,88].

### 1.4.2 Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром - остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [39]. ОРДС при пневмонии возникает из-за прямых повреждающих воздействий на легкие, следовательно характеризуется более низкой рекрутабельностью и неблагоприятным прогнозом [22]. Учитывая, что одним из коморбидных факторов риска ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* является алкоголизм, в исследовании LUNGSAFE показано, что у пациентов с данной зависимостью течение ОРДС менее благоприятное, в сравнении с пациентами с сахарным диабетом, которые склонны к меньшей летальности от легочного дистресса [49]. Для диагностики и оценки тяжести ОРДС используется Берлинское определение [81]. Существуют исследования, которые свидетельствуют о росте летальности при наличии дистресс-синдрома в структуре полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой пневмонией [59,150]. Однако больший интерес представляют исследования, которые свидетельствуют либо об отсутствии влияния на летальность наличия ОРДС в структуре СПОН при пневмонии, либо о сопоставимой частоте встречаемости легочного дистресса у выживших и умерших пациентов, которая составляет от 40 до 60% [123,58]. Летальность при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с ОРДС, остается довольно высокой и составляет около 40% при легкой и средней степенях тяжести, а при тяжелом ОРДС достигает 72% [174,133].

### 1.4.3 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и сепсис-индуцированная коагулопатия

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) - приобретённая, вторичная острая коагулопатия потребления сопутствующая критическому состоянию и при которой потребляются как компоненты свертывающей, так и противосвертывающей системы крови приводя, с одной стороны, к коагулопатическому кровотечению (явный ДВС-синдром), с другой – к диссеминированному внутрисосудистому микротромбозу и развитию полиорганной недостаточности (неявный ДВС-синдром) [159,83]. Для диагностики данного критического состояния используется шкала ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), которая была неоднократно дополнена различными параметрами, но валидность ее осталась прежней [84]. Для диагностики и верификации нарушений системы гемостаза у пациентов с инфекционными заболеваниями и сепсисом, были предложены критерии сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) [93,29]. Данные критерии оказались более чувствительными и специфичными нежели критерии Международного общества тромбоза и гемостаза [29,92]. ДВС-синдром и СИК не частый спутник пневмонии, однако его частота увеличивается при нарастании тяжести пациента и выраженности СПОН [170]. Например, показана прямая корреляция между увеличением уровня прокальцитонина и частотой ДВС-синдрома с 1 до 72% (при уровне PCT >10 нг/мл) при тяжелой пневмонии [48]. Атрибутивная летальность только лишь от ДВС-синдрома подсчету поддается с трудом, так как имеется тесная корреляция выраженности СПОН и манифестации ДВС-синдрома [57].

#### **1.4.4 Острое почечное повреждение**

Под острым почечным повреждением следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов [30]. Одними из наиболее частых причин развития внутрибольничного ОПП являются сепсис 68,4% и пневмония 52,5% [180]. Учитывая тесную взаимосвязь генерализованной инфекции и почечного повреждения, был выделен термин септическое ОПП (С-ОПП) -

данный синдром одновременно соответствует диагностическим критериям сепсиса и ОПП [47,8]. Летальность при сочетании ОПП и тяжелой пневмонии, которую авторы исследования рассматривают, как эквивалент сепсиса, составляет 67,3%, также катамнестически у выживших пациентов сохранялся высокий риск летального исхода в течении двух лет после выписки из стационара [128,63]. По сочетанию ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и ОПП при анализе медицинских баз данных объективной информации получено не было, однако при нозокомиальной клебсиеллезной пневмонии, обращает на себя внимание высокая летальность при почечном повреждении - 57,8 % [82].

#### 1.4.5 Сепсис-ассоциированная энцефалопатия

Септическая (сепсис-индуцированная) энцефалопатия САЭ — это транзиторная и обратимая дисфункция головного мозга, развивающаяся у пациента в случае наличия очага инфекции (источника сепсиса) вне центральной нервной системы [26]. Исходная коморбидная патология и пожилой возраст пациента вносят непосредственный вклад в ухудшение прогноза течения САЭ. Наиболее неблагоприятное течение септической энцефалопатии наблюдается при наличии у пациента артериальной гипертензии ввиду повышенной артериальной ригидности, сахарного диабета и связанной с ними нейродегенерации, а также хронических обструктивных заболеваний, при которых нарушается доставка кислорода и процессы церебральной ауторегуляции из-за гипоксемии и гиперкапнии [162,132,23]. В настоящее время патогенез САЭ до конца не изучен, можно сказать, что наблюдается сочетание нарушений кислородного каскада и митохондриальной дисфункции, с дисметаболическими проявлениями, ввиду наличия полиорганной недостаточности [152].

Четкие диагностические критерии септической энцефалопатии отсутствуют, данный диагноз устанавливается при исключении других, потенциально обратимых причин энцефалопатии. Неврологический дефицит при СЭ может быть от минимального, вплоть до формирования делирия и комы.

Сепсис-ассоциированный делирий может быть обратимым с выздоровлением от сепсиса или может привести к длительным когнитивным нарушениям [69].

Таким образом, для диагностики данного состояния используются различные шкалы (шкалы комы Глазго и Мейо, Ричмондская шкала ажитации и седации – RASS) и алгоритмы - контрольный лист диагностики делирия ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist), а также алгоритм диагностики делирия - CAM-ICU (Confusion assessment method in intensive care unit) [20,60]. Инструментальные методы диагностики, такие как электроэнцефалография, приборы для оценки локального мозгового метаболизма и доставки кислорода (церебральные оксиметры, NIRS и прочее), а также исследование биомаркеров (протеин S 100B и нейрон-специфическая энолаза) не позволили улучшить верификацию данного диагноза [147].

Учитывая трудности в диагностике, получение четких эпидемиологических данных является сложной задачей. По данным разных авторов, частота встречаемости САЭ варьирует от 10 до 71%, увеличиваясь при нахождении пациента на ИВЛ [176,72,154].

### **1.5 Бальные метрики, используемые в качестве предикторов при тяжелой внебольничной пневмонии**

В настоящее время в медицине критических состояний для объективизации оценки прогноза в условиях различных клиник, как правило, используются современные шкалы оценки тяжести состояния. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (IDSA/ATS) по лечению внебольничной пневмонии наиболее чувствительными инструментом для выработки показаний для направления в ОРИТ, является индекс тяжести пневмонии PSI иногда определяемый как шкала PORT [120]. Однако, несмотря на, высокую чувствительность индекса PSI/PORT, данная оценочная система имеет явный недостаток в виде низкой специфичности и, как следствие, тренд к гипердиагностике тяжести пневмонии в особенности у лиц пожилого возраста.

И в тоже время, в ряде случаев недооценивает тяжесть состояния у молодых пациентов с ТВП, не имеющих сопутствующих заболеваний [161,32]. В исследовании L.Fernandes et al., было продемонстрировано увеличение прогностической ценности данного индекса при его сочетании с уровнем прокальцитонина [80]. Хотя в недавней работе по лечению внебольничной пневмонии тактика ее терапии базируется на градации оценки только по шкале PSI [142].

Несомненно, что оценка прогноза исхода ТВП осложняется еще и тем, что это заболевание, в сущности, является пульмоногенным сепсисом. В свою очередь, первым российским исследователем, который активно изучал, прогностическую ценность шкал при тяжелой внебольничной пневмонии был, В.А. Руднов [25]. 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 [146]. Некоторыми авторами не умаляется значимость предиктивной оценочной системы APACHE II, и еще одной шкалы динамической оценки тяжести состояния - MODS-2 (Multiple Organ Dysfunction Score) [119,1]. В дальнейшем было показано, что количество баллов по шкале SOFA > 5 у пациентов старше 65 лет, связано с высоким риском неблагоприятного исхода [94]. В исследовании P.Ahnert et al., авторы рекомендуют использовать шкалу SOFA для оценки тяжести ВП и в качестве отправной точки для исследования биомаркеров и коррекции терапии [41].

## **1.6 Идентификация возбудителя, механизмов резистентности, антибактериальная терапия**

### **1.6.1 Методики идентификации возбудителя**

К рекомендуемым методам исследования при ТВП относятся бактериоскопия и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, при наличии показаний – материал, полученный

при бронхоскопии), культуральное исследование крови и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии [31,34].

Согласно современным представлениям, существует ряд дополняющих друг друга микробиологических методик, используемых для обнаружения возбудителя при внебольничной пневмонии. К сожалению, рутинная микробиологическая диагностика внебольничной пневмонии способна лишь идентифицировать возбудитель и не оказывает существенного влияния на выбор антимикробной терапии (АМТ) [34]. Наиболее чувствительной и самой кратковременной методикой обнаружения возбудителя, является MALDI-TOF масс-спектрометрия [4]. Используется множество методик, которые дополняют масс-спектрометрию, в том числе определением чувствительности к антимикробным препаратам (АМП), улучшая ее информативность и сокращая время, необходимое для исследования [71,104].

Выполнив идентификацию возбудителя, проводится поиск генов резистентности, с помощью ПЦР-диагностики [61]. Благодаря своевременной верификации механизма резистентности назначается адекватная этиотропная терапия, что по данным авторитетных исследований, приводит к улучшению исходов, сокращению длительности АМТ, снижению роста глобальной резистентности ввиду нивелирования до минимума применения антибиотиков широкого спектра [89,138,106]. Приводя пример, можно остановиться на отсутствии эффективности *in vitro* и *in vivo* у препарата цефтазидим+авибактам при синтезе мета металло-бета-лактамаз, таких как VIM, NDM и в тоже время прекрасной чувствительности к данному антибактериальному препарату у *Klebsiella pneumoniae*, синтезирующей сериновые протеазы (KPC и OXA) [31,99,163].

### 1.6.2 Эмпирическая и этиотропная терапия

Эмпирическая АБТ должна быть назначена всем пациентам с ТВП не позднее чем через 4 часа с момента поступления в стационар, а при клинике септического шока в течении 60 минут [105,62,172,111]. Также для стартовой

терапии тяжелой пневмонии необходимо использовать внутривенный путь введения лекарственных препаратов и комбинированную терапию, однако убедительных данных в пользу меньшей эффективности монотерапии не получено [50,85,64].

Ввиду частого распространения в популяции возбудителей с повышенной резистентностью к АБП, терапию антибиотиками необходимо начинать с учетом факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями, в том числе и *Klebsiella pneumoniae* (приложение С) [137,161,169]. Исследование эффективности стартовой антибактериальной терапии необходимо проводить через 48 часов после начала терапии, а при наличии клинико-лабораторной и инструментальной неэффективности незамедлительно проводить смену АБТ [129,28]. При идентификации возбудителя и определении его чувствительности к АМП, необходим безотлагательный переход к этиотропной терапии, так как целенаправленная терапия улучшает исходы и сокращает длительность АМТ [89,138,106,117,87]. Наиболее перспективным методом терапии внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей БЛРС является использование современных ингибитор-защищенных цефалоспоринов, карбапенемов и аминогликозидов [46,95,74]. Учитывая нарастающее распространение в популяции карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, а также неэффективности *in vivo* комбинации антисинегнойных карбапенемов и аминогликозидов, значимую роль приобретают такие препараты как: цефтазидим+авибактам, цефепим+сульбактам, полимиксины и азтреонам [40,168,42,151].

### **1.6.3 Использование ингаляционных антибиотиков**

Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии, является ингаляционное введение антибактериальных препаратов (АБП) [19]. К возможным преимуществам, данного метода использования АБП относятся: доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, достижение высокой концентрации антибиотика в

трахеобронхиальном секрете и уменьшение риска развития системной токсичности [17].

Крупные рандомизированные контролируемые испытания посвященные целесообразности применения ингаляционных антибиотиков (ИА) в настоящее время отсутствуют в связи с чем, Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней не рекомендует их рутинной применение [144]. Однако, данные мета-анализа Американского общества инфекционных болезней указывают на то, что сочетание ИА с системными увеличивает частоту разрешения нозокомиальной пневмонии без влияния на летальность и частоту развития побочных эффектов [98].

К наиболее частым АБП, которые вводятся ингаляционным путем относятся аминогликозиды и полимиксин Е (колистин). Существует ряд работ, в основе которых лежало комбинированное применение антибиотиков резерва и ингаляции колистина, их результаты были следующими: снижение летальности и более быстрое разрешение пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами; большая частота эрадикации возбудителя из мокроты; более быстрый перевод пациентов на самостоятельное дыхание [103,165,68].

## 1.7 Резюме

Тяжелая внебольничная пневмония является самой распространенной формой сепсиса, характеризуется разнообразностью клинического течения, гетерогенностью полиорганной дисфункции и высокой летальностью. Вторым по частоте возбудителем внебольничной пневмонии среди грамотрицательных микроорганизмов является *Klebsiella pneumoniae*. ВП, ассоциированная с данным возбудителем сопряжена с трудностями в микробиологической диагностике, частой идентификацией карбапенем-резистентных штаммов и, как следствие, увеличением затрат на здравоохранение и неблагоприятными исходами.

Высокая частота развития септического шока (35-60%), формирование деструкции легких, гематогенная диссеминация и бактериемия, а также абсцессы печени – черты данной пневмонии, которые в отличии «характерной» мокроты и рентгенологической семиотики являются наиболее патогномоничными.

Достоверными факторами риска при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* являются: пожилой возраст, наличие коморбидной патологии (алкоголизм, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких), предшествующая госпитализация в ОРИТ (наряду с проживанием в объединенных коллективах), а также терапия карбапенемами в анамнезе. Таким образом, фенотип пациента выглядит следующим образом: пожилой мужчина, употребляющий алкоголь, с коморбидным фоном, из-за которого он вынужден часто находится на лечении в отделениях реанимации и получать антибиотики резерва.

Острый респираторный дистресс-синдром (частота встречаемости 40-65%), наряду с септическим шоком (частота встречаемости 36-60%) - превалирующие звенья СПОН, формирующегося при фриндлендеровской пневмонии. Использование бальных метрик, разработанных для внебольничной пневмонии и сепсиса, позволяют спрогнозировать исход заболевания, и в сочетании с прокальцитонином могут быть инструментом оценки интенсивной терапии при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Использование факторов риска, в качестве отправной точки для назначения эмпирической антибактериальной терапии, позволяет наиболее целенаправленно подобрать терапию антибиотиками, сократить ее длительность и улучшить исходы. Сокращение времени, направленного на идентификацию возбудителя позволяет в кратчайшие сроки скорректировать или продолжить эмпирические режимы антимикробной терапии, и становится наиболее важным фактором снижения летальности у данной категории пациентов. Учет данных ПЦР-верификации генов резистентности и чувствительности к АМП позволяет целенаправленно назначать терапию, арсенал которой в последнее время становится все реже ввиду неуклонного роста количества полирезистентных

штаммов *Klebsiella pneumoniae* в общей популяции пациентов. Малое число селективных, персонализированных исследований, направленных на оценку эффективности применения ингаляционных антибиотиков, приводит к неоднозначным выводам при выполнении мета-анализов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Нулевая гипотеза

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 *Streptococcus pneumoniae*
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 рентгеновских методов визуализации)

### 2.2. Общие сведения

Объектом исследования стали пациенты, находившиеся на лечении в отделении 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 15.10.2017г.). 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.

Все 100 пациентов получали лечение в условиях отделения анестезиологии и реанимации. Комплекс лабораторных исследований выполнен в экспресс лаборатории, а также часть исследований выполнена в клинической лаборатории. Инструментальные методы, например, компьютерная томография были выполнены на базе отделений компьютерной томографии клиник.

### **2.3. Дизайн исследования**

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

Работа представлена ретроспективным анализом (60 пациентов), проспективной частью (40 пациентов). Общая структура работы представлена на рисунке 2.1.

## Пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией

Проспективное контролируемое, нерандомизованное исследование. Пациенты, возбудителем пневмонии у которых был *Streptococcus pneumoniae*, n=40

Ретроспективное, наблюдательное, нерандомизованное. Пациенты, возбудителем пневмонии у которых была *Klebsiella pneumoniae*, n=60

Рисунок 2.1 - Структура исследования.

В исследовании была изначально выделена первичная конечная точка – исход заболевания, на основании которой и базировались цель и задачи диссертационной работы.

Предположенными изначально вторичными контрольными точками являлись: выраженность структуры ПОН и влияние ее отдельных компонентов на исход, а также эффективность эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии (в том числе ингаляционной в ретроспективной группе).

### 2.3.1. Клиническая характеристика пациентов и групп исследования

Структурные подразделения (ОРИТ), на базе которых выполнялось диссертационное исследование, оказывают реанимационную помощь пациентам терапевтического профиля и входят в состав регионального сосудистого центра. Общее количество коек – 9 в каждом отделении. Среднее количество пациентов за год колеблется от 450 до 650 пациентов. Общее количество пациентов с ТВП, вызванной различными возбудителями, составляет около 45-55 в год для каждого отделения реанимации.

### 2.3.2 Ретроспективная группа пациентов

Данные были получены из архивных историй болезней ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова» и СЗГМУ им. И.И. Мечникова города Санкт-Петербурга, за период с января 2017 года по январь 2020 года. Пациенты, включенные в исследование, были старше 65 лет (пожилого возраста согласно классификации ВОЗ). Летальность в данной группе составила 30 пациентов – 50%. 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. Пациенты отбирались по следующим, общим для всех ретроспективных пациентов критериям включения:

1. Клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз ТВП, ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae*
2. Оценка по шкале SOFA 2 и более баллов
3. Заболевание развилось вне стационара или позже 90 суток с момента выписки и купирования из стационара
4. Возраст пациентов старше 65 лет

#### **Критерии исключения:**

1. Пациенты с нозокомиальным характером пневмонии
2. Реконвалесценты тяжелых и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции
3. Агональное состояние пациента на момент поступления
4. Сопутствующие онкологические и гематологические заболевания
5. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе

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

#### **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)
3. Также, для выявления дисфункции отдельных органов и систем оценка по шкалам и критериям диагностики дисфункции отдельных органов и систем, таким как:
  - ОРДС - использовались Берлинские дефиниции
  - Для выявления ДВС-синдрома, использовалась шкала ISTH, а также критерии сепсис-индуцированной коагулопатии
  - Критерии KDIGO для диагностики острого почечного повреждения
  - Критерии диагностики абдоминального компартмент-синдрома
  - Шкала комы Глазго, шкала FOUR (Мейо), критерии сепсис-ассоциированной энцефалопатии
  - Нутритивная недостаточность у пациентов оценивалась по шкале NRS-2002
4. Стандартный лабораторный перечень с дополнением биомаркеров инфекционного процесса и анализом газового состава артериальной крови
5. Характер выявленного возбудителя: оценка чувствительности диск-диффузионным способом, определение минимальной подавляющей концентрации, а также ПЦР-детекция генов резистентности
6. Анализ антибактериальной терапии
7. Оценка исходов

### 2.3.3 Проспективная группа пациентов

Исследование было выполнено с января 2020 года по январь 2023 года. Структура работы – проспективное, нерандомизированное, контролируемое клиническое исследование, которое включило в себя 40 пациентов, старше 65 лет (пожилого возраста), соответствующих **критериям включения:**

1. Клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз ТВП, ассоциированной с *Streptococcus pneumoniae*
2. Оценка по шкале SOFA 2 и более баллов
3. Заболевание развилось вне стационара или позже 90 суток с момента выписки и купирования из стационара
4. Возраст пациентов старше 65 лет

**Критерии исключения:**

1. Пациенты с нозокомиальным характером пневмонии
2. Реконвалесценты тяжелых и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции
3. Агональное состояние пациента на момент поступления
4. Сопутствующие онкологические и гематологические заболевания
5. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
6. Пациенты, вакцинированные от пневмококковой инфекции

Летальность в данной группе составила 11 пациентов – 27,5%. Мужчины и женщины были исследованы в следующем соотношении (18 мужчин – 45%, умерло 5 пациентов; 22 женщины - 55 %, умерло 6 пациентов). Вычисленные отношения рисков (OR) = 0,91; 95% ДИ 0,79-1,08, также как и в ретроспективной группе, демонстрируют отсутствие влияния пола на летальность.

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

Обследование и лечение пациентов проводилось согласно приказу МЗ РФ от 09.11.2012г. № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени с осложнениями», а также согласно клиническим рекомендациям: «Внебольничная пневмония у взрослых», утвержденных МЗ РФ от 2021г. и «Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых», утвержденных Федерацией анестезиологов и реаниматологов от 2021г. и включало в себя: проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при стабильном состоянии пациента в прямой и боковой проекциях, у пациентов на ИВЛ – только в прямой); при

затруднении в постановке диагноза, для оценки эффективности маневра рекрутмента, выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Кроме того, пациентам выполнялись лабораторные исследования: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин. У всех пациентов в течении 6 часов после поступления в ОРИТ собирался респираторный образец из нижних дыхательных путей - трахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж, у всех 40 пациентов выявлена *Streptococcus pneumoniae* в количестве  $10^{4-5}$  КОЕ (колонии образующих единиц) и более (количество КОЕ было индивидуальным, но клинически значимым и зависело от метода забора проб). Также проводился забор крови на аэробные и анаэробные среды для стандартного культурального исследования, а также во флаконы VacT/ALERT® 3D (метод MALDI-TOF).

Оценивалось время нахождения в ОРИТ, длительность течения септического шока и респираторной поддержки, выполнялась оценка коморбидности с использованием индекса Charlson. В нашем исследовании, структуру полиорганной недостаточности и первичную оценку выраженности полиорганной дисфункции мы проводили с использованием шкал SOFA, APACHE II и PSI/PORT. Шкала комы Глазго, шкала FOUR (Мейо) и критерии сепсис-ассоциированной энцефалопатии использовались для оценки уровня сознания пациента. Для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) выбрана шкала ISTH, а также критерии сепсис-индуцированной коагулопатии. Берлинские дефиниции острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) использовались как неотъемлемый компонент стратификации тяжести и инструмент в принятии решения об инициации различных методов респираторной поддержки. Критерии KDIGO были отправной точкой в диагностике острого почечного повреждения и триггерным фактором к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ). Для оценки тяжести интраабдоминальной гипертензии и верификации абдоминального компартмент-синдрома (АКС) проводилось измерение внутрибрюшного давления (ВБД) с помощью унометров.

## 2.4 Методы исследования

Для решения поставленных в работе задач были задействованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

### 2.4.1 Клинические методы

#### Оценка по прогностическим шкалам

1. Шкала оценки органной недостаточности при сепсисе **SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment) — это балльная шкала для оценки полиорганной недостаточности у больных с сепсисом, находящихся в ОРИТ. Она была разработана рабочей группой по проблемам сепсиса Европейского Общества Медицины Критических Состояний (ESICM). Минимальное количество баллов, используемое для включения пациентов в исследование 2 балла.
2. Шкала **APACHE II** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) разработана для измерения степени тяжести заболевания у взрослых пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии и прогнозирования смертности.
3. Шкала **PSI** (Pneumonia Severity Index) - индекс тяжести внебольничной пневмонии для взрослых пациентов. Также известна как шкала **PORT** (Pneumonia Outcomes Research Team). Система оценивания рекомендована Американским торакальным обществом (ATS)/Американским обществом специалистов по лечению инфекционных заболеваний (IDSA) и Американским колледжем врачей неотложной помощи (ACCP).
4. **Индекс коморбидности Charlson** (Charlson Comorbidity Index, CCI) прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

## Шкалы и критерии выявления СПОН

- 1. Шкала комы Глазго (ШКГ – шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS)** – шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых.
- 2. Шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)** - альтернативная шкала оценки уровня сознания у пациентов, которая имеет преимущества перед шкалой комы Глазго, а именно: точнее детализирует неврологический статус, распознает синдром «запертого человека», дает оценку рефлексам ствола мозга и оценку дыхательному паттерну (подходит для использования у пациентов на ИВЛ), выявляет различные стадии дислокации (вклинения) мозга.
- 3. Критерии сепсис-ассоциированной энцефалопатии. САЭ** — это транзиторная и обратимая дисфункция головного мозга, развивающаяся у пациента в случае наличия очага инфекции (источника сепсиса) вне центральной нервной системы.
- 4. Берлинские дефиниции ОРДС**, которые включают в себя градацию дистресс-синдрома по степени тяжести в зависимости от индекса Горвица ( $PaO_2/FiO_2$ ); указывают на острое начало заболевания, в течение одной недели и менее; при рентген-визуализации обнаруживаются двусторонние инфильтраты; а также причина отека легких не связана с СН или перегрузкой объемом
- 5. Шкала ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)**, предназначенная для диагностики ДВС-синдрома. При оценке по данной шкале 5 и более баллов диагностируется явный ДВС-синдром
- 6. Критерии сепсис-индуцированной коагулопатии.** Изначально целью их создания была ранняя диагностика фазы гиперкоагуляции ДВС-синдрома для ранней инициации антикоагулянтной терапии. К данным критериям относят: уровень тромбоцитов, МНО и балл по шкале SOFA.
- 7. Критерии KDIGO**, которые позволяют по уровню креатинина и темпу диуреза выставить диагноз острого почечного повреждения, а также

стратифицировать ОПП по степени тяжести, что, в свою очередь, является инструментом инициации ЗПТ.

**8. Диагностика абдоминального компартмент-синдрома** основана на выявлении стойкого повышения внутрибрюшного давления (ВБД), которое ассоциируется с манифестацией полиорганной недостаточности. Абдоминальное перфузионное давление (АПД) = среднее АД – ВБД, норма >60 мм.рт.ст. АКС — это: ВБД > 20 мм.рт.ст. и АПД <60 мм.рт.ст.

### **Использование антибактериальной терапии, в том числе ингаляционных антибиотиков**

Выбор эмпирического и этиотропного препарата или их комбинации, целеполагание ингаляционной АБТ, режимы дозирования и их коррекция, оценка эффективности/неэффективности терапии проводилась согласно следующим регламентирующим документам:

1. Клиническим рекомендациям: «Внебольничная пневмония у взрослых», утвержденными МЗ РФ от 2021г.
2. Клиническим рекомендациям: «Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых», утвержденными Федерацией анестезиологов и реаниматологов от 2021г.
3. Методическим рекомендациям: «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», утвержденными Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» от 2020 год и обновление от 2022 г.
4. Клиническим рекомендациям: «Программа стратегии контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи»,

утвержденным в том числе Федерацией анестезиологов и реаниматологов от 2018г.

5. Локальными нормативными документами, а именно утвержденными стандартными операционными процедурами и алгоритмами при внебольничной пневмонии

Ингаляционная антибактериальная терапия проводилась препаратом колистиметат натрия («Колистин»), который выпущен в виде порошка для приготовления раствора для ингаляций. Учитывая отсутствие в официальной инструкции к препарату такого показания, как терапия внебольничной пневмонии, лекарственный препарат назначался по решению врачебной комиссии (off-label). Перед началом исследования по данному методу терапии было собрана формулярная комиссия (заседание ФК № 3 от 25.10.2017г.) и локальный этический комитет (протокол № 6 от 15.10.2017г.). Терапию ингаляционным колистином проводили пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких (аппараты ИВЛ фирмы GE Engstrom Carestation), через встроенный микропомповый небулайзер. Ингаляционная терапия входила в состав этиотропной терапии, следовательно, начиналась после микробиологического подтверждения возбудителя и с учетом чувствительности.

#### **2.4.2 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 2.2

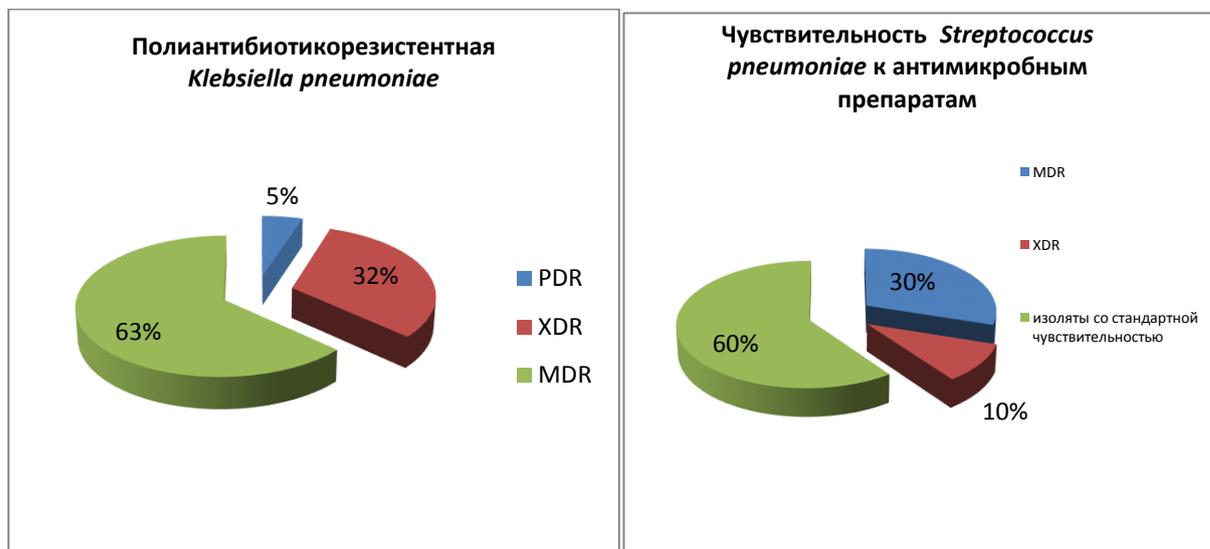


Рисунок 2.2 - Распространенность полирезистентной *Klebsiella pneumoniae* среди пациентов ретроспективного исследования и чувствительность выделенных изолятов *Streptococcus pneumoniae* среди пациентов группы проспективного исследования. MDR (multidrug-resistant)-штаммы нечувствительные как минимум к одному препарату трех и более классов антибиотиков; XDR (extensively-drug resistant)-штаммы чувствительных только к 1-2 классам АБП; PDR (pan-drug resistant)-штаммы не чувствительным ко всем тестируемым АБП.

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.

Данные более детального анализа механизмов резистентности *Klebsiella pneumoniae* представлены на рисунках 2.3 и 2.4.

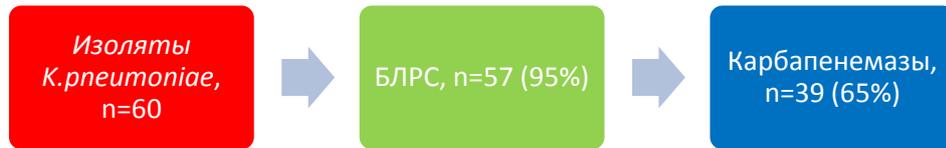


Рисунок 2.3 - Распространенность механизмов резистентности среди изолятов, выделенных в исследовании. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

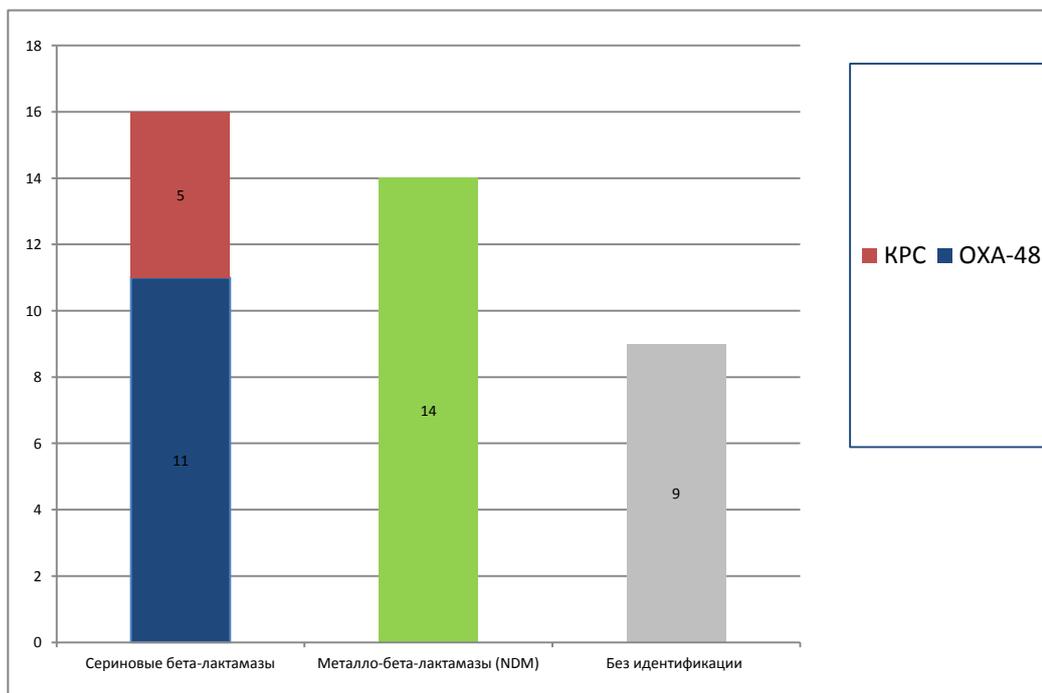


Рисунок 2.4 - Распространенность генов карбапенемаз, среди изолятов выделенных в исследовании.

Анализируя рисунки 2.3 и 2.4, обращает на себя внимание высокий процент распространенности бета-лактамаз расширенного спектра, что для внебольничной *Klebsiella pneumoniae*, показано, пожалуй, впервые. Вероятнее всего идентификация у микроорганизма множественная лекарственная устойчивость связана с характеристиками группы включенных в исследование больных, а именно пожилые пациенты с сопутствующей патологией. Широкая распространенность в исследовании металло-бета-лактамаз, также является не

характерным и противоречит данным современных исследований. Данный факт диктует необходимость применения специфических схем АБТ, направленных на преодоление данного механизма резистентности. Стоит оговориться, что имеется суммарно небольшой объем микроорганизмов (23%), у которых не представлялось возможным идентифицировать класс карбапенемаз ввиду наличия технических трудностей, что, впрочем не вносит существенный вклад в результаты.

### Анализ антибактериальной терапии у пациентов ретроспективной группы

На рисунке 2.5 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.

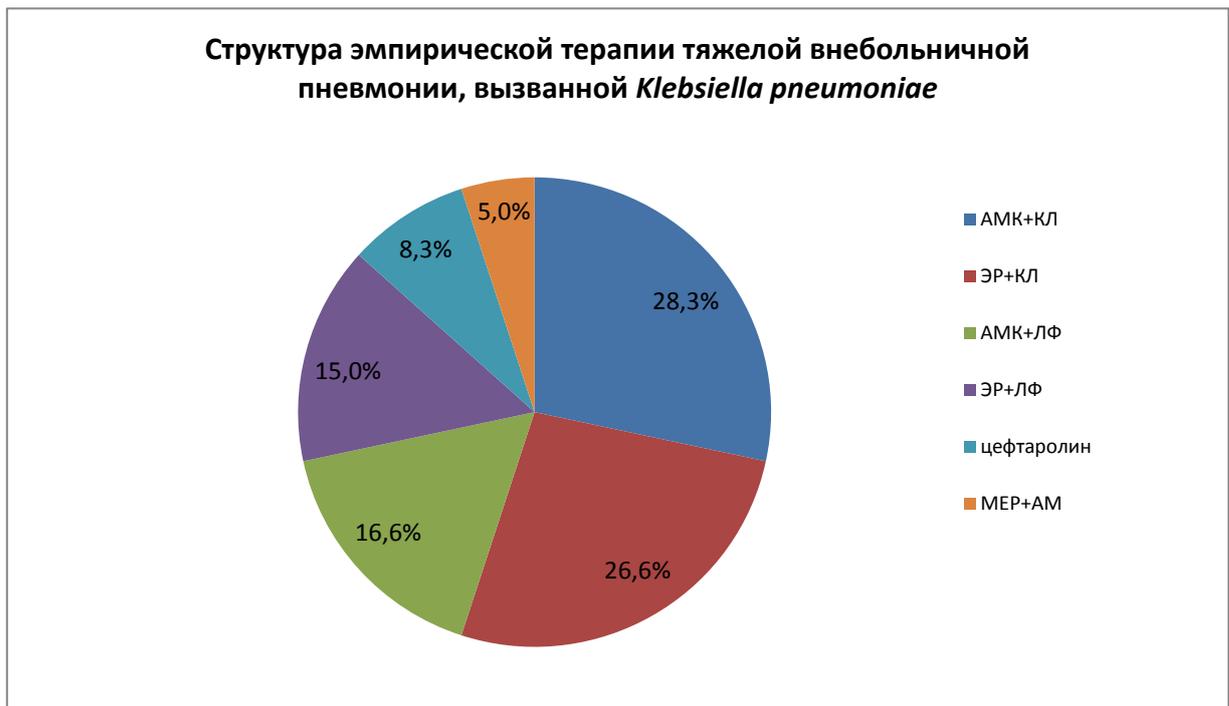


Рисунок 2.5 - Структурная диаграмма стартовой антибактериальной терапии в группе ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. AMK - амоксициллин+клавулоновая кислота; КЛ - кларитромицин; ЛФ - левофлоксацин; ЭР - эртапенем; MER - меропенем; AM - амикацин.

Данные, представленные на рисунке 2.5, указывают на высокий суммарный процент (54,9% - 33 пациента) использования альтернативных схем стартовой антибактериальной терапии, но в тоже время на весьма сдержанное применение (5% - 3 пациента) антибиотиков резерва (препараты, с антисинегнойной активностью).

При анализе зависимости между стартовым режимом антибактериальной терапии в группе пациентов, возбудителем пневмонии в которой является *Klebsiella pneumoniae* и летальностью (летальность в данной группе 30 пациентов), наиболее нерациональной схемой оказалась комбинация защищенных аминопенициллинов и макролидов с летальностью составившей 10 пациентов – 33% от общего количества умерших пациентов (ОШ=1,17; 95%ДИ 0,99-1,34).

Таблица 2.1 - Структура этиотропной терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и ее влияние на летальность.

Комбинация этиотропных АБП	Всего пациентов, n=60	Умершие пациенты, n=30	Критерий p
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

Отправной точкой статистического анализа (в том числе расчета отношения шансов) стала наименее благоприятная (с точки зрения выживаемости) схема антибактериальной терапии. Согласно данным, представленным в таблице 2.1 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 преодолении резистентности, вызванной синтезом металло-бета-лактамаз (NDM). Использование полимиксина В было ограничено его нефротоксическими свойствами и частым формированием ОПП у данной категории пациентов, летальность у пациентов, у которых он применялся была крайне высокой.

### **Анализ антибактериальной терапии у 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 2.6.

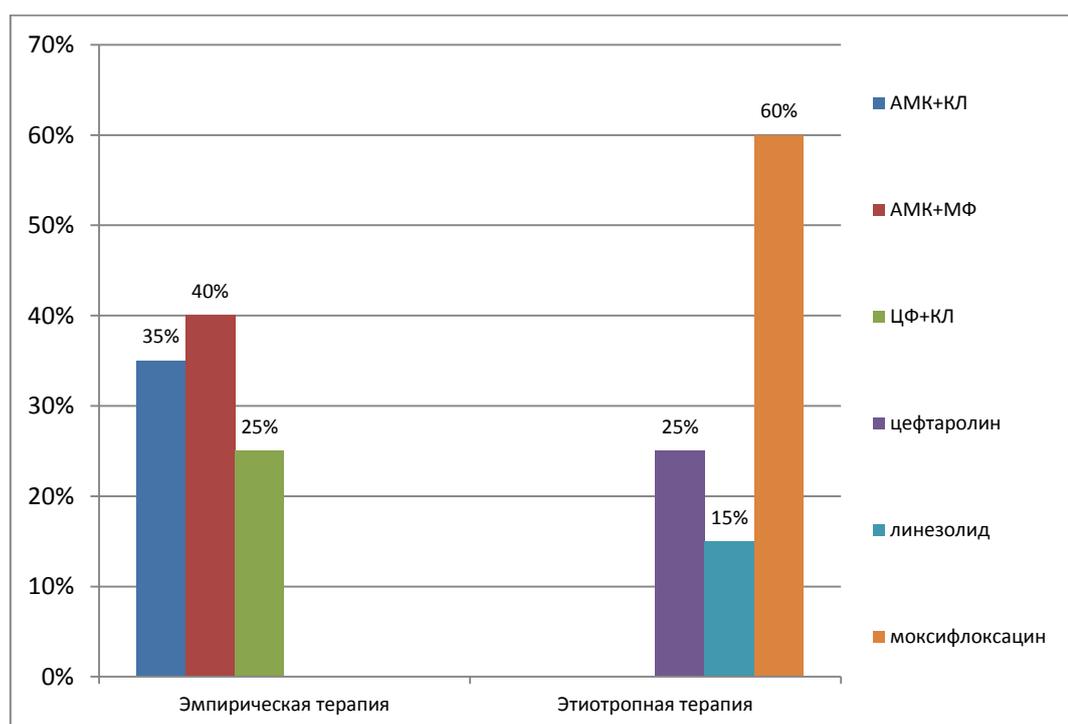


Рисунок 2.6 - Структура эмпирической и этиотропной терапии у пациентов проспективного исследования. АМК - амоксициллин+клавулоновая кислота; КЛ – кларитромицин; МФ – моксифлоксацин; ЦФ – цефтриаксон.

Согласно данным, представленным на рисунке 2.6 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 – ОР = 1,29; 95%ДИ 1,02-1,54; р 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, который приводит к использованию различных органопротективных технологий, более подробно описанных в главе 3. Для оценки потребности в различных методах органопротекции представлена таблица 2.2.

Таблица 2.2 - 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 2.2, обращает на себя внимание более высокий процент использования технологий, направленных на протезирование витальных функций, в ретроспективной группе. Процент, рассчитанный в скобках, высчитан относительно общего числа применяемой органопротективной технологии.

Использование респираторной поддержки было направлено на терапию ОРДС, частота развития которого продемонстрирована в главе 3. Терапия легочного повреждения в проспективной группе (пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*) осуществлялась согласно рекомендациям ФАР. Выбор того или иного режима и параметров механической респираторной поддержки был продиктован данными биомеханики пациента, расширенного респираторного мониторинга. Используемые аппараты для проведения ИВЛ указаны в параграфе 2.4.3. 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. Использовались стандартные наборы, включая колонки, для заместительной почечной терапии (см. параграф 2.4.3). 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 в группе пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и у одного пациента в группе пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, и назначалась при рефрактерном септическом шоке, наличии эхокардиографических и термодилуционных признаков диастолической дисфункции и сниженной контрактильности миокарда. Пациент считался, как получающий вазопрессорную поддержку при дозировке норадреналина выше 0,05 мкг/кг/мин, инотропную при дозировке добутамина выше 2 мкг/кг/мин.

### **2.4.3 Лабораторные методы**

#### **Гематологические показатели (общий анализ крови)**

Оценка ОАК проводилась в течении всего периода нахождения пациента в ОРИТ, анализировались показатели по нескольким контрольным точкам. Исследование общего анализа крови выполнялось на гематологическом анализаторе Mindray BC-3600 (Mindray, Китай). Мазок крови также подлежал оценке врачом-лаборантом, после предварительной окраски по Романовскому — Гимзе.

#### **Биохимические показатели**

Исследовался стандартный перечень биохимических показателей необходимых для диагностики СПОН, а также маркеры воспаления такие как: прокальцитонин и С-РБ. Для анализа использовался схожий с оценкой динамики показателей ОАК алгоритм, основанный на контрольных точках. Исследование биохимического анализа крови выполнялось на автоматическом напольном биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, Австрия). Уровень прокальцитонина определялся с использованием набора для иммуноферментного определения VIDAS B.R.A.H.M.S (Biomérieux, Франция).

#### **Исследование гемостаза**

Исследование коагулограммы проводилось с регулярностью, отраженной в стандарте оказания медицинской помощи, анализировались показатели согласно алгоритму контрольных точек. Для выполнения анализа использовался Автоматический коагулометр АК-37 (Астра Лаб, Россия). При развитии ДВС-синдрома, а также при необходимости более детального

исследования гемостаза выполнялась тромбоэластография на аппарате TEG 5000 (Haemoscop, США).

### **Исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови**

Оценка эффективности проводимой респираторной поддержки, по мимо стандартного мониторинга, осуществлялась с помощью анализа газового состава артериальной, если имела место необходимость неинвазивной оценки гемодинамики, проводился анализ газового состава центральной венозной крови. Для проведения использовался аппарат COBAS B 123 (ROCHE, Швейцария).

### **Бактериологические исследования**

Методы идентификации возбудителя проводились согласно ежегодным рекомендациям EUCAST с использованием современной аппаратуры. Для стандартных культуральных исследований использовались различные питательные среды. Диск-диффузионный метод применялся для определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Для проведения масс-спектрометрии (метод MALDI-TOF) использовался аппарат VITEK MS (Biomérieux, Франция). Для определения минимальной подавляющей концентрации, а также ПЦР-детекции микроорганизмов использовались картриджи VITEK (Biomérieux, Франция).

### **Гистологические исследования**

Для исследования микропрепаратов ткани легких и толстого кишечника использовалась окраска гематоксилин-эозин. Изучение окрашенных микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа Leica DM3000 (LEICA, Германия), использовалось увеличение 100.

## **2.4.4 Рентгенологические методы, аппаратура и мониторинг**

### **Рентгенологические методы**

Для оценки рентгенологической картины пациентов, при отсутствии возможности или наличия ограничений для компьютерной томографии, выполнялась стандартная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях на передвижном, цифровом рентгеновском аппарате Mobildrive (BMI, Италия). Компьютерная томография выполнялась на томографе Toshiba Aquilion 64 (Toshiba, Япония).

### **Аппараты искусственной вентиляции легких**

Респираторная поддержка пациентам (высокопоточная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких и ИВЛ) осуществлялась на следующих аппаратах:

- Аппараты ИВЛ HAMILTON C1 и C2 (Hamilton, Швейцария)
- Аппарат ИВЛ ENGSTROM CARESTATION, оснащенный модулем непрямой калориметрии (GE Healthcare, США)
- Аппарат ИВЛ Mindray SV300 (Mindray, Китай)

### **Проведение заместительной почечной терапии**

Для проведения продленной заместительной почечной терапии, использовались аппараты:

- Аппарат multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) – продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ)
- Аппарат 4008 B (Fresenius Medical Care, Германия) – дискретные методы ЗПТ

Для ПБВГДФ использовались наборы расходных материалов для системы multiFiltrate Kit 4 CVVHDF 600; гемофильтры Ultraflux.

### **Респираторный и гемодинамической мониторинг**

Комплексный мониторинг, согласно Гарвардского стандарта, был осуществлен на мониторах Mindray BeneVision N12 (Mindray, Китай), подключенных к центральной мониторинговой станции.

#### **2.4.5. Статистические методы исследования**

Полученные данные оценивались в программе StatPlus 7 (<https://www.analystsoft.com/ru/products/statplus/>). Во всех случаях уровень значимости  $p$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят равным 0,05.

Для выполнения ROC (Receiver operating characteristic) -анализа и построения ROC-кривой, использовалась программа SPSS (<https://spss.softonic.ru/>).

Для машинной обработки базы данных, использовалась программа Pycharm GPT (<https://plugins.jetbrains.com/plugin/21555-chat-gpt>).

#### **Описательная статистика**

Для определения параметров распределения использовались методы описательной статистики. Если показатель имел нормальное распределение, то применялись методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка - критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. При межгрупповом

сравнении, если выборка не подчинялась нормальному распределению, использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов)  $n$  (%).

### **Сравнение качественных признаков в независимых выборках**

Достоверность различий относительных показателей оценивалась по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5 использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. При малой абсолютной частоте наблюдений качественного признака в группе (от 0 до 5) для оценки статистической значимости различий применялся точный критерий Фишера. Сравнивая качественные признаки в двух группах ретроспективных выборок, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ), для проспективных выборок рассчитывали показатель относительного риска (ОР), с использованием вероятностей и его 95% доверительный интервал.

### **Оценка валидности, прогноза**

Валидность и влияние на прогноз шкал, информационная ценность между ними, оценка качества работы бинарного классификатора и определения диагностической эффективности метода проводилась с использованием ROC анализа с построением ROC-кривой и расчетом площади под ROC-кривой - AUC (Area Under the Curve), точек отсечения с чувствительностью и специфичностью.

Дискриминационная способность ROC-анализа является мерой способности диагностического теста или классификационной модели отличать два класса (например, больных и здоровых) друг от друга. Чем выше дискриминационная способность, тем лучше модель может разделить

положительные и отрицательные случаи, и, следовательно, тем более точными будут её прогнозы.

- Если AUC равно 0.5, это указывает на случайное угадывание и отсутствие дискриминационной способности модели. ROC-кривая будет близка к диагонали, и модель не сможет различить классы.
- Если AUC равно 1, это указывает на идеальную дискриминационную способность. ROC-кривая будет перпендикулярной к диагонали, и модель совершенно точно различает классы.
- Значения AUC между 0.5 и 1 указывают на разную степень дискриминации. Чем ближе AUC к 1, тем лучше способность модели различать классы.

Важно отметить, что значение AUC может быть интерпретировано следующим образом:

- AUC в диапазоне 0.5-0.7 обычно считается низкой дискриминационной способностью.
- AUC в диапазоне 0.7-0.9 считается умеренной дискриминационной способностью.
- AUC выше 0.9 считается высокой дискриминационной способностью.

Таким образом, ROC-анализ позволяет оценить, насколько хорошо модель различает классы, и AUC предоставляет количественную меру дискриминационной способности. Это важное свойство при разработке и оценке диагностических тестов и классификационных моделей, особенно в медицинской диагностике и исследованиях.

Для построения прогностической модели было найдено уравнение логистической регрессии (модели возникновения некоторого события путем его сравнения с логистической кривой, которая выдает ответ в виде вероятности бинарного события: 1 или 0). Модель регрессионного анализа была обучена на выбранных для оценки прогноза параметрах. Далее была получена функция логистической регрессии, проанализирована ее прогностическая ценность. Для подтверждения связи между событиями использовался коэффициент корреляции Спирмена, который используется для оценки степени связи между

двумя переменными, измеренными на ранговой шкале. Этот коэффициент позволяет определить, насколько увеличение или уменьшение значений одной переменной соотносится с увеличением или уменьшением значений другой переменной. Коэффициент корреляции Спирмена может принимать значения от -1 до 1:

Если коэффициент равен 1, это означает полную положительную корреляцию между переменными. То есть увеличение значений одной переменной всегда сопровождается увеличением значений другой переменной.

Если коэффициент равен -1, это означает полную отрицательную корреляцию. Увеличение значений одной переменной всегда сопровождается уменьшением значений другой переменной.

Если коэффициент равен 0, это указывает на отсутствие корреляции между переменными.

Коэффициент корреляции Спирмена особенно полезен, когда данные не соответствуют предположению о нормальном распределении или когда есть выбросы в данных. Он позволяет оценивать связь между переменными на основе их рангов, что делает его более устойчивым к выбросам и нестандартным распределениям данных.

### **Описание использованного машинного обучения**

Машинное обучение в медицине представляет собой процесс создания и обучения компьютерных моделей для анализа медицинских данных и принятия диагностических или прогностических решений. Эти модели могут помочь врачам и медицинским специалистам в различных аспектах медицинской практики, включая диагностику, лечение, мониторинг пациентов и оптимизацию процессов заботы о здоровье.

Машинное обучение может быть использовано для ряда задач, таких как диагностика болезней, прогнозирование и планирование лечения, анализ изображений (например, снимков МРТ и рентгеновских снимков), мониторинг пациентов и многое другое. Однако важно помнить, что точность и

безопасность данных играют критическую роль в разработке медицинских моделей машинного обучения.

Pycharm GPT — это интегрированная среда разработки (IDE) для языка программирования Python. Python встраивается в Excel и расширяет возможности Excel в обработке базы данных с использованием математических и логистических функций. Были использованы функции «Дерева решения», техники машинного обучения, для решения задач регрессии и классификации. Конечные узлы дерева содержали прогнозы и использовались в новых запросах к натренированной модели. Модель выяснила, как наличие того или иного прогностического показателя соотносилось с прогнозом, а также может ли отдельный параметр влиять на прогноз.

### **Критерии исключения из статистического анализа**

1. Нарушение протокола
2. Нарушение при заполнении базы данных и/или карты пациента
3. Большая доля пропущенных значений в базе (>20 %)

К ограничениям статистического анализа можно отнести небольшую численность в группе пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и группе пациентов, получавших ингаляционные антибиотики (40 и 25 пациентов).

## **2.5 Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке и при выполнении диссертационного исследования.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Сравнение общих клинических характеристик групп исследования

В таблице 3.1 представлены входные данные по пациентам в исследовательской и контрольных группах. Стоит отметить, что как было показано в главе 2, параметр пол не имел влияния на летальность.

Таблица 3.1 - 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
Сроки нахождения в ОРИТ, сутки	7,64±2,7	6,95±2,82	p = 0,21
Шкала комы Глазго, балл	14,3±0,5	14,5±0,5	p = 0,089
Индекс Charlson, балл	8,12 ± 0,5	7,58± 2,7	p = 0,067
Летальность, n (%)	30 (50%)	11 (27,5%)	

Согласно данным, представленным в таблице 3.1, не были получены статистически значимые различия по длительности нахождения в ОРИТ, бальной выраженности коморбидности и уровня сознания, оцененного по шкале комы Глазго на момент поступления.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы индекса Charlson между двумя группам (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 3.2.

Таблица 3.2 - Сопутствующая патология на фоне внебольничной пневмонии.

Коморбидная патология	ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	$\chi^2$ -критерий Пирсона	ОШ для ТВП, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Сахарный диабет, n %	3 (5%)	2 (5%)	0,351 (p=0,554)	1,07 95%ДИ 1,84-1,16 (p=0,08)
Артериальная гипертензия, n %	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, n %	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), n %	19(31,6%)	15 (37,5%)	0,693 (p=0,405)	1,94 95%ДИ 1,34-2,62 (p=0,03)
Нутритивная недостаточность, n %	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, n	2,30±0,1	2,00±0,1	p=0,056	
Индекс Charlson, балл	8,12 ± 0,5	7,58± 2,7	p = 0,067	

Согласно предоставленным в таблице 3.2 данным, статистически значимых различий по коморбидной отягощенности получено не было, что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп по отягощенности сопутствующими заболеваниями. 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 (ОШ 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 3.3. Стратификация риска проводилась по шкале Nutritional Risk Screening (NRS-2002).

Таблица 3.3 - Показатели, характеризующие нутритивный статус 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	Выжившие (n=29)	Умершие (n=11)	p
Лимфоциты, $10^9/l$	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.

### 3.2. Сравнение структуры синдрома полиорганной недостаточности между группами исследования

#### 3.2.1. Сравнение ретроспективной группы пациентов с ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*

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 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнение структуры СПОН среди пациентов группы с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и группы пациентов с пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*

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

Анализируя данные таблицы 3.4, 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 (16,6% 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 ( $421 \pm 104$  мкмоль/л) и умерших ( $398 \pm 111$  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.

### 3.2.2. 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 3.1. представлено распределение методов респираторной поддержки.

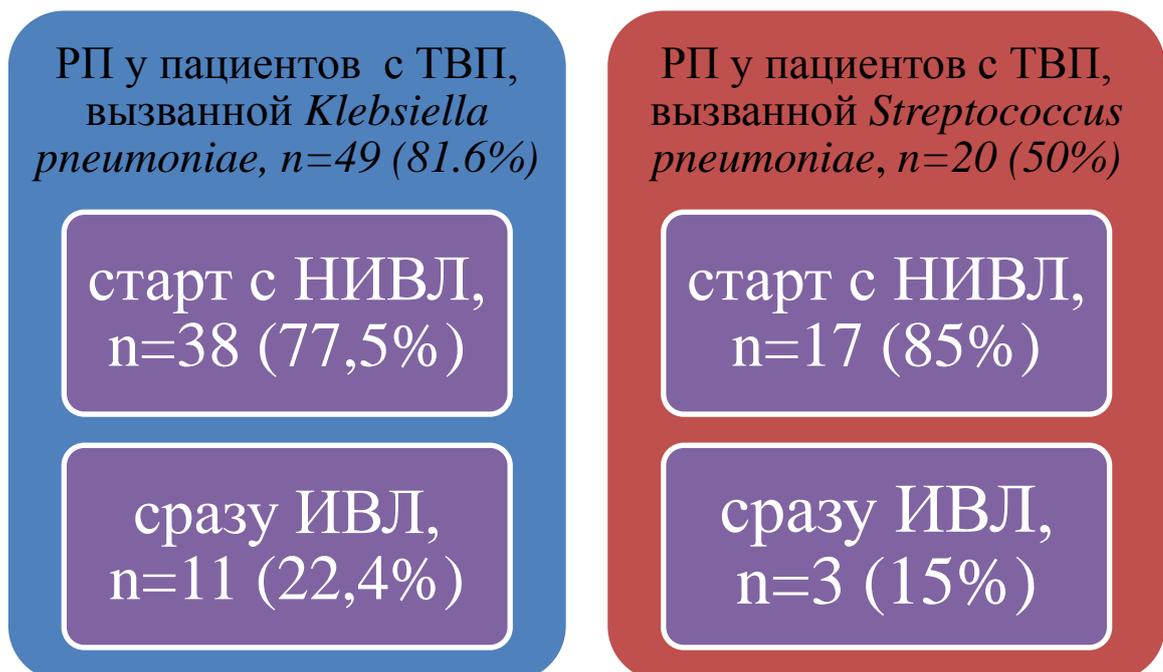


Рисунок 3.1 - Варианты стартовой респираторной поддержки. РП – респираторная поддержка; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

Обращаясь к данным, представленным на рисунке 3.1 хотелось бы отметить высокую частоту инициации механической респираторной поддержки у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, что, по всей видимости, связано с большей тяжестью дистресс-синдрома в данной группе больных. Среди используемых неинвазивных опций, частота использования высокопоточной оксигенации была низкой (3 пациента в ретроспективной группе и один пациент в ретроспективной группе), что связано с потребностью в высоком инспираторном давлении и выраженностью негомогенного альвеолярного повреждения при дистресс-синдроме, вызванном внебольничной пневмонией, а также отсутствием активного внедрения высокого потока в отделениях, где проводился сбор данных. Длительность респираторной поддержки в сравниваемых группах пациентов представлена на рисунке 3.2.

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 3.2.

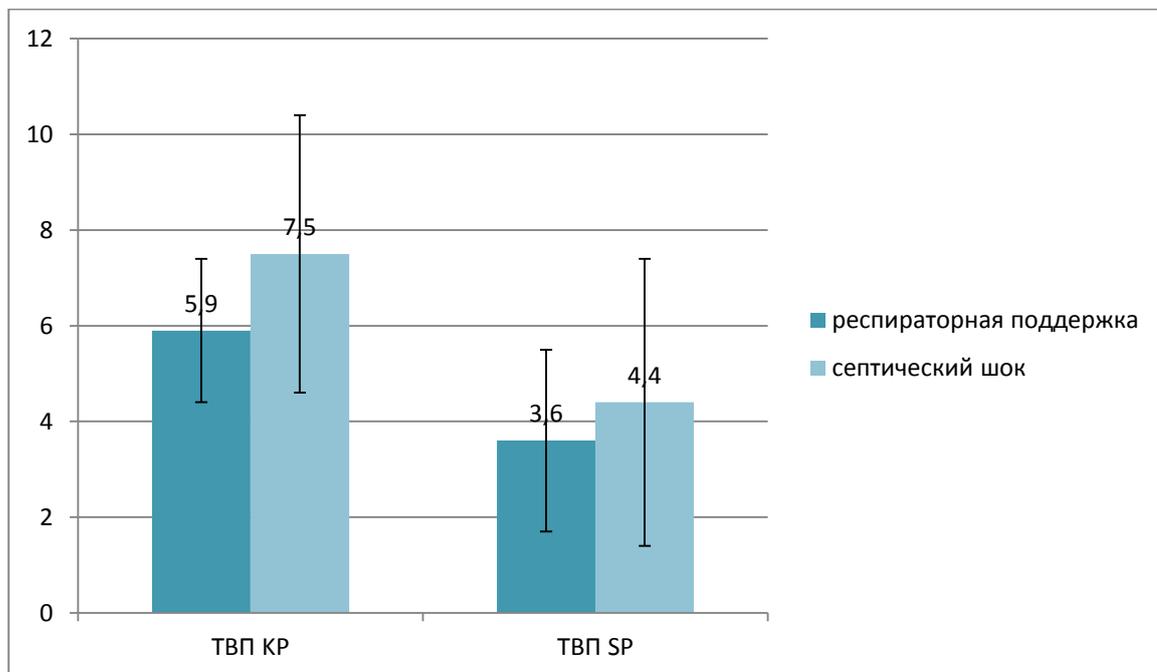


Рисунок 3.2 - Гистограмма длительности респираторной поддержки и септического шока, в исследуемых группах пациентов. ТВП КР – тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*; ТВП СП - тяжелая внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

На рисунке 3.2 показано, что длительность респираторной поддержки была достоверно выше у пациентов ретроспективной группы ( $p=0,037$ ), 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* ( $p=0,03$ ).

В нашем исследовании наглядно продемонстрирована гетерогенность структуры СПОН при сравниваемых возбудителях пневмонии. Наибольший вклад в формирование летального исхода вносит наличие у пациента острого почечного повреждения, высокая частота которого при клебсиеллезной пневмонии показана впервые. По-видимому, увеличение летальности также связано с ограниченной эффективностью методов заместительной почечной терапии, что требует более целенаправленных исследований именно у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Среди опций неинвазивной респираторной поддержки наиболее предпочтительной оказывается НИВЛ, ввиду возможности создания высокого давления в дыхательных путях пациента, которое приводит к рекрутированию альвеол. Длительность респираторной поддержки у пациентов с ТВП,

вызванной *Klebsiella pneumoniae* выше, чем при пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, что связано с более деструктивными особенностями возбудителями.

Септический шок - часть СПОН, которая вносит наибольший вклад в летальность в нашем исследовании. Достоверные различия по длительности септического шока при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, указывают на большую тяжесть пациентов, что ведет к ухудшению прогноза, увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и росту затрат на его лечение, в том числе антимикробными препаратами.

### 3.3. Оценка прогностической способности шкал в ретроспективной и проспективной группах пациентов

#### 3.3.1. 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 3.5.

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

Параметр	ТВП, <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=60)	ТВП, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=40)	Критерий p

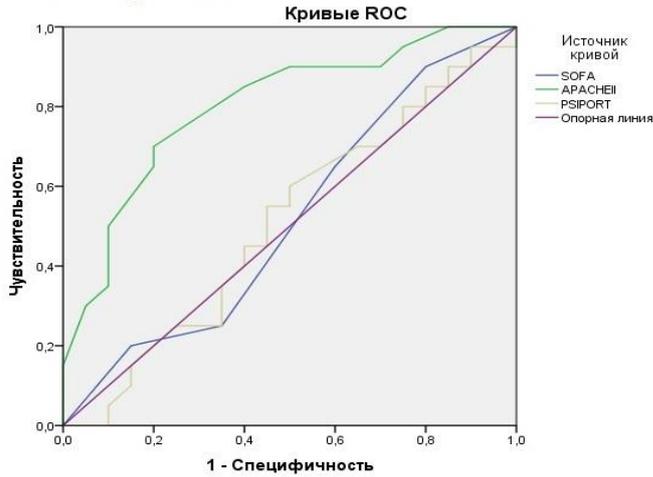
Продолжение таблицы 3.5

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 3.5 обращает на себя внимание, что у пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* выявлены статистически значимо большие баллы по индексу PSI/PORT и шкале SOFA, что свидетельствует о более тяжелом состоянии пациентов на момент поступления. Учитывая большую летальность в ретроспективной группе и продемонстрированную гомогенность пациентов по возрасту и индексу коморбидности, можно сделать косвенное заключение о больших вирулентных характеристиках *Klebsiella pneumoniae*.

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

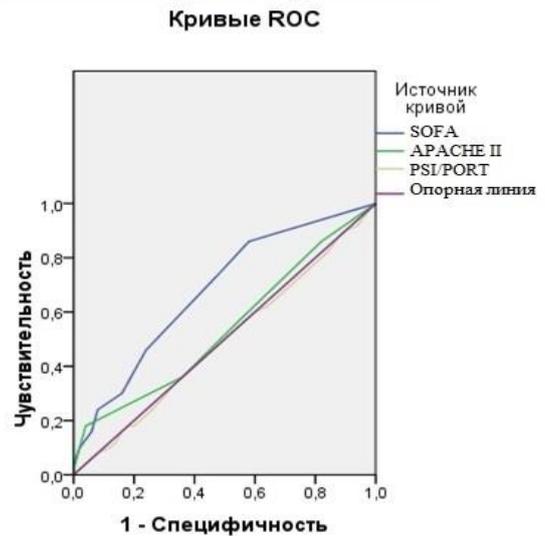
Для выявления шкалы обладающей наибольшей информационной ценностью в плане предсказания гибели пациента с ТВП в процессе интенсивной терапии были вычислены площади под ROC-кривой для каждой из проанализированных оценочных систем.

ROC-кривая оценки валидности шкал при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Площадь под кривой

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знач. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
SOFA	,518	,093	,850	,335	,700
APACHE II	,801	,071	,001	,663	,940
PSI/PORT	,509	,093	,925	,327	,691

ROC-кривая оценки валидности шкал при ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae*

Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Площадь под кривой

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знач. <sup>b</sup>	Доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
SOFA	,677	,053	,002	,572	,782
APACHE II	,539	,058	,497	,428	,653
PSI/PORT	,491	,058	,879	,377	,605

Рисунок 3.3 – Сравнительное изображение ROC-анализов в разных группах исследования.

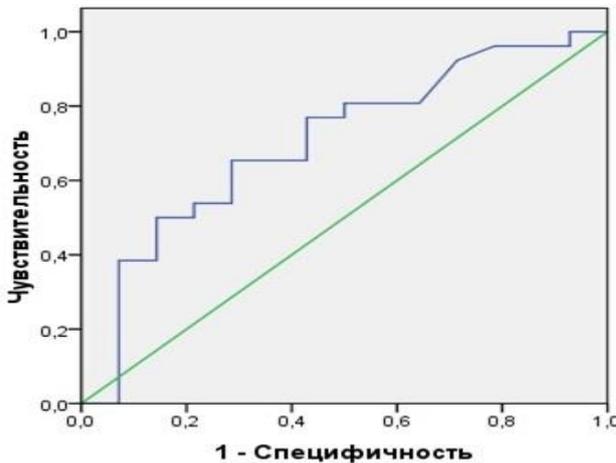
Данные, отраженные на рисунке 3.3, совместно с расчетом площадей под ROC-кривой указывают на умеренную прогностическую способность шкалы SOFA в группе пациентов, включенных в проспективное исследование, в тоже время, ввиду отсутствия предиктивной способности шкал PSI/PORT и APACHE II, их использование 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.

### 3.3.3. Выявление переменных и составление уравнения логистической регрессии для пациентов группы ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

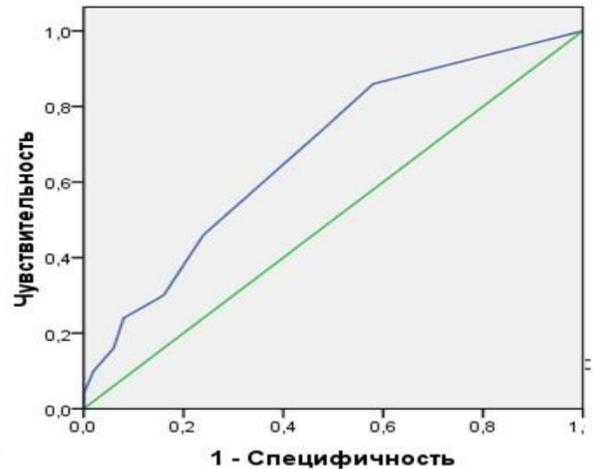
С целью разработки оптимального инструмента оценки прогноза для группы пациентов с ТПВ, вызванной *Klebsiella pneumoniae* нами была разработана идея построения прогностической модели. Было предложено использовать сочетание шкалы APACHE II (как шкалы с наибольшей площадью

под ROC-кривой) с уровнем PCT на момент поступления, а также с индексом коморбидности Charlson. Для наглядности был выполнен повторный ROC-анализ для выбранных прогностических величин: уровня прокальцитонина и индекса коморбидности (рисунок 3.4).

ROC-кривая для уровня прокальцитонина на момент поступления  
Кривые ROC



ROC-кривая для индекса коморбидности Charlson  
Кривые ROC



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Площадь под кривой				
Тестовая переменная(ые):PCT				
Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знач. <sup>b</sup>	Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
.703	.089	.038	.530	.877

Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Площадь под кривой				
Тестовая переменная(ые):CCI				
Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знач. <sup>b</sup>	Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
.877	.053	.002	.872	.882

Рисунок 3.4 - ROC-анализ валидности выбранных прогностических параметров.

Согласно данным, представленным на рисунке выше, стоит отметить, что при выполнении ROC-анализа получена умеренная прогностическая активность для индекса коморбидности Charlson и уровня прокальцитонина на момент поступления. Для построения модели использовалось уравнение логистической регрессии, дополнительная статистическая информация, об используемых переменных представлена в таблице 3.6

Таблица 3.6 - Значимые переменные в уравнении логистической регрессии, дополненные коэффициентом корреляции Спирмена

Переменная	B	Стандартная ошибка	Валидность	Значение	Экспонента B	Коэфф. Корреляции Спирмена (p)
CCI	0,066	0,15	0,2	0,65	1,07	0,38 (0,001)
APACHE II	0,81	0,55	0,17	0,81	1,25	0,447 (0,001)

Продолжение таблицы 3.6

РСТ	0,47	0,4	0,01	0,9	0,95	0,261 (0,009)
Константа	2,78	0,83	11,22	0,001	0,07	

Таким образом, можно сделать вывод о наличии положительной корреляционной связи между исследуемыми переменными и о возможности использования их сочетания, как общего предиктивного инструмента. Коэффициент корреляции составил 0,425. С учетом полученных нами данных уравнение логистической регрессии для расчета риска гибели пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* приобрело следующий вид:

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

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.

Дискриминационная способность полученного нами уравнения была вычислена на основе ROC-анализа (рисунок 3.5).

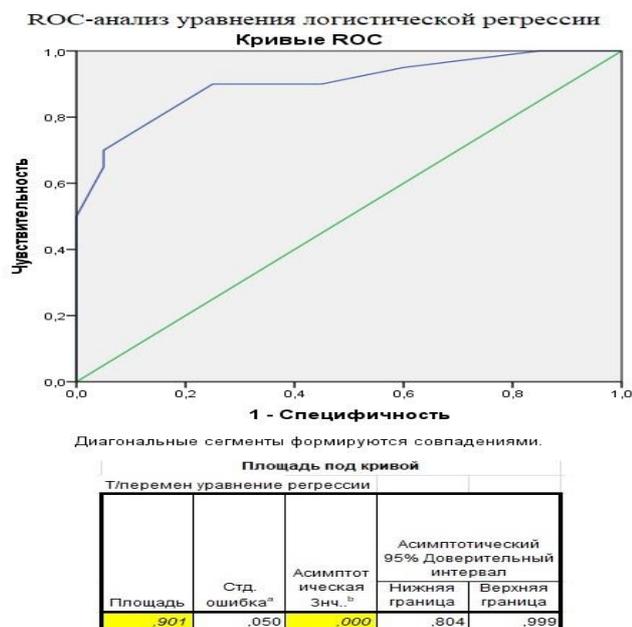


Рисунок 3.5 - ROC-анализ валидности вычисленного уравнения логистической регрессии для оценки прогноза выживаемости пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

AUC, полученная для уравнения логистической регрессии (0,901) имеет высокую дискриминационную способность, и

### 3.3.4 Использование программы Rycharm GPT

Для всестороннего анализа базы данных диссертационного исследования было проведено машинное обучение выбранных прогностических элементов на предмет их предиктивных способностей. Для наглядности представлены рисунки 3.6 и 3.7.

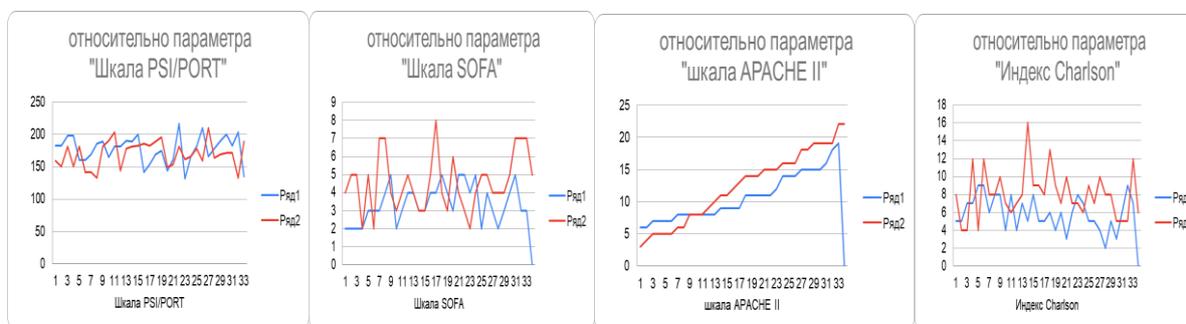


Рисунок 3.6 - Графический анализ данных прогностической способности анализируемых нами шкал, предоставленный нейросетью у больных тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.



Рисунок 3.7 - Графический анализ данных прогностической способности биомаркеров, представленный нейросетью у больных тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Заключение программы Rycharm GPT получилось следующим – «исходные данные содержат большое количество однотипных элементов, что не позволяет определить различия между переменными, единственная выявленная тенденция – завышенные показатели абсолютно по всем параметрам могут приводить к смерти».

Оценивая данные, представленные на рисунках 3.6 и 3.7, стоит отметить отсутствие прогностической способности шкал PSI/PORT, APACHE II, SOFA и индекса коморбидности Charlson, а также прогностической способности выбранных биомаркеров, что говорит о схожей тяжести пациентов среди умерших и выживших пациентов на момент поступления в стационар.

### 3.4. 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 находилось 45 пациентов (с летальностью 53,3%), ИК получили 20 пациентов, 25 пациентов являлись группой контроля.

Комбинации антибактериальных препаратов с ИК и их влияние на летальность, представлены на рисунке 3.8.

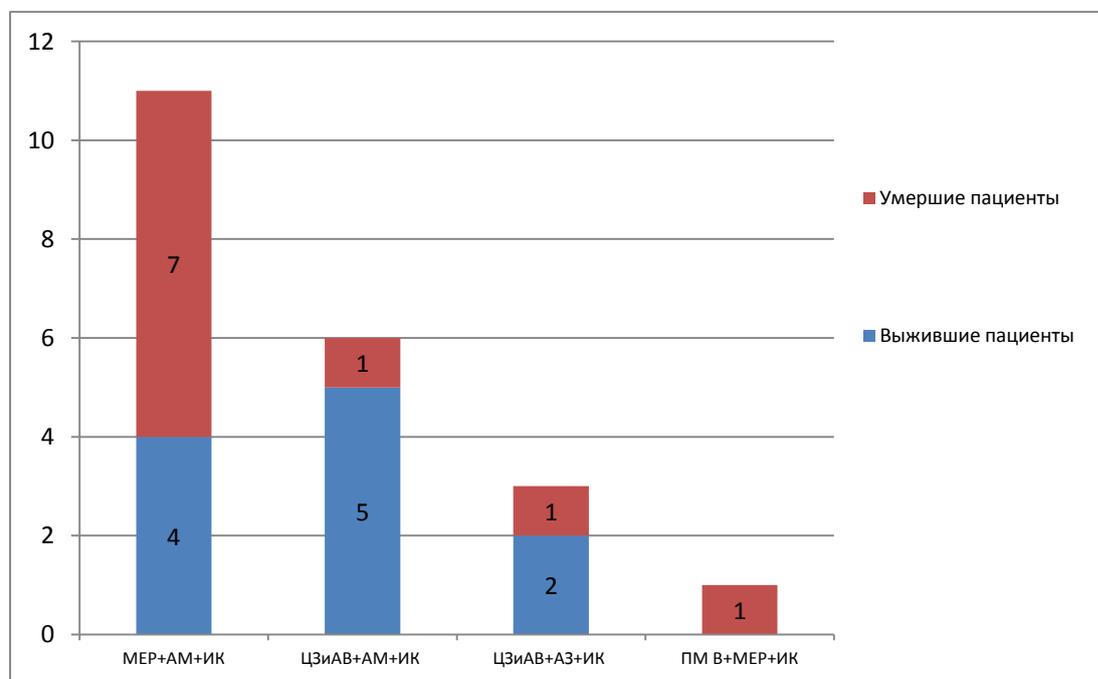


Рисунок 3.8 - Варианты комбинации антибактериальных препаратов и ИК и летальность. МЕР – меропенем; АМ – амикацин; ИК – ингаляционный колистин; ЦЗиАВ – цефтазидим+авибактам; ПМ В – полимиксин В; АЗ – азтреонам.

Таким образом, наименее эффективной схемой комбинации оказалось сочетание меропенема и амикацина, а также меропенема и полимиксинов, однако достоверно судить об эффективности других, представленных на рисунке схем, не представляется возможным ввиду малой выборки пациентов.

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной антибактериальной терапии.

Клинический параметр	Пациенты, получавшие ИК (n=20)	Пациенты, не получавшие ИК (n=25)	Критерий p
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
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
Трахеостомия, n	7	11	0,532
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> при поступлении, мм.рт.ст.	142,2±34,6	158,7±39,6	0,623
Уровень С-РБ, мг/л	135,8±64,3	142,5±79,5	0,213
PCT, нг/мл	6,4±4,2	6,72±5,8	0,612

Исходя из данных, представленных в таблице 3.7, 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.

### 3.5. Резюме

Согласно современным представлениям о патогенезе тяжелой внебольничной пневмонии, как одного из вариантов течения сепсиса, особенности клинического течения и характер ответа на инициальную интенсивную терапию во многом определяется фенотипами данного патологического состояния. В этой связи становится достаточно сложным определить прогноз исхода заболевания на основе какого-то одного изолированного оценочного инструмента. Согласно полученным нами данным при использовании, как методов «классической» статистики, так и методологии искусственного интеллекта ни одна из заявленных шкал не позволяет точно оценить прогноз в группе пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Известно, что чувствительность и специфичность шкал растет при сочетании их с биомаркерами. Использование данного принципа позволило нам вывести уравнение логистической регрессии и составить диагностический алгоритм оценки прогноза, основанный на сочетании данных шкалы APACHE II, индекса Charlson и уровня прокальцитонина. Дискриминационная способность полученного нами уравнения является высокой (Area Under Curve=0,901), превосходя AUC, высчитанную для шкалы APACHE II в отдельности (0,801). Нами также представлены пороговые критические значения этих переменных для скрининговой оценки риска развития летального исхода у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Проведенное нами исследование продемонстрировало определенные преимущества использование машинного обучения перед «традиционным» непараметрическим статистическим анализом, по крайней мере, для элиминации ложноположительных данных при определении риска развития летального

исходы у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Использование ингаляционных антибактериальных препаратов не продемонстрировало значимое влияние на летальность, однако получены убедительные данные о меньшей продолжительности респираторной поддержки, что является одним из факторов профилактики вентилятор-ассоциированных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая внебольничная пневмония – это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции [77]. В последнее время наблюдается отчетливая тенденция перехода нозокомиальных возбудителей во внебольничную среду, не стала исключением и *Klebsiella pneumoniae*, которая является возбудителем около 10% всех ВП [102,115,131,149,11].

Основной клинической особенностью ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, является склонность к формированию быстрой деструкции легочной ткани, образованию абсцессов, а также склонностью к быстрому развитию рефрактерного септического шока [59,182,56].

Пациенты пожилого и старческого возраста, а также лица с сопутствующими заболеваниями имеют значимо большую летальность при инфекционных процессах [66,75]. Наиболее валидизированным, хотя и имеющим свои недостатки, инструментом оценки выраженности коморбидной патологии является индекс коморбидности Charlson [16,44,108].

Структура полиорганной недостаточности при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* описана в современной литературе недостаточно подробно. Органными дисфункциями, которые вносят наибольший вклад в атрибутивную летальность при данном типе ВП, являются: септический шок и острый респираторный дистресс-синдром [164,55,88,49].

Для оценки прогноза при различных заболеваниях используются прогностические шкалы, которые позволяют определить место нахождения пациента (в ОРИТ и вне ОРИТ), также позволяют скорректировать методы интенсивной терапии и органопротекции. В нашем исследовании, для оценки прогноза при ТВП, которая, в сущности, является пульмогенным сепсисом, мы использовали следующие шкалы: SOFA, APACHE II, индекс тяжести пневмонии PSI/PORT [120,161,32,80,142,146,119,1].

Сами по себе особенности *Klebsiella pneumoniae* представляют трудности для клинициста, так как резко увеличивается количество изолятов, не чувствительных к эмпирическим режимам антибактериальной терапии, что обусловлено синтезом различных механизмов резистентности, например бета-лактамаз расширенного спектра [61]. Этиотропное лечение данного вида пневмонии осложняется тем, что при более детальном изучении механизма резистентности выявляются гены, кодирующие синтез карбапенемаз, что влечет за собой необходимость тщательного подбора целенаправленной противомикробной терапии [89,138,106]. Нарастающее количество микроорганизмов, кодирующих гены карбапенемаз диктует потребность в использовании ингибиторозащищенных цефалоспоринов. Учитывая вышеуказанные трудности при выборе эмпирической антибактериальной терапии, использование факторов риска инфицирования и колонизации позволяет назначить антибактериальную терапию более целенаправленно, что достоверно снижает летальность. Несмотря на высокую стоимость использования ингаляционных антибиотиков, их применение позволяет доставлять антимикробный препарат непосредственно в очаг инфекции, что повышая его биодоступность, приводит к более быстрому разрешению пневмонии и снижению летальности [19,17,103,165,151].

Таким образом, учитывая актуальность данной проблемы, которая заключается в нарастании количества внебольничных изолятов, трудностях в идентификации и антибактериальной терапии, отсутствии надежного инструмента оценки прогноза, целью нашего исследования стало: оптимизировать подходы к оценке исходов и выявить особенности клинического течения у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Наша работа была представлена ретроспективной частью, которая включила в себя 60 пациентов, с летальностью в 50%, а также проспективной группой, в которую были включены пациенты с ТВИ, вызванной *Streptococcus pneumoniae* в количестве 40 пациентов, летальность составила 27,5%.

Для достижения поставленной цели в нашей работе использовались различные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

При исследовании коморбидной патологии было выявлено, что ХОБЛ (ОШ 1,94; 95%ДИ 1,34-2,62) и СН (ОШ 1,72; 95%ДИ 1,25-2,41) – нозологии, которые вносят наибольший вклад в атрибутивную летальность при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Данные заключения несколько противоречат современным исследованиям, в которых наиболее частой коморбидной патологией при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, является алкоголизм и заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией [73,101,91].

При анализе нутритивного статуса пациента статистически значимой разницы между основными группами пациентов получено не было. Этиология гипоальбуминемии у пациентов с ТВП подробно описана в современных руководствах [167,121].

При анализе структуры СПОН при ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* было выяснено, что наибольший вклад в риски формирования летального исхода вносит возникновение ОПП - ОШ=1,75; 95%ДИ 1,07-2,48, что показано, пожалуй впервые [82,54], и наличие септического шока - ОШ=1,61; 95%ДИ 1,01-2,19, что не противоречит современным исследованиям [115,143, 76].

Наиболее предпочтительным методом респираторной поддержки в нашем исследовании было проведение неинвазивной искусственной вентиляции легких, а сама продолжительность респираторной поддержки была большей у пациентов ретроспективной группы. Использование НИВЛ у пациентов с внебольничной пневмонией, является основным методом респираторной поддержки и регламентирована в современных Российских и Международных рекомендациях по респираторной поддержке [38,15,155,125]. Продолжительность септического шока в нашем исследовании значимо отличалась между группами пациентов с различными возбудителями и была значимо меньшей ( $p=0,03$ ) при пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

При анализе уровней бальных метрик SOFA, APACHE II и PSI/PORT, лишь для шкал SOFA и PSI/PORT была получена достоверно доказанная

разница между группами пациентов на момент поступления. Противоположные данные были получены при выполнении ROC-анализа с построением ROC-кривой, так наиболее валидной шкалой оказалась APACHE II с AUC=0,801, тогда как шкалы SOFA и PSI/PORT не продемонстрировали даже умеренной прогностической способности, что является весьма интересным, ведь изначальное применение данных шкал – определение прогноза находят при сепсисе и пневмонии [146]. Возможно, данное обстоятельство связано с нашей категорией пациентов – пожилого возраста и с коморбидной патологией [94]. Говоря о ТВП, вызванной *Streptococcus pneumoniae* стоит отметить, что для каждой оценочной шкалы при выполнении ROC-анализа были получены умеренные прогностические значения площадей под ROC-кривой, что объясняется более «типичным» клиническим течением данной ТВП, согласно которого данные шкалы и были валидизированы [32].

В исследовании Innocenti F. было показано, что предиктивная способность шкал SOFA и APACHE II повышается при их сочетании с биомаркерами инфекционного процесса [94]. Исходя из этого нами был проведен дальнейших поиск надежного предиктивного инструмента, основанный на сочетании шкалы APACHE II, уровня прокальцитонина на момент поступления и оценке по ССИ. Далее было построено уравнение логистической регрессии:

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

При исследовании переменных обнаружено наличие положительной корреляционной связи (коэффициент корреляции для всех трех переменных менее 0,425 ( $p < 0,05$ )) между исследуемыми переменными, что свидетельствует 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 + ССИ 7,3 балла и более + PCT (на момент поступления) 2,1 нг/мл и более.

При использовании ингаляционного колистина, в дополнении к системной АБТ, были получены противоречивые результаты. Так, отмечено снижение длительности инвазивной респираторной поддержки ( $p=0,04$ ), без значимого влияния на летальность ( $p=0,055$ ) и сроки разрешения пневмонии ( $p=0,071$ ). Часто эффективность ингаляционных антибиотиков подвергается критике, ссылаясь на отсутствие снижения летальности при их применении, что и было показано в нашем исследовании [100,175]. По срокам снижения длительности механической респираторной поддержки нами также не было получено противоречий с современными исследованиями по данной теме [18,98]. Стоит отметить, что данная часть исследования имела ограничение в виде незначительной выборки пациентов (20 пациентов получавших ингаляционный антибиотик и 25 пациентов – группа контроля) и отсутствия рандомизации.

## 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 большего 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  $34 \pm 17$  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 бальные 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 СОКРАЩЕНИЙ**

APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUC	- Area Under Curve, площадь под кривой
CAM-ICU	- Confusion assessment method in intensive care unit
CCI	- индекс коморбидности Charlson
FOUR	- Full Outline of UnResponsiveness
ICDSC	- Intensive Care Delirium Screening Checklist
KPC	- Klebsilla pneumoniae Carbapenemase
MDR	- multidrug-resistant
MRSA	- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
N	- количество пациентов (участников), наблюдений
NDM	- New Delhi metallo-beta lactamase
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	- индекс Горвица (индекс оксигенации)
PCT	- прокальцитонин
PDR	- pandrug-resistant
PSI/PORT	- Pneumonia Severity Index/Pneumonia Outcomes Research Team
RASS	- Ричмондская шкала ажитации и седации
ROC	- Receiver operating characteristic
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment
XDR	- Extensively drug resistant
АБП	- антибактериальный препарат
АБТ	- антибактериальная терапия
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АЗ	- азтреонам
АКС	- абдоминальный компартмент-синдром
АМ	- амикацин
АМК	- амоксициллин+клавулоновая кислота
АМП	- антимикробный препарат
АМТ	- антимикробная терапия

АПД	- абдоминальное перфузионное давление
БЛРС	- бета-лактамаза расширенного спектра
ВБД	- внутрибрюшное давление
ВП	- внебольничная пневмония
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	- доверительный интервал
ДН	- дыхательная недостаточность
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИА	- ингаляционные антибиотики
ИК	- ингаляционный колистин
КЛ	- кларитромицин
КОЕ	- колонии образующая единица
КТ	- компьютерная томография
ЛФ	- левофлоксацин
МЕР	- меропенем
МЗ	- Министерство здравоохранения
МПК	- минимальная подавляющая концентрация
МФ	- моксифлоксацин
НИВЛ	- неинвазивная искусственная вентиляция легких
ОАК	- общий анализ крови
ОГК	- органы грудной клетки
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ОПП	- острое почечное повреждение
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	- отношение шансов
ПМ В	- полимиксин В
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
САЭ	- сепсис-ассоциированная энцефалопатия

СД	- сахарный диабет
СЗГМУ	- Северо-Западный государственный медицинский университет
СИК	- сепсис-индуцированная коагулопатия
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
СШ	- септический шок
С-ОПП	- септическое острое почечное повреждение
С-РБ	- С(С) реактивный белок
ТВП	- тяжелая внебольничная пневмония
ФЗ	- Федеральный закон
ФР	- фактор риска
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ШКГ	- шкала комы Глазго
ЦЗ АВ	- цефтазидим+авибактам
ЭР	- эртапенем

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С. Н., Дехнич А. В., Зайцев, А. А., Козлов, Р. С., Рачина С. А., Руднов, В. А. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32(3): 295-355.
2. Авдеев, С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Грицан А. И., Дехнич А. В., Зайцев А. А. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Анестезиология и реаниматология. 2022; 1, 6-35.
3. Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрин, Е. М., Огрызко Е. В., Залевская О. В., Авдеева Л. Н. (2023). Социально значимые заболевания населения России в 2022 году (Статистические материалы). М. МЗ РФ.
4. Баранцевич Е. П., Баранцевич Н. Е. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. Трансляционная медицина. 2014; (3): 23-28.
5. Баранцевич Е. П., Баранцевич Н. Е., Шляхто Е. В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18(3): 196-199.
6. Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Зубарева Н. А. Методические рекомендации российской некоммерческой общественной организации" ассоциация анестезиологов-реаниматологов", межрегиональной общественной организации" альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов", межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (макмах), общественной организации" российский сепсис форум"" диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов"(обновление 2022 г.). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022; 19(2): 84-114.

7. Быков А. О., Суворова М. П., Проценко Д. Н., Яковлев С. В., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е. Н. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. 2023; (2): 55-65.
8. Вельков В. В. Сепсис и острое повреждение почек-дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров. Часть I. Медицинский алфавит. 2019; 1(4): 27-36.
9. Волчкова Е. В., Титова О. Н., Кузубова Н. А., & Лебедева Е. С. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии. Пульмонология. 2023; 33(2): 225-232.
10. Забелин М. В., Попугаев К. А., Нестерова Е. А., Самойлов А. С. Диагностика и интенсивная терапия внутрибрюшной гипертензии. Анналы хирургии. 2018; 23(2): 81-91.
11. Захаренков И. А., Рачина С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Синопальников А. И., Иванчик Н. В. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2020; 92(1): 36-42.
12. Иванчик Н. В., Чагарян А. Н., Сухорукова М. В., Козлов Р. С., Дехни А. В., Кречикова О. И. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "ПеГАС 2014-2017". Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(3): 230-237.
13. Козлов В. К., Винницкий Л. И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. Общая реаниматология. 2005; 1(4): 65-76.
14. Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. Общая реаниматология. 2023; 19(3): 4-11.

15. Коротченко С. В., Корабельников Д. И. Неинвазивная вентиляция легких у больных с внебольничными пневмониями тяжелого течения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16(1): 134-143.
16. Кочетова Е. В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса Aдо и индекса коморбидности Charlson. Медицинский совет. 2018; (12): 182-184.
17. Кузовлев А. Н., Гречко А. В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). Общая реаниматология. 2017; 13(5): 69-84.
18. Кузовлев А. Н., Шабанов А. К., Голубев А. М., Мороз В. В. Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии. Общая реаниматология. 2017; 13(6): 60-73.
19. Кузовлев А. Н., Лазарев В. В., Шабанов А. К., Кузьков В. В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии (анкетный опрос врачей-анестезиологов-реаниматологов). Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. 2020; (3), 88-94.
20. Левин О. С., Васенина Е. Е., Ганькина О. А., Чимагомедова А. Ш. Клинические шкалы в неврологии. 2019; М.: МЕДпресс-информ, 192.
21. Мазурок В. А., Антонова И. В., Головкин А. С., Баутин А. Е., Горелов И. И., Беликов В. Л., Сливин О. А. Энтеропатии критических состояний: клинико-морфологические образы, возможности коррекции. Трансляционная медицина. 2017; 3(5): 42-52.
22. Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смелая Т. В. . Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. Общая реаниматология. 2011; 7(3): 5-13.
23. Одинак М. М., Литвиненко И. В., Баранов В. Л., Колчева Ю. А., Николаев А. В., Куц, Н. В. Когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика

- при хронической обструктивной болезни легких. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; (3), 8-13.
24. Онищенко, Р. Г. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 8 ноября 2007 г. Дезинфекционное дело. 2009; (3), 66-68.
25. Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительная оценка информационной значимости шкал тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007;4:330-336.
26. Саввина М. А., Забродская Ю. М., Себелев К. И., Петрова А. О., Бодарева Н. В., Новиков В. Ю. Септическая энцефалопатия: патофизиология, патоморфология, клинические синдромы, лечебная тактика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2017; (4): 20-33.
27. Семенов С. А., Хасанова Г. Р. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам и пол пациента: систематический обзор и метаанализ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022; 27(3): 184-200.
28. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых. *Consilium medicum*. 2007; 9(3): 5-16.
29. Синьков С. В., Ройтман Е. В., Заболотских И. Б. Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии. Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. 2019; (3): 52-57.
30. Смирнов А. В., Добронравов В. А. Рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Почки. 2017; 3(17): 39-52.
31. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В., Склеенова Е. Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 147-159.

32. Фесенко О. В., Синопальников А. И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза. Практическая пульмонология. 2014; (2): 20-26.
33. Фесенко О. В., Швайко С. Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии). Практическая пульмонология. 2019; (1): 22-31.
34. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12(3): 186-225.
35. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Consilium medicum. 2015; 17(3): 8-37.
36. Шамина О. В., Крыжановская О. А., Лазарева А. В., Поликарпова С. В., Карасёва О. В. Сравнение методов определения устойчивости к колистину у карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(10): 646-650.
37. Шерстнев, Д. Г. Тяжелая пневмония: терапия, исход, реабилитация (описание клинического случая). Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». 2016; 6 (5): 810-810.
38. Ярошецкий А. И., Власенко А. В., Грицан А. И., Киров, М. Ю., Лебединский К. М. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Анестезиология и реаниматология. 2019; (6): 5-19.
39. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко, А. А. Заболотских, И. Б. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Анестезиология и реаниматология. 2020; (2): 5-39.

40. Agyeman A. A., Bergen P. J., Rao G. G., Nation R. L., Landersdorfer C. B. ( A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2020; 55(1): 10-58.
41. Ahnert P., Creutz P., Horn K., Schwarzenberger F., Kiehntopf M., Hossain H., Scholz M. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia—results from the prospective observational PROGRESS study. *Critical Care*. 2019; 23: 1-13.
42. Alghoribi M. F., Alqurashi M., Okdah L., Alalwan B., AlHebaishi Y. S., Almalki A. Successful treatment of infective endocarditis due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with ceftazidime-avibactam and aztreonam. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 84-96.
43. Baek M. S., Park S., Choi J. H., Kim C. H., Hyun I. G. Mortality and prognostic prediction in very elderly patients with severe pneumonia. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020; 35(12):1405-1410.
44. Bahlis L. F., Diogo L. P., Fuchs S. C. Charlson Comorbidity Index and other predictors of in-hospital mortality among adults with community-acquired pneumonia. 2021; *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47: 58-74.
45. Barber, J. M., Grant, A. P. Friedländer's Pneumonia. *British Medical Journal*. 1952; 2(47): 7-52.
46. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A., Graziano E., Russo, A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(10): 749-761.
47. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C., Wald R., Martensso J., Maiden M. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive care medicine*. 2017; 43: 816-828.
48. Boussekey N., Leroy O., Georges H., Devos P., d'Escrivan T., Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 2005; 33:257-263.

49. Boyle A.J., Madotto F., Laffey J.G. et al. Identifying associations between diabetes and acute respiratory distress syndrome in patients with acute hypoxemic respiratory failure: an analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care. BioMed Central Ltd.*. 2018; № 22
50. Boyles T. H., Brink A., Calligaro G. L., Cohen C., Dheda K. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9(6):14-69.
51. Bush, K. Jacoby, G. A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(3):969-976.
52. Buising K. L., Thursky K. A., Black J. F., MacGregor L., Street A. C., Kennedy M. P., Brown G. V. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax*. 2006; 61(5):419-424.
53. Chalmers J. D., Mandal P., Singanayagam A., Akram A. R., Choudhury G., Short P. M., Hill A. T. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2011; 37:1409-1420.
54. Chen D., Yuan H., Cao C., Liu Z., Jiang L., Tan Y, Wan X. Impact of acute kidney injury on in-hospital outcomes in Chinese patients with community acquired pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021; 21(1):1-7.
55. Chiu C., Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2021; 34(2):71-76.
56. Chou D. W., Wu S. L., Chung K. M., Han S. C. Septic pulmonary embolism caused by a *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: clinical characteristics, imaging findings, and clinical courses. *Clinics*. 2015;70:400-407.
57. Christ-Crain M., Opal S. M. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical care*. 2010;14(1):1-11.
58. Cillóniz C., Nicolini A., Luque N., Torres A. Community-Acquired Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: Prevalence, Risk, and Prognosis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2018;25(3):100-106.

59. Cillóniz C., Dominedò C., Torres A. Multidrug resistant gram-negative bacteria in community-acquired pneumonia. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 2019; 20(4):459-475.
60. Cole M. G. Delirium in elderly patients. *Focus*. 2005;12(2):7-332.
61. Dalenne C., Da Costa A., Decré D., Favie C., Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important  $\beta$ -lactamases in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65(3):490-495.
62. Daniel P., Rodrigo C., Mckeever T. M., Woodhead M., Welham S., Lim W. S. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax*. 2016;71(6):568-570.
63. Davis J. S., He V., Anstey N. M., Condon J. R. Long term outcomes following hospital admission for sepsis using relative survival analysis: a prospective cohort study of 1,092 patients with 5 year follow up. *PLoS One*. 2014; 9(12):11-22.
64. De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H. G., Morata L., Marco F., Cardozo C. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: a propensity score analysis. *Journal of Infection*. 2018;76(4):342-347.
65. Di Martino P., Livrelli V., Sirot D., Joly B., Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infection and immunity*. 1996;64(6):2266-2273.
66. Dombrovskiy V. Y., Martin A. A., Sunderram J., Paz H. L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1244-1250.
67. Dong N., Zhang R., Liu L., Li R., Lin D., Chan E. W. C., Chen S. .Genome analysis of clinical multilocus sequence Type 11 *Klebsiella pneumoniae* from China. *Microbial genomics*. 2018;4(2): 155-181.
68. Doshi N. M., Cook C. H., Mount K. L., Stawicki S. P., Frazee E. N., Personett H. A. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative

- pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC anesthesiology*.2013;13(1):1-8.
69. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive care medicine*. 2007; 33(2):941-950.
70. Effah C. Y., Sun T., Liu S., Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*.2020;19(1):1-9.
71. Egea M. Á. A., Pitera J. G., Vaquero M. H., González R. C., Ortiz C. R., Fuella N. L. . Interhospital dissemination of KPC-3 producing-*Klebsiella pneumoniae* ST512. Detection by MALDI-TOF. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.)*. 2021;39(2):83-86.
72. Ely E. W., Shintan, A., Truman B., Speroff T., Gordon S. M. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*. 2004; 291(14):1753-1762.
73. El-Solh A. A., Sikka P., Ramadan F., & Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3):645-651.
74. Eskenazi A., Lood C., Wubbolts J., Hites M., Balarjishvili N. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nature communications*. 2022;13(1):302.
75. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A., Nisbet R., Mannino D. M., Martin G. S. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(10):25-76.
76. Evans L., Rhodes A., Alhazzan, W., Antonelli M., Coopersmith C. M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 2021;47(11):1181-1247.
77. Ewig S., Woodhead M., Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2011;37: 214-223.
78. Falcone M., Russo A., Iacovelli A., Restuccia G., Ceccarelli G. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae*

- carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*.2016;22(5): 444-450.
79. Fein A. M., Niederman M. S. Severe pneumonia in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 1994;10(1):121-143.
80. Fernandes L., Arora A. S., Mesquita A. M. Role of semi-quantitative serum procalcitonin in assessing prognosis of community acquired bacterial pneumonia compared to PORT PSI, CURB-65 and CRB-65. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015; 9(7):1-10.
81. Force A. D. Acute respiratory distress syndrome. *Jama*.2012; 307(23):2526-2533.
82. Freire M. P., Pierrotti L. C., Filho H. H. C., Ibrahim K. Y., Magri A. S. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*.2015;34:277-286.
83. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. *Inflammation and Regeneration*.2016;36:1-6.
84. Gando S., Levi M., Toh C. H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature reviews Disease primers*.2016;2(1):1-16.
85. Gattarello S., Borgatta B., Solé-Violá, J., Vallés J., Vidaur L. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*.2014;146(1):22-31.
86. Ghia C. J., RambhadG. S. Systematic review and meta-analysis of comorbidities and associated risk factors in Indian patients of community-acquired pneumonia. *SAGE Open Medicine*. 2022;10:154-182.
87. GiViTI Steering Committee Andrea Bottazzi Arturo Chierogato Roberto Fumagalli Sergio Livigni Giuseppe Nardi Giancarlo Negro Carlo Olivieri Danilo Radrizzani Clara Ripamonti Mario. Mortality attributable to different *Klebsiella* susceptibility patterns and to the coverage of empirical antibiotic therapy: a cohort study on patients admitted to the ICU with infection. *Intensive care medicine*. 2018;44:1709-1719.

88. Güell E., Martín-Fernandez M., De la Torre M. C., Palomera E., Serra M., Martinez R. Impact of lymphocyte and neutrophil counts on mortality risk in severe community-acquired pneumonia with or without septic shock. *Journal of clinical medicine*.2019; 8(5):754.
89. Henderson A., Paterson,D. L., Chatfield M. D., Tambyah P. A., Lye D. C., De P. P. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study. *Clinical Infectious Diseases*.2021;73(11):3842-3850.
90. Hu, H. C., Huang C. C., Tsai Y. H., Lee C. H., Hsieh, M. J. Outcome analysis of patients requiring mechanical ventilation with severe community-acquired pneumonia and identified bacterial pathogens. *Chang Gung Med J*. 2005;28(4):229-236.
91. Hwang J. H., Handigund M., Hwang J. H., ChoY. G., Lee J. . Clinical features and risk factors associated with 30-day mortality in patients with pneumonia caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP). *Annals of Laboratory Medicine*. 2020;40(6):481-487.
92. Iba T., Levy J. H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology*.2020;132(5):1238-1245.
93. Iba T., Di Nisio M., Levy J. H., Kitamura N., Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*.2017;7(9):17-46.
94. Innocenti F., Tozzi C., Donnini, C., De Villa E., Conti A., Zanobetti M., Pini R. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Internal and Emergency Medicine*.2018;13:405-412.
95. Jacobs D. M., Safir M. C., Huang D., Minhaj F., Parker A., Rao G. G. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*2017;16(1):1-12.
96. Jarczак D., Kluge S., Nierhaus A. Sepsis—pathophysiology and therapeutic concepts. *Frontiers in medicine*.2021;8:609.

97. Jasim S. T., & Farhan A. S. Article Review: Klebsiella Pneumonia: Epidemiology, Virulence Factors and Treatment. *Flora*. 2020;14(2):5-10.
98. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D. A., Palmer L. B..Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*.2016;63(5):61-111.
99. Karaiskos I., Daikos G. L., Gkoufa A., Adamis G., Stefos A. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: experience from a national registry study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2021; 76(3):775-783.
100. Karvouniaris M., Makris D., Zygoulis P., Triantaris A., Xitsas S., Mantzarlis K., Zakyntinos E. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *European Respiratory Journal*.2015;46(6):1732-1739
101. Ko W. C., Paterson D. L., Sagnimeni A. J., Hansen D. S. Community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerging infectious diseases*.2020;8(2):160.
102. Kollef M. H., Shorr A., Tabak Y. P., Gupta V., Liu L. Z., Johannes R. S. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*.2005; 128(6):3854-3862.
103. Korbila I. P., Michalopoulos A., Rafailidis P. I., NikitaD., Samonis G., Falagas M. E. . Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clinical microbiology and infection*2010;16(8):1230-1236.
104. Kundu J., Kansal S., Rathore S., Kaundal M., Angru A. Evaluation of ERIC-PCR and MALDI-TOF as typing tools for multidrug resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates from a tertiary care center in India. *PLoS One*.2022;17(11):271-652.

105. Lee J. S., Giesler D. L., Gellad W. F., Fine M. J. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *Jama*. 2016;315(6):593-602.
106. Li B., Webster T. J. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *Journal of Orthopaedic Research®*.2018;36(1):22-32.
107. Li J., Li Y., Song N., Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*.2020;21:206-313.
108. Lim M. M. G. M. The roles of the Charlson comorbidity index and time to first antibiotic dose as predictors of outcome in pneumococcal community-acquired pneumonia (Doctoral dissertation, University of Zurich).2019
109. Ling M. L., Tee Y. M., Tan S. G., Amin I. M., How K. B., Tan K. Y., Lee L. C. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrobial resistance and infection control*.2015;4(1):1-7.
110. Liu,P., Li X., Luo M., Xu X., Su K. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microbial drug resistance*. 2018;24(2):190-198.
111. Liu V. X. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis.*American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(7):856-863.
112. Logan L. K., Weinstein R. A. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(suppl\_1):28-36.
113. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens*.2021;10(10):1310.
114. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*.2007;44(Supplement\_2):27-72.

115. Marik P. E. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *Journal of critical care*.2000;15(3): 85-90.
116. Marti C., Garin N., Groscurin O., Poncet A., Combescure C., Carballo S., &Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2012;16(4):1-12.
117. Martin-Loeches I. Choosing antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia.*Current Opinion in Infectious Diseases*.2022; 35(2): 133-139.
118. Martin-Loeches I., J Schultz M., Vincent J. L., Alvarez-Lerma F., Bos L. D., Solé-Violán J., Rodriguez A. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive care medicine*.2017;43, 48-58.
119. Metlay,J. P., Waterer G. W., Long A. C., Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2021; 200(7), e45-e67.
120. Metlay,J. P., Waterer G. W., Long A. C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Whitney C. G. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*.2019; 200(7); 45-67.
121. Murphy L. S., Wickersham N., McNeil J. B., Shaver C. M., May A. K., Bastarache J. A., Ware L. B. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Annals of intensive care*.2017;7(1):1-9.
122. Naderi H., Sheybani F., Sarvghad M., Meshkat Z., Nooghabi M. J. Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients: a prospective hospital-based study in Mashhad, Iran. *Jundishapur journal of microbiology*.2015;8(8).
123. Narvaez-Rivera R. M., Rendon A., Salinas-Carmona M. C., Rosas-Taraco A. G. Soluble RAGE as a severity marker in community acquired pneumonia associated sepsis. *BMC infectious diseases*.2012;12(1):1-8.

124. Nguyen D. T., Huynh S. T., & Nguyen H. N. Short-Term Readmission Following Community-Acquired Pneumonia: A Cross-Sectional Study. *Hospital Pharmacy*.2022;57(6):712-720.
125. Nicolini A., Cilloniz C., Piroddi I. M. G., Faverio P. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: A concise review and update. *Community Acquired Infection*.2015; 2(2):46.
126. Bhavnani S. M., Hammel J. P., Onufrak N. J., Wicha W. W., Paukner, S., Sade, H. S. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses to Support Lefamulin Dose Justification and Susceptibility Breakpoint Determinations for Patients With Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Microbial drug resistance*. 2020;24(2):190-198.
127. Nikolas S., Thorsten R., Max K., Patrick M., Markus K., Güzin S., Kerstin H. Personalized antibiotic therapy for the critically ill: implementation strategies and effects on clinical outcome of piperacillin therapeutic drug monitoring—a descriptive retrospective analysis. *Antibiotics*.2021;10(12):14-52.
128. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F. M., Bogatsch H., Reinhart K., Frei, U. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*.2008;23(3):904-909. Oster G., Berger A., Edelsberg J., Weber D. J. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *Journal of medical economics*.2013;16(6):809-819.
129. Oster G., Berger A., Edelsberg J., Weber D. J. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *Journal of medical economics*.2013; 16(6):754-781.
130. Oster, G., Berger, A., Edelsberg, J., & Weber, D. J. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *Journal of medical economics*, 16(6), 809-819.

131. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A., Lugagne N., Tixier F., Geni, R., Yvin J. L. . Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *European Respiratory Journal*.2004;24(5):779-785.
132. Pavlik V. N., Hyman D. J., Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30–59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*.2004;24(1-2):42-50.
133. Perez F., Endimiani A., Ray A. J., Decker B. K. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2010; 65(8):1807-1818.
134. Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*, 11(4), 589-603.
135. Pollack M., Nieman R., Reinhardt J., Charache P., Jett M., Hardy JR, P. Factors influencing colonisation and antibiotic-resistance patterns of gram-negative bacteria in hospital patients. *The Lancet*. 1972;300(7779): 668-671.
136. Potgieter P. D., Hammond J. M. Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission. *Chest*.1993;103(1):324.
137. Prina E., Ranzani O. T., Polverino,E., Cillóniz C., Ferrer. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*.2015;12(2): 153-160.
138. Pruden A., Larsson D. J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K. K., Graham D. W. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental health perspectives*.2013;121(8):878-885.
139. Qin X., Wu S., Hao M., Zhu J., Ding B., Yang Y.The colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221(Supplement\_2):206-214.
140. Ramirez J. A., Wiemken T. L., Peyrani P., Arnold F. W., Kelley R., Mattingly, W. A. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence,

- epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases*.2017; 65(11):1806-1812.
141. Ramírez-Palacio, L. R., Reséndez-Pérez D., Rodríguez-Padilla M. C., Saavedra-Alonso S. Molecular diagnosis of microbial copathogens with influenza A (H1N1) pdm09 in Oaxaca, Mexico. *Research and Reports in Tropical Medicine*.2018;49:62.
142. Ravindranath M., Raju C. Validity of pneumonia severity index/pneumonia outcome research trial and Curb-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in Indian setting. *Int J Adv Med*.2016; 3(2):338-344.
143. Rello J., Quintana E., Ausina V., Net, A., Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest*.1993;103(1), 232-235.
144. Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J. J., Chastre J., Blot S., Poulakou G. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Infection*.2017; 23(9):629-639.
145. Restrepo M. I., Jorgensen J. H., Mortensen E. M., Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Current opinion in infectious diseases*.2001;14(6):703-709.
146. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., Levy M. M., Antonelli M., Ferrer R., Phillip Dellinger R. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico.*Crit Care Med*.2017;45(3):486-568.
147. Robba C., Crippa I. A., Taccone F. S. Septic encephalopathy. *Current neurology and neuroscience reports*.2018;18:1-9.
148. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D., Kievlan D. R. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020; 395(10219):200-211.

149. Russo A., Giuliano S., Ceccarelli G., Alessandri F., Giordano A., Brunetti G., Venditti M. Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(6):10-1128.
150. Sarmiento X., Guardiola J. J., Almirall J., Mesalles E., Mate J. L., Soler M., Klamburg J. Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respiratory medicine*.2011;105(8):1170-1175.
151. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmara J. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2018;73(4): 1104-1106.
152. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Critical care clinics*.2008;24(1);67-82.
153. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*.2016;315(8):801-810.
154. Sonnevile R., de Montmollin E., Poujade J., Garrouste-Orgeas M., Souweine B., Darmon M. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive care medicine*.2017;43:1075-1084.
155. Squadrone V., Massaia M., Bruno B., Marmont F., Falda. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive care medicine*.2010;36:1666-1674.
156. Tao L. L., Hu B. J., He L. X., We, L., Xie, H. M., Wang B. Q. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. *Chinese Medical Journal*.2012;125(17): 2967-2972.
157. Tang R., Luo R., Wu B., Wang F., Song H., Chen X. Effectiveness and safety of adjunctive inhaled antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*.2021;65:133-139.
158. Tauber S. C., Djukic M., Gossner J., Eiffert H., Brück W. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. Expert review of anti-infective therapy.2021;19(2):215-231.
159. Taylor Jr, F. B. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*.2001;86:1327-1330.
160. Torres A., Chalmers J. D. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive care medicine*.2021; 64:115-126.
161. Torres A., Chalmers J. D., Dela Cruz C. S., Dominedò C., Kollef M., Martin-Loeches, I. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive care medicine*.2019; 45:159-171.
162. Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J., Ikonomidis I., Siafaka, N. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *American journal of hypertension*.2009;22(5):525-530.
163. Tumbarello M., Treacarichi E. M., Corona A., De Ros, F. G., Bassetti M. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*.2019;68(3):355-364.
164. Tumbarello M., Raffaelli, F., Giannella M., Mantengoli,E., Mularoni A., Venditti M. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*.2021;73(9): 1664-1676.
165. Tumbarello M., De Pascale G., Treacarichi E. M., De Martino S., Bello G., Maviglia, R. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia

- caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768-1775.
166. Tzouvelekis L. S., Markogiannakis A., Psychogiou M., Tassios P. T., Daikos G. L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*. 2012; 25(4):682-707.
167. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F., Dorca J., Gudiol F., Carratalà, J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*. 2013; 66(1):27-33.
168. Watkins R. R., & Deresinski S. Is combination therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* the new standard of care? *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2015;13(4):405-407.
169. Webb B. J., Dascomb K., Stenehjem E., Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respiratory Medicine*. 2015;109(1):1-10.
170. Werner Möller P. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Critical care (London, England)*. 2016; 20(2): 314-322.
171. WHO U. Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): Technical Consensus Statement Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund. 2009.
172. Wiersinga, W. J. Bonten M. J., Boersma W. G., Jonkers R. E., Aleva R. M., Kullberg B. J. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Netherlands journal of medicine*. 2018; 76(1):4-13.
173. World Health Organization et al. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. 2020.
174. Wu C. L., Chan M. C., Chang C. C., Lee Y. L., Chin C. S., Chang K. M., Hsu J. Y. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community-acquired pneumonia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006;105(1):49-55.

175. Wunderink R. G. Point: Should inhaled antibiotic therapy be used routinely for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest*. 2017;151(4):737-739.
176. Young G. B., Bolton C. F., Austin T. W., Archibald Y. M., Gonder J., Wells G. A. The encephalopathy associated with septic illness. *Clinical and investigative medicine. Medecine Clinique et Experimentale*. 1990; 13(6): 297-304.
177. Yu W. L., Chuang Y. C., Calderwood S. B. Microbiology and pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae* infection. 2008. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA.
178. Yu W. L., Lee M. F., Chen C. C., Tang H. J., Ho C. H., Chuang Y. C. Impacts of hypervirulence determinants on clinical features and outcomes of bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance*. 2017; 23(3):376-383.
179. Zakharenkov I. A., Rachina S. A., Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Sinopalnikov A. I., Ivanchik N. V. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(1):36-42.
180. Zeng X., McMahon G. M., Brunelli S. M., Bates D. W., Waikar S. S. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2014; 9(1):12.
181. Zhang Y., Tang P. M. K., Niu Y., García Córdoba C. A., Huang X. R., Yu C., Lan H. Y. Long non-coding RNA LRNA9884 promotes acute kidney injury via regulating NF- $\kappa$ B-mediated transcriptional activation of MIF. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:59-127.
182. Zhou C. W., Zhu M. C., Zhang Q., Bao L. M., Lin H. P Shangguan, Z. X. Clinical and Imaging Characteristics of Primary Severe Community-Acquired Pneumonia Caused by Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae*. *Clinical Laboratory*. 2022; 68(7):134-149.
183. Zhu W. M., Yuan Z., Zhou H. Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a

systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020; 9(1):1-13.

184. <https://amrcloud.net/ru/> (дата обращения 10.01.2023)

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Шкала SOFA.

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20 - 30	33 - 101	102 - 204	> 204
Сердечно- сосудистая Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5 - 15, или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440)	Более 4,9 (440)
Диурез				< 500 мл/сут	< 200 мл/сут
<p><b>FiO<sub>2</sub> = фракция вдыхаемого кислорода; кПа = килопаскали; АДср = среднее артериальное давление; PaO<sub>2</sub> = парциальное давление кислорода артериальной крови.</b></p>					

## Индекс коморбидности Чарлсона

При вычислении индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Рисунок А.1 - Индекс коморбидности Charlson.

СИСТЕМА АРАСНЕ II									
Показатель	Баллы								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура, °C	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Частота сердечных сокращений в 1 мин	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Частота дыхания в 1 мин	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
<sup>1</sup> Градиент А-а рО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	≥500	350-499	200-349		<200				
<sup>2</sup> р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> , мм рт.ст.					>70	61-70		55-60	<55
рН артериальной крови	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
<sup>3</sup> Содержание НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> в сыворотке крови, ммоль/л		41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	
Содержание Na <sup>+</sup> в сыворотке крови, ммоль/л	≥52								<15
Содержание K <sup>+</sup> в сыворотке крови, ммоль/л	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Содержание креатинина в сыворотке крови, мг%	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Показатель гематокрита, %	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Общее число лейкоцитов, ·10 <sup>9</sup> /л	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
<sup>4</sup> Шкала Глазго	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
ЭОФФ									

Рисунок А.2 - Шкала АРАСНЕ II

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

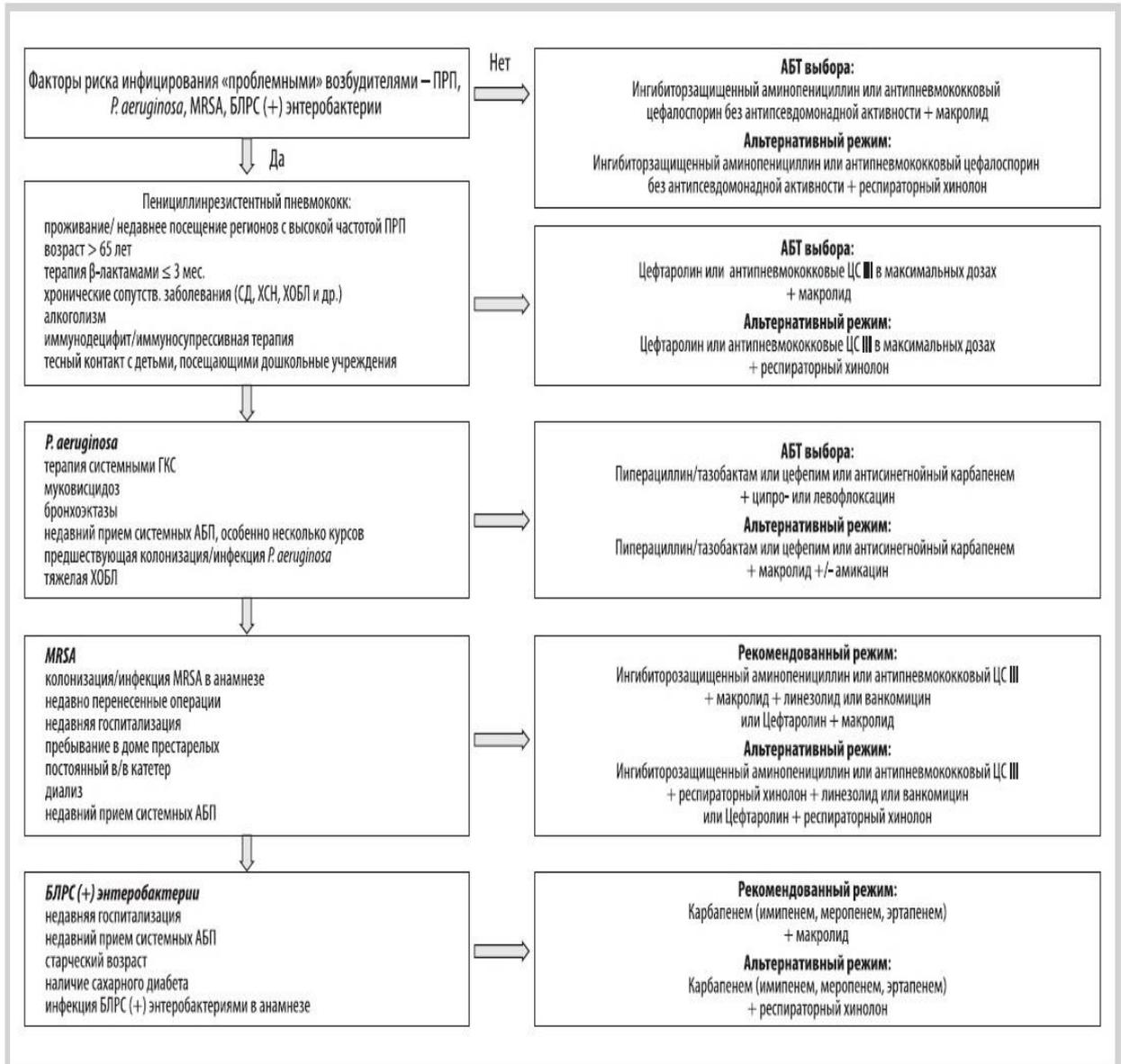


Рисунок В.1 – Назначение АБТ терапии с учетом факторов риска.