

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ефимова Дарья Александровна

**ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Куликов Евгений Сергеевич

Томск — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Внебольничная пневмония как ведущая причина смерти среди инфекционной патологии	11
1.2 Влияние этиологии внебольничной пневмонии на ее исходы	13
1.3 Практическая значимость бактериологического исследования мокроты.....	16
1.4 Социально-демографические факторы, влияющие на исходы внебольничной пневмонии	17
1.5 Сопутствующая патология как фактор риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии.....	21
1.6 Особенности подходов к лечению внебольничной пневмонии и их влияние на исходы заболевания	25
1.7 Прогностические шкалы для определения тяжести и тактики лечения внебольничной пневмонии.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Протокол и методы исследования	41
2.2 Статистическая обработка результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ.....	48
3.1 Особенности течения заболевания	50
3.2 Особенности сопутствующей патологии.....	51
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ	55
4.1 Данные жалоб и анамнеза у выживших и умерших больных с внебольничной пневмонией	56
4.2 Особенности сопутствующей патологии у выживших и умерших больных с внебольничной пневмонией	58
4.3 Особенности развития внебольничной пневмонии у умерших и выживших больных	61
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.....	65

5.1 Общая характеристика пациентов, принимавших антимикробные препараты амбулаторно	66
5.2 Особенности клинико-лабораторной картины.....	68
5.3 Оценка тяжести и исходов внебольничной пневмонии	71
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШКАЛ CURB-65, CRB-65 И ИХ МОДИФИКАЦИЙ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ	77
ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	84
7.1 Оценка выполнения разных этапов бактериологического исследования мокроты в клинической практике.....	84
7.2 Соотношение этапов культурального исследования мокроты с длительностью и этапами госпитализации.....	86
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современном мире внебольничная пневмония (ВП) остается одной из основных причин смерти, несмотря на стремительное развитие медицины с непрерывным усовершенствованием методов диагностики и лечения заболевания.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. инфекционно-воспалительные заболевания нижних дыхательных путей унесли жизни более 2,6 миллиона человек и стали лидером среди всей инфекционной патологии [1].

В Российской Федерации уровень заболеваемости ВП занимает весомую долю в структуре экстренных патологий — около 492,2 случая на 100 тыс. населения [2], а количество летальных исходов заболевания достигает 74 860 в год [3].

Очевидно, что раннее выявление пациентов с тяжелым течением болезни и высоким риском смерти позволяет своевременно выделять их в группы особого наблюдения с соответствующим объемом терапии [4, 5]. Не менее важным является определение больных с легким течением болезни и низким риском неблагоприятного исхода, поскольку это предотвращает необоснованные госпитализации и позволяет рационально перераспределять ресурсы системы здравоохранения [6, 7, 8, 9].

Поиску факторов риска неблагоприятного исхода ВП посвящено большое количество работ. Ученые оценивали различные параметры: демографические, социальные, лабораторные, рентгенологические, бактериологические и медикаментозные, объединяли их в прогностические шкалы, некоторые из которых получили широкое применение [10, 11]. Но на сегодняшний день ни одна из существующих прогностических систем не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью [12, 13, 14], и во всем мире продолжается поиск наиболее точных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода ВП.

Таким образом, стало актуальным проведение исследования по выявлению факторов риска летального исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов на территории Томска. Выполненная работа дала возможность определить наиболее значимые маркеры внутрибольничной смерти у пациентов с ВП в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации. Полученные результаты позволили разработать меры по своевременному выявлению данной категории больных и оказанию им медицинской помощи в соответствующем объеме.

Степень разработанности проблемы

Существующие исследования, посвященные теме предикторов неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии, различаются по целям, методам и объему выборки. Несмотря на множество работ, посвященных факторам риска смерти при ВП, универсальных моделей прогноза до сих пор не создано, а разработанные шкалы валидировались в странах с различным климатом и разной доступностью медицинской помощи, что подчеркивает актуальность данного исследования.

Цель исследования — установить факторы риска летального исхода внебольничной пневмонии в период госпитализации у взрослых пациентов на территории г. Томска в условиях реальной клинической практики для оптимизации оказания медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Представить характеристику популяции взрослых пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией на территории г. Томска.
2. Выявить факторы риска, связанные с летальным исходом внебольничной пневмонии на территории г. Томска.
3. Сопоставить тактику ведения пациентов на догоспитальном этапе с последующей эффективностью лечения в условиях стационара и исходами заболевания.

4. Провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности шкал CURB-65 и CRB-65 в прогнозировании госпитальной летальности при внебольничной пневмонии на территории г. Томска с последующей их модификацией.

5. Оценить диагностическую значимость бактериологического исследования мокроты в условиях клинической практики.

6. Разработать подход к усовершенствованию оказания помощи пациентам с внебольничной пневмонией.

Научная новизна исследования

Впервые в России проведено сплошное ретроспективное исследование, включающее данные всех пациентов с ВП, госпитализированных в течение года в одном городе с населением более 572 тысяч человек [15]. Исследование объединило социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные и фармакотерапевтические данные всех пациентов с ВП. Исследование не имеет аналогов в Российской Федерации, его результаты позволили выполнить развернутый анализ предикторов смертельного исхода при ВП, разработать комплекс научно обоснованных мероприятий по раннему выявлению пациентов с риском смерти, что потенциально может способствовать снижению летальности от ВП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данная диссертационная работа дала возможность впервые в масштабе города оценить социально-демографические, клинические, инструментально-лабораторные и медикаментозные факторы летального исхода ВП.

Для исследуемой популяции выполнена оценка общепринятых моделей CURB-65 и CRB-65 в прогнозировании внутрибольничной летальности. Далее проведена модификация этих шкал с изменением пороговых значений для повышения их точности. В результате впервые разработана прогностическая модель для выявления больных с высоким риском летального исхода в период госпитализации, превосходящая шкалы CURB-65 и CRB-65. Полученные

результаты представляют несомненный интерес и могут быть применены при планировании других исследований. Представленные результаты также имеют существенное практическое значение и могут использоваться в разработке рекомендаций по оценке прогноза течения болезни и определению тактики лечения больных с ВП (амбулаторно либо в стационаре), с особым вниманием на пациентов с частотой дыхания > 21 в минуту вместо принятых в шкалах CURB-65 и CRB-65 ≥ 30 и гипотонией ≤ 105 мм рт. ст. вместо < 90 мм рт. ст. для систолического АД и ≤ 65 мм рт. ст. вместо ≤ 60 мм рт. ст. для диастолического АД.

Кроме того, установлено, что пациенты имеющие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)), хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит), хроническая болезнь почек 3–5 стадии, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция), перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения, в особенности при сочетании трех и более заболеваний, относятся к группе риска летального исхода и требуют особого внимания.

Помимо этого, выявлено, что раннее амбулаторное назначение антибактериальных препаратов снижает вероятность неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии.

Полученные данные могут быть востребованы при планировании других исследований, направленных на оптимизацию ведения пациентов и снижение рисков летального исхода при внебольничной пневмонии.

Анализ частоты выявления возбудителей внебольничной пневмонии в образцах мокроты дал возможность оценить диагностическую значимость бактериологического метода в реальной клинической практике. Результаты исследования продемонстрировали, что этиологически значимые возбудители ВП выявляются при бактериологическом исследовании мокроты только в 7,4 % случаев. Полученные результаты указывают на необходимость строгого соблюдения правил сбора спонтанно отделяемой мокроты, ее сортировки и

хранения, а также последующей додиагностической подготовки для повышения вероятности идентификации возбудителя в каждом конкретном образце и снижения финансовых издержек на неинформативные исследования.

Методология и методы исследования

Исследование спланировано на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), является сплошным ретроспективным. Анализу подвергнуты истории болезни 1 412 пациентов с ВП, завершивших лечение в стационарах г. Томска в течение одного календарного года. В индивидуальную регистрационную карту вошли разделы, включающие подробную информацию о жалобах, анамнестических, социально-демографических, объективных, клинико-лабораторных, инструментальных данных, а также информация о фармакотерапии на амбулаторном этапе и исходах заболевания. С целью статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США) и MedCalc, Version 18.9.1.

Положения, выносимые на защиту

1. На основании данных, полученных в условиях реальной клинической практики, предложен новый методологический подход для улучшения прогностической значимости шкал CURB-65 и CRB-65. Показано превосходство модифицированных моделей CURB-65 и CRB-65 (CURB-72 и CRB-72) над классическими шкалами в прогнозировании госпитальной летальности при ВП. При этом шкала CURB-72 обладает максимальной чувствительностью и специфичностью.

2. Предложены практические рекомендации по оказанию помощи больным с ВП. Пациенты имеющие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит), хроническая болезнь почек 3–5 стадии, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера,

деменция), перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения, в особенности при сочетании трех и более заболеваний, относятся к группе риска летального исхода и требуют особого внимания. На госпитальном этапе рекомендован строгий контроль за соблюдением правил забора, транспортировки и сортировки образцов мокроты с целью улучшения их пригодности для бактериологического исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования основаны на достаточном объеме данных, обработанных с использованием современных методов доказательной медицины. Их достоверность подтверждается применением актуальных и высокоинформативных методик.

Выводы и результаты работы представлены на международных научных конференциях, в том числе на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (2020 г.) и Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2022 и 2023 гг.) в рамках конкурса молодых ученых.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику обучения студентов, ординаторов и врачей на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), а также используются в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2», ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича» для стратификации пациентов с ВП по риску неблагоприятного исхода.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ в изданиях, индексируемых в Scopus. Из них 4 статьи размещены в журналах, рекомендуемых перечнем рецензируемых научных изданий ВАК для публикации

результатов научных исследований кандидатских диссертаций по специальности 3.1.29. Пульмонология; одна статья – в зарубежном журнале. Также результаты научной работы представлены в виде опубликованных тезисов двух научно-практических конференций (национального и международного уровней).

Личный вклад автора

Автор осуществил полный цикл исследования, включая формулировку проблемы, выбор темы, разработку материалов, методов исследования, принял личное участие в статистической обработке полученных данных, выполнил их анализ и интерпретацию.

Объем и структура диссертации

Данная работа состоит из 131 страниц печатного текста и структурирована следующим образом: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, четыре главы, посвященные результатам исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 7 рисунками. Список литературы включает 173 источника, из которых 24 — отечественных и 149 — иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Внебольничная пневмония как ведущая причина смерти среди инфекционной патологии

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [5, 16, 17, 18]. Внебольничной считают пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые 48 часов с момента госпитализации [17, 18].

Смертность от ВП является серьезной проблемой для систем здравоохранения всего мира [3, 19, 20]. Несмотря на детальную изученность вопросов этиологии, патогенеза и современные методы лечения, инфекции нижних дыхательных путей (за исключением новой коронавирусной инфекции) заняли пятое место в 2021 г. среди всех причин смерти, по данным Всемирной организации здравоохранения [1].

Заболеваемость ВП может достигать 14 случаев на 1000 взрослого населения, и до 50 % заболевших требуется госпитализировать в стационар [21], при этом в мире отмечается рост числа госпитализаций, что создает значительную нагрузку на ресурсы здравоохранения [22]. Согласно данным исследования глобального бремени болезней, в 2021 году в мире зафиксировано более 344 миллионов эпизодов инфекций нижних дыхательных путей, что соответствует 65,9 миллиона госпитализаций и 2,18 миллиона смертей [23]. На территории Европейского союза ВП стала причиной почти 93 тысяч летальных исходов в 2017 г., что составляет 2 % среди всех причин смерти [24]. В Соединенных Штатах Америки именно это заболевание уносит 79 % жизней среди всей инфекционной патологии [25]. В Российской Федерации ВП занимает весомую долю среди экстренных заболеваний [26]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере

защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2018 г. заболеваемость составила 492,2 случая на 100 тыс. населения, а смертность 4,25 на 100 тыс. населения [2]. Количество летальных исходов в 2021 г., по данным Росстата, составило 74 860 случаев [3].

Летальность при ВП в амбулаторных и стационарных условиях составляет около 5 % и 15 % соответственно [10]. Особое значение приобретает тяжелая ВП, поскольку она связана со значительной смертностью. При самых современных методах лечения доля смертей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигает 21 % и даже 36 % [10, 27, 28], а шестимесячная летальность для этой группы больных достигает 73,3 % [29]. Очевидно, что риск неблагоприятного исхода сохраняется и у пациентов, перенесших нетяжелую пневмонию, и ассоциирован с развитием отсроченных осложнений уже после выписки из больницы [30, 31]. Большую роль в этом играют сердечно-сосудистые события, которые тесно связаны с неблагоприятными исходами как во время госпитализации, так и в последующие 10 лет после перенесенной ВП, с периодом наибольшего риска в первые 30 дней от начала заболевания [32].

В совокупности ВП накладывает значительное бремя на ресурсы здравоохранения. Так, в Соединенных Штатах Америки только прямые затраты на лечение ВП в условиях стационара составляют порядка 6,4 миллиарда долларов в год [33]. В Англии средняя стоимость лечения одного случая ВП в стационаре составляет 3 904 фунта стерлингов с увеличением расходов до 4 458 фунтов стерлингов для больных с сахарным диабетом и до 5 215 фунтов стерлингов для пациентов с патологией сердца [7]. В Канаде средняя стоимость госпитализации находится в диапазоне от 6 940 до 7 894 канадских долларов для больных без сопутствующей патологии и достигает 20 876 канадских долларов для пациентов с коморбидными заболеваниями [8]. В России затраты на восьмидневный курс лечения цефтриаксоном с минимальным перечнем исследований (рентгенологическое исследование легких и общий анализ крови) превышает 19 тысяч рублей [6].

Большой научный и практический интерес представляет поиск наиболее чувствительных маркеров неблагоприятного исхода при ВП, которые позволили бы точно стратифицировать больных по степени риска и своевременно принимать тактические решения при оказании медицинской помощи.

1.2 Влияние этиологии внебольничной пневмонии на ее исходы

В современном мире большое значение приобретает неуклонный рост резистентности к антимикробным препаратам [34, 35]. Вопрос о значимости резистентной флоры при ВП остается открытым, и современные данные позволяют говорить о различной распространенности резистентных к антибактериальным препаратам возбудителей ВП в разных регионах мира [36, 37].

В этиологической структуре ВП основным возбудителем в странах Западного полушария, Австралии, Европы и Индии остается *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [9, 38, 39, 40, 41, 42]. Вместе с тем в Китае, по данным современных исследований, этиологическая структура различается. Так, в многоцентровом проспективном исследовании, реализованном в 2023 г. под руководством L. Zhang с участием 10 больниц, расположенных в разных регионах Китая, лидирующую позицию среди возбудителей ВП заняли *M. pneumoniae* (11,05 %), *H. influenzae* (10,67 %), *K. pneumoniae* (10,43 %), вирус гриппа А (9,49 %) и риновирус человека (9,02 %); в свою очередь *Streptococcus pneumoniae* выделен только в 7,43 % случаев, *Staphylococcus aureus* в 4,50 % [43]. В другом китайском исследовании Y. N. Liu и соавт. в том же 2023 г. (n = 5 178) самым часто выявляемым возбудителем все же оказался *S. pneumoniae* — 388 (7,49 %) случаев. Но далее микробный пейзаж отличался большой долей грамотрицательных бактерий. Второе место заняла *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) — 360 (6,95 %), далее следовали *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) — 301 (5,81 %), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) — 248 (4,79 %), *Haemophilus influenzae* — 174 (3,36 %) и *Staphylococcus aureus* — 169 (3,26 %) [44]. Разнородность данных может быть связана с разными причинами, в том числе с изменением структуры

возбудителей в целом, но нельзя исключать влияние сезона и длительности наблюдения в исследовании, поскольку пневмококк лидирует преимущественно в зимний период [45].

На территории Российской Федерации *S. pneumoniae* остается основным бактериальным возбудителем инфекций дыхательных путей [46]. Кроме того, по данным российских ученых, пневмококк является ключевым этиологическим агентом тяжелой ВП как при моно-, так и при коинфекции с частотой выявления 43,7 % [47], сохраняя при этом высокий уровень чувствительности к основным антимикробным препаратам: 83,3 % к бензилпенициллину и 94,4 % к цефтриаксону [37].

Наиболее высокая смертность при ВП ассоциирована с грамотрицательными микроорганизмами и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [10]. Ученые во главе с С. Cilloniz (2021) выявили, что пациенты с тяжелой пневмонией, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*, имели более высокую тридцатидневную летальность, чем пациенты с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae* (21 % против 7 % ($p = 0,002$)) [48]. При этом пневмококковая ВП, наоборот, ассоциирована с более благоприятным исходом. Так, в исследовании S. Aston и соавт. (2019), проведенном в Республике Малави, *S. pneumoniae* стал основным этиологическим агентом, выявляемым в крови, и его выделение коррелировало с более низкой тридцатидневной летальностью по сравнению с другими возбудителями [49].

При этом в случае коинфекции *S. pneumoniae* с другими возбудителями ВП прогноз ухудшается. Так, в ретроспективном анализе С. Cillóniz и соавт. (2025) среди 1 703 пациентов с подтвержденной этиологией один патоген выявлен у 86 %, коинфекция у 14 %. В первой группе наиболее часто встречались *S. pneumoniae* (47 %), за ним следовали респираторные вирусы, куда вошли грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и другие (22 %), и *L. pneumophila* (6 %). В полимикробной инфекции лидировали *S. pneumoniae* + респираторный вирус (32 %), *S. pneumoniae* + *H. influenzae* (7 %) и *S. pneumoniae* + *S. aureus* (7 %). Летальность преобладала в группе коинфекции как

в период госпитализации (12 % против 7 % ($p = 0,012$)), так и в течение месяца (11 % против 6 % ($p = 0,008$) и года (16 % против 8 % ($p = 0,001$)) после выписки [50].

Стоит отметить исследование Y. Akiyama (2021), оценившее выживаемость после перенесенной ВП в долгосрочной перспективе. В исследование включили 1 930 госпитализированных в Японии пациентов с последующим медианным периодом наблюдения 442,5 (диапазон 1–5 514) дня. Показатели выживаемости в течение одного и пяти лет составили 93,8 % и 74,0 %. Интересно, что независимыми факторами неблагоприятного исхода ученые назвали *S. pneumoniae* (ОШ 1,35, ДИ 95 % 1,03–3,07) и *P. aeruginosa* (ОШ 1,68, ДИ 95 % 1,07–2,64), тогда как обнаружение вируса гриппа имело тенденцию к хорошему прогнозу (ОШ 0,60, ДИ 95 % 0,36–1,02 ($p = 0,058$)) [51].

В Японии ученые под руководством F. Teng (2018) изучали влияние сочетанной инфекции ВП и гриппа на исход заболевания ($n = 41$). Авторы установили, что преобладающим бактериальным штаммом являлся *S. aureus*, присутствие которого значимо влияло на смертность в данной популяции (ОШ 6,26, ДИ 95 % 2,679–14,662 ($p < 0,001$)) [52]. В свою очередь, в Испании A. López-de-Andrés и соавт. (2017) в крупномасштабном анализе баз данных ($n = 901\ 136$) выявил, что золотистый стафилококк как возбудитель пневмонии ассоциировался с высокой смертностью среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,22, ДИ 95 % 1,04–1,42) и без него (ОШ 1,26, ДИ 95 % 1,16–1,37) [53]. Вместе с тем есть работы, ставящие под сомнение негативное влияния стафилококка на исход ВП. Так, ученые во главе с A. Goto (2022) сравнили две группы пожилых пациентов: с подтвержденным метициллинрезистентным *S. aureus* ($n = 20$) и с отрицательным тестом ($n = 91$). В результате они не выявили существенной разницы между группами во внутрибольничной летальности — 2 (10 %) против 8 (9 %) (ОШ 1,15, ДИ 95 % 0,23–5,89 ($p = 0,864$)) [54]. Данная работа представляет интерес, но стоит отметить небольшую выборку в исследовании.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что само по себе обнаружение *S. pneumoniae*, вероятно, не является фактором риска неблагоприятного исхода ВП в период госпитализации, в отличие от пневмонии, ассоциированной со *Staphylococcus aureus*. В то же время в мире все чаще выявляется мультирезистентный *S. pneumoniae* [49], однако его связь с вероятностью смерти требует уточнения, как и этиологическая структура возбудителей в отдельных регионах мира.

1.3 Практическая значимость бактериологического исследования мокроты

Идентификация возбудителя ВП имеет решающее значение для обеспечения целенаправленной терапии, предотвращения чрезмерного использования антибиотиков и предупреждения осложнений, связанных с их применением [55]. Микробиологическое исследование мокроты является наиболее доступным и экономически выгодным методом выявления бактериологического агента с оценкой его устойчивости к антибиотикам, включенным в клинические рекомендации по диагностике и лечению ВП [17]. Однако в современной литературе все чаще появляются данные о низкой практической значимости этого исследования. Так, согласно метаанализу Н. Ogawa и соавт. (2019), включившему результаты 24 исследований, возбудитель ВП обнаружен в образцах мокроты только в 36 % случаев [56]. В исследовании под руководством М. Carugati (2018) среди 3 702 пациентов, госпитализированных с ВП в 54 странах в течение 2015 г., бактериологическое исследование мокроты проведено в 2 287 случаях (61,8 %), из которых возбудитель идентифицирован только в 17,7 % [57]. Аналогичные данные получены в Америке в гораздо более раннем исследовании, выполненном в 2004 г. Е. García-Vázquez и соавт. (n = 1 699). Авторы установили, что в 46 % случаев полученный материал представлял собой ротоглоточную микрофлору, и только в 14,4 % случаев удалось определить доминирующего этиологически значимого возбудителя [58]. В ретроспективном исследовании М. I. Costa и соавт. (2022)

также показана низкая значимость бактериологического исследования как мокроты, так и крови с частотой положительных тестов только в 16,4 % и 7,4 % случаев соответственно. Однако диагностическая эффективность возрастала ($p < 0,0001$) до 21,6 % при совместном заборе крови и мокроты и до 31,5 %, когда к бактериологическим методам добавлялись тесты на антигены *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* в моче [38]. В работе J. V. Barreto и соавт. (2023) среди 660 включенных больных этиология была документирована в 33 % случаев, а смена антибиотика проведена у 148 пациентов, из них у 51 (34 %) по результатам микробиологических исследований. Стоит отметить, что ученые не установили влияния идентификации возбудителя на госпитальную летальность (35,5 % против 31,2 % ($p = 0,352$)), в том числе в группе, где антибиотик был изменен по данным бактериограммы (27,0 % против 36,9 % ($p = 0,272$)) [59].

По данным многоцентрового проспективного российского исследования во главе с С. А. Рачиной (2024), при идентификации возбудителей с помощью культуральных методов для пациентов ($n = 152$), получивших не более одной дозы антибактериального препарата, потенциально активного в отношении возбудителей пневмонии, этиологический агент удавалось получить только в 19 % случаев. При этом его верификацию проводили в отделяемом респираторного тракта (мокрота, трахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж) или крови [60].

Результаты многих работ демонстрируют невысокую выявляемость возбудителей ВП в мокроте бактериологическим методом, и это, вероятно, связано прежде всего со сложностью качественного сбора мокроты, недостаточного соблюдения всех правил транспортировки, сроков доставки и температурного режима хранения образцов.

1.4 Социально-демографические факторы, влияющие на исходы внебольничной пневмонии

Возраст

Демографическая картина современного мира характеризуется старением населения. Так, согласно данным Организации Объединенных Наций, в 2017 году население Земли достигло 7,6 млрд. человек, среди них 962 миллиона (13 %) в возрасте 60 лет и старше [61]. Причем эта группа увеличивается большими темпами и, согласно прогнозам, к 2050 г. доля населения в возрасте старше 65 лет достигнет 16 % [62].

Заболеваемость ВП неуклонно возрастает от 362 на 100 тыс. населения в возрасте 18–65 лет до 4 288 на 100 тыс. среди населения 80 лет и старше [63].

В многочисленных исследованиях установлено, что пожилой возраст связан с риском смерти от ВП [64, 65] и вероятностью повторной госпитализации в течение 6 месяцев [65]. При этом у пациентов старше 65 лет ВП протекает более стерто, они реже жалуются на кашель, лихорадку и боль в груди [66], что может отсрочить установление верного диагноза.

В популярных прогностических шкалах CURB-65/CRB-65 [11] пороговое значение возраста 65 лет и старше принято расценивать в качестве предиктора неблагоприятного исхода. Многочисленными исследованиями установлено, что за чертой 65 лет происходит неуклонный рост смертей при увеличении возраста. Так, по данным С. К. Зырянова и соавт. (2020), при распределении умерших больных с ВП по возрастам в группе 65–74 лет летальность составила 27,1 %, среди пациентов 75–84 лет — 31,5 %, в группе 85–94 лет — 45,7 % [67]. В работе под руководством В. И. Сахарова (2020), посвященной поиску предикторов тяжести течения ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в группе больных старше 70 лет риск летального исхода увеличивался в 1,2 раза по сравнению с более молодыми пациентами [68]. В ретроспективном исследовании Е. Pessoa и соавт. (2020) среди 548 699 больных ВП всех возрастов, госпитализированных в Португалии, уровень больничной летальности составил 18,5 %, при этом увеличение возраста прогрессивно повышало вероятности смерти, достигая максимума в возрастной группе ≥ 85 лет (скорректированное ОШ 124,3, ДИ 95 % 97,8–157,8) [69].

Закономерно встает вопрос о том, какое пороговое значение максимально точно будет прогнозировать смертельный исход. В исследовании С. М. Luna и

соавт. (2016) 6 205 больных с ВП разделены на три возрастные группы (менее 65, 65–79 и ≥ 80 лет). Частота смертельных исходов в изучаемых когортах составила 4,6 %, 7,5 % и 14,2 % соответственно. Кроме того, ученые установили, что до 80 лет сам по себе возраст не являлся фактором риска неблагоприятного исхода. Доля смертей в группе лиц моложе 65 лет с одной сопутствующей нозологией либо вообще без нее составила 4,2 %, что не отличалось от летальности среди пациентов в возрасте 65–79 лет, также имевших не более одного сопутствующего заболевания, — 4,9 % ($p > 0,05$). При этом у пациентов в возрасте 80 лет и старше, имевших не более одной сопутствующей патологии, летальность составила 12,4 %, что оказалось достоверно выше, чем в группе пациентов 65–79 лет ($p < 0,001$) [70]. В свою очередь, D. C. Quintero-González и соавт. (2020) в ретроспективном когортном исследовании, включившем данные 114 пациентов в возрасте ≥ 60 лет в Колумбии, госпитализированных в ОРИТ, в результате многофакторного анализа выделили еще более высокий возрастной порог как независимый фактор смерти в течение 30 дней — ≥ 90 лет (ОШ 1,62, ДИ 95 % 1,05–2,68) наряду с многодолевым поражением (ОШ 1,92, ДИ 95 % 1,12–3,32), уровнем азота мочевины $\geq 22,5$ мг/дл (ОШ 3,93, ДИ 95 % 1,67–9,25) [71].

Таким образом, с клинической точки зрения следует помнить о прогрессивном увеличении риска смерти у пациентов пожилого и старческого возраста. При этом пороговыми отметками являются 65, 80 и 85 лет, достижение каждой из которых значимо увеличивает риск смерти от ВП по сравнению с более молодым возрастом.

Дефицит питания

В структуре смертности в странах с низким уровнем дохода инфекции нижних дыхательных путей занимают первое место среди всех причин, в то время как в развитых странах данная патология занимает лишь шестую позицию [1].

Также рядом авторов всерьез изучается влияние питания на исход ВП. По данным обзора D. Viasus и соавт. (2022), недостаточное питание связано с увеличением длительности пребывания в больнице, необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертью. Помимо этого,

ученые пришли к выводу, что повышенный индекс массы тела, напротив, связан с более высокой выживаемостью пациентов с пневмонией [72]. Нацеленное на данную проблему исследование проведено под руководством Н. J. Yeo и соавт. (2019) с участием пациентов с ВП из Южной Кореи, которые были разделены на две группы: больные старше 65 лет ($n = 131$) и до 65 лет включительно ($n = 67$). Общая распространенность недостаточности питания составляла 34,9 % среди всей популяции, при этом больше половины (53,4 %) относились к первой группе ($p < 0,001$). Структура заболеваемости в двух группах представляла следующую картину: квашиоркор (9,2 % против 0 %, $p = 0,011$), белково-энергетическая недостаточность (16,8 % против 1,5 %, $p = 0,001$), недостаточность питания легкой степени (22,1 % против 10,4 %, $p = 0,044$), хроническое недоедание (24,4 % против 3,0 %, $p < 0,001$). В результате наблюдения двухлетняя выживаемость была достоверно ниже среди пожилых людей (67,2 % против 85,1 %, $p = 0,007$). Многофакторный анализ показал, что недостаточность питания является независимым предиктором двухлетней смертности у пожилых пациентов, перенесших ВП (ОШ 2,52, ДИ 95 % 1,39–4,60 ($p = 0,001$)) [73]. Аналогичные данные были получены бразильскими учеными под руководством R. Espinoza (2019), изучавшими влияние различных факторов на выживаемость пациентов в ОРИТ ($n = 802$) после перенесенной пневмонии. Недостаточность питания была зафиксирована в 10,6 % случаев, при этом для 66,5 % из них госпитализация закончилась летальным исходом ($p < 0,001$) [74]. В проспективном когортном исследовании R. Y. Kim и соавт. (2021) внутрибольничная смертность у пациентов с ВП ($n = 7\,449$) была максимальной в группе с дефицитом массы тела (индекс массы тела (ИМТ) $< 18,5$ кг/м²) и составила 46 (8,4 %) случаев, тогда как у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²) данный показатель составил 29 (4,1 %). Летальность в этих группах составила 260 (49 %) и 135 (19 %) соответственно. Показатель ИМТ $\leq 22,93$ стал фактором риска тридцатидневной летальности [75].

Таким образом, недостаточное питание является также немаловажным фактором, ассоциированным с неблагоприятным течением ВП. Особое значение

недостаточность питания с развитием гипопротеинемии в отношении повышения риска неблагоприятных исходов ВП приобретает в группе пациентов пожилого и старческого возраста.

1.5 Сопутствующая патология как фактор риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии

Ряд авторов определяет бремя декомпенсированных хронических заболеваний в числе ведущих факторов риска развития неблагоприятного исхода ВП [70]. Так, по данным Л. Б. Постниковой и соавт. (2020), отличительной особенностью большинства больных, умерших от ВП, стало наличие одного и более сопутствующих заболеваний (91,5 %) [76].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Результаты крупных исследований говорят о том, что у нынешних курильщиков риск смерти от любой инфекции, в том числе и ВП, в 3,7 раза выше по сравнению с некурящими [77, 78]. Имеются работы, демонстрирующие увеличение риска пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по сравнению с населением в целом [79, 80]. Вместе с тем вопрос влияния ХОБЛ на риск смерти при ВП является предметом дискуссий. Так, в метаанализе Y. Yu и соавт. (2021), объединившем данные 18 исследований, развитие у пациентов с ХОБЛ внебольничной пневмонии было связано с более высокой смертностью (ОШ 1,85, ДИ 95 % 1,50–2,30 ($p < 0,00001$)), большей потребностью в искусственной вентиляции легких (ОШ 1,48, ДИ 95 % 1,32–1,67 ($p < 0,00001$)) и большим количеством госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,58, ДИ 95 % 1,24–2,03 ($p = 0,0002$)) [81]. В свою очередь, в российском исследовании Л. Б. Постниковой и соавт. (2020) в группе пациентов, умерших от ВП, в отличие от выживших больных, наряду с сердечно-сосудистой патологией выявлено преобладание ХОБЛ [76]. Более того, по данным метаанализа, выполненного под руководством Н. Ма (2020), обнаружена связь между наличием ХОБЛ и повышенной тридцатидневной смертностью у пациентов

с ВП (ОШ 1,84, ДИ 95 % 1,06–2,62). Вместе с тем есть ряд работ, в которых такое влияние опровергается [79]. Так, в ретроспективном исследовании под руководством R. X. Dai (2018) среди 520 пациентов с ВП 44,2 % страдали ХОБЛ. Ученые пришли к выводу, что летальность в обеих когортах оказалась схожей и составила 8,3 % у госпитализированных больных с ХОБЛ и 6,6 % у пациентов без данного заболевания ($p = 0,457$). Шестидесятидневная летальность в указанных группах составила 12,6 % и 9 % соответственно ($p = 0,180$) [82]. Полученные результаты подтверждаются в другом ретроспективном исследовании, проведенном на территории Дании В. Bonnesen и соавт. (2019). Среди 1 309 больных с ВП 243 страдали ХОБЛ. В результате многофакторного анализа с поправкой на отдельные показатели (3 и более балла по шкале CURB-65, сопутствующие заболевания и возраст) оказалось, что ХОБЛ не была связана с тридцатидневной смертностью (ОШ 0,94, ДИ 95 % 0,59–1,50) [83]. Отсутствие влияния ХОБЛ на исходы ВП также показано в исследовании А. J. Idigo и соавт. (2024) [84].

Таким образом, современные исследования демонстрируют противоречивые данные о влиянии факта наличия ХОБЛ на смерть от ВП. Однако в опубликованных работах отсутствуют сравнительные данные по подгруппам больных ХОБЛ особого интереса (например, пациенты с частыми (≥ 2 в год) обострениями, пациенты с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ). В любом случае следует учитывать значение данного заболевания в совокупном влиянии факторов риска смерти от ВП.

Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время имеются данные о том, что ВП предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых катастроф (особенно в группе пациентов с хронической патологией сердца и сосудов) и может рассматриваться как новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [85]. По данным исследователей, больше половины пациентов, госпитализирующихся с ВП, имеют сердечно-сосудистые заболевания [65], причем среди пожилых (60–74 лет) ишемическая болезнь сердца встречается в 50,8 % случаев, а среди больных старше 74 лет — в

86 % [86]. Стоит отметить, что сегодня большое внимание уделяют острым сердечно-сосудистым состояниям, развивающимся во время госпитализации по поводу ВП. Так, по данным крупного метаанализа А. Tralhão и соавт. (2020), включившего данные 92 188 пациентов с ВП, частота острых сердечно-сосудистых событий составила 13,9 %. При этом наиболее частыми осложнениями оказались: сердечная недостаточность (впервые возникшая или декомпенсация уже имеющейся) — 9,2 %, нарушения сердечного ритма (новые или усугубление ранее диагностированных) — 7,2 %, острый коронарный синдром — у 4,5 % больных [32].

В многоцентровом исследовании под руководством F. Violi (2017) ($n = 1182$) показано, что сердечно-сосудистые осложнения развились у трети больных ВП. При этом доля смертей в течение 30 дней в данной группе составила 17,6 %, тогда как в когорте больных ВП без сердечно-сосудистых осложнений летальность составила только 4,5 %, что оказалось в 3,9 раза ниже ($p < 0,001$) [87].

В исследовании исходов у пациентов в условиях отделения реанимации, выполненном F. Pieralli и соавт. в 2021 г. ($n = 1\ 266$), выявлено, что среди больных ВП у 23,8 % наблюдалось развитие как минимум одного сердечно-сосудистого события. Из них у 196 пациентов (15,5 %) впервые была диагностирована декомпенсированная сердечная недостаточность, у 111 пациентов (8,7 %) — фибрилляция или трепетание предсердий, у 34 (2,7 %) — острый коронарный синдром, у 11 (0,8 %) — ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака. При этом у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями показатель внутрибольничной летальности оказался значимо выше, чем в группе больных без патологии сердца, и составил 12,2 % и 4,7 % соответственно ($p < 0,0001$) [88].

Таким образом, очевидным является риск развития острых сердечно-сосудистых состояний при ВП. Полученные данные свидетельствуют о важности профилактических мероприятий данных состояний, особенно в группе лиц пожилого возраста.

Сахарный диабет

Роль сахарного диабета (СД) в исходе ВП также представляет большой интерес, и в настоящее время легкие рассматриваются как орган-мишень диабетической микроангиопатии [89]. Кроме этого, уровень гликемии при поступлении в больницу $> 11,1$ ммоль/л связан внутрибольничной смертностью как у пациентов с диабетом (ОШ 18,5, ДИ 95 % 4,2–80,9), так и без него (ОШ 14,4, ДИ 95 % 2,12–98,4) [90].

В российское проспективное исследование под руководством Р. Э. Байсултановой (2023) включены 120 пациентов с ВП, из них 54 имели СД. Ученые установили, что эффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с СД была ниже, чем у больных без СД (46,3 % и 74,2 % соответственно ($p = 0,002$)). Кроме того, частота острых осложнений ВП у пациентов с СД была выше, чем у больных без СД (29,6 % и 9,1 % соответственно ($p = 0,004$)), а летальность в указанных группах составила 3,7 % и 3,0 % в период госпитализации и 18,5 % и 3,0 % в течение года ($p = 0,006$) соответственно [91]. В свою очередь, в ретроспективное исследование китайских ученых D. Huang и соавт. (2021) включены пациенты с тяжелой ВП, 1 262 из которых имели СД 2 типа, а 2 524 не имели диагноза СД. Летальность в первой группе преобладала как в течение двух недель (15 % против 10,8 % ($p < 0,001$)), так и в течение 30 дней (25,7 % против 22,7 % ($p = 0,046$)) [92].

Ученые во главе с V. Glöckner (2022) выполнили поиск факторов риска смерти при ВП уже после завершения острой фазы болезни. Среди 7 882 включенных пациентов 126 (1,6 %) умерли в течение 30 дней после выписки из больницы. В результате многофакторного анализа СД выделен в независимый фактор риска летального исхода [93].

На сегодняшний день роль сахарного диабета как фактора риска смерти при ВП не вызывает сомнений, но научный интерес представляет его значимость в отдельных регионах мира и разных группах больных ВП.

1.6 Особенности подходов к лечению внебольничной пневмонии и их влияние на исходы заболевания

Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе

По данным исследований, до 35 % пациентов, госпитализирующихся с диагнозом ВП, принимают антибактериальные препараты (АБП) до поступления в стационар [94], в том числе назначенные самостоятельно [95].

Вопрос о том, влияет ли предшествующая антибактериальная терапия на амбулаторном этапе на дальнейшие исходы ВП во время госпитализации, является крайне актуальным, но исследования на эту тему немногочисленны, а их результаты противоречивы. Так, по данным Е. М. Van de Garde и соавт. (2006), предварительная антибактериальная терапия не влияла на исход ВП у госпитализированных пациентов в общей популяции, но увеличивала летальность у больных с хронической сердечной недостаточностью [96]. В ретроспективном исследовании В. Chakrabarti и соавт. (2018) среди всех пациентов, госпитализированных с ВП ($n = 6\,348$), 17 % получали антибиотики за 24 часа и более до госпитализации. Внутрибольничная летальность составила 18,6 % в группе больных, получавших лечение, и 13,2 % среди пациентов, не применявших антимикробные препараты ($p < 0,001$). В результате амбулаторный прием антибиотиков выделен как независимый фактор риска внутрибольничной смерти при ВП (ОШ 1,43, ДИ 95 % 1,19–1,71) [97].

Вместе с тем имеются работы, доказывающие положительный эффект от приема антибиотиков на догоспитальном этапе. Так, в проспективном исследовании под руководством R. Amaro, выполненном в 2017 г., среди 3 364 больных 18 % получали антибиотики в течение суток и более до госпитализации. Ученые установили, что прием АБП до госпитализации независимо ассоциировался с более низкой частотой септического шока (ОШ 0,54, ДИ 95 % 0,31–0,95 ($p = 0,03$)) и меньшей потребностью в инвазивной искусственной вентиляции легких (ОШ 0,38, ДИ 95 % 0,16–0,91 ($p = 0,03$)) [98]. Из приведенных данных следует, что информация о влиянии догоспитального лечения

антибиотиками на дальнейшие исходы ВП в условиях стационара остается ограниченной и изучение данной тематики в Российской Федерации представляет большой интерес.

Искусственная вентиляция легких

Дыхательная недостаточность является одним из характерных симптомов пневмонии и в наиболее тяжелых случаях требует искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вместе с тем данная интервенция неоднократно обсуждалась в группе вероятных факторов риска неблагоприятного исхода при ВП.

У пациентов с тяжелой ВП и гипоксемией и/или видимой работой дыхания на фоне стандартной оксигенотерапии рекомендовано применение высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) с целью уменьшения частоты интубации трахеи и увеличения выживаемости [5]. Современные исследования демонстрируют тенденцию к увеличению использования искусственной вентиляции легких в целом, однако использование инвазивной ИВЛ снижается, в то время как использование НИВЛ увеличивается [99]. Кроме того, по данным метаанализа I. Ruzsics и соавт. (2022), НИВЛ связана с более низкой летальностью (ОШ 0,39, ДИ 95 % 0,13–1,14) в сравнении с общей госпитальной летальностью от ВП [100].

Ученые под руководством F. Kolditz и соавт. (2016) провели анализ данных 1 145 923 пациентов, госпитализированных с ВП на территории Германии. Госпитальная летальность составила 13,1 %. Из этих смертей 38,6 % (58 087 случаев) произошли в течение первых трех дней госпитализации. При этом у пациентов с механической вентиляцией трехдневная летальность составила 8,6 %, в отличие от 1,9 % у больных без инвазивной респираторной поддержки ($p < 0,001$). В результате многофакторного анализа установлено, что потребность пациента в ИВЛ при поступлении связана с самым высоким риском трехдневной летальности [12]. К аналогичному выводу в 2018 г. пришли бразильские ученые во главе с L. F. Bahlis ($n = 304$), выявившие увеличение риска внутрибольничной смерти у пациентов с диагнозом ВП, потребовавших проведения инвазивной ИВЛ (ОШ 3,60, ДИ 95 % 1,85–7,47) [101]. В многоцентровом когортном исследовании В. Besen и

соавт. (2021) также выполнена сравнительная оценка инвазивной ИВЛ и НИВЛ в отношении госпитальной летальности при ВП у пациентов ≥ 80 лет. Среди 369 больных, госпитализированных в ОРИТ, 232 (63 %) пациентам проводилась НИВЛ, а 137 (37 %) выполнена интубация в качестве первоначальной стратегии вентиляции. Больничная летальность составила 114 (49 %) для НИВЛ и 90 (66 %) для интубированных пациентов. Больные группы НИВЛ, которым не потребовалась инвазивная ИВЛ, имели более низкие шансы смерти (ОШ 0,52, ДИ 95 % 0,28–0,97) в отличие от пациентов, которых интубировали в первые сутки поступления в ОРИТ (ОШ 3,22, ДИ 95 % 1,21–8,55). Однако стоит отметить, что пациенты второй группы изначально имели более тяжелое течение с медианой значения по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — Оценка последовательной органной недостаточности) [102] 8 баллов против 4 соответственно [103].

Исследование M. Ferrer и соавт., проведенное в 2018 г., включило 3 719 пациентов с ВП, из которых 664 имели тяжелое течение. В группе тяжелой пневмонии 23 % получили инвазивную ИВЛ. Летальность среди интубированных пациентов была выше по сравнению с неинтубированными (33 % и 18 % ($p < 0,001$)). Потребность в инвазивной ИВЛ была определена в качестве независимого фактора риска смерти в течение 30 дней (ОШ 3,54, ДИ 95 % 1,45–8,37 ($p = 0,006$)) [104].

Кроме того, есть исследования, которые демонстрируют положительное влияние НИВЛ на течение ВП, в частности способность предотвращать эндотрахеальную интубацию [105]. По данным метаанализа G. Klefthi и соавт. (2022), объединившего данные четырех клинических исследований ($n = 218$), НИВЛ значительно снижала частоту эндотрахеальных интубаций (ОШ 0,46, ДИ 95 % 0,26–0,79) и коэффициент смертности в ОРИТ (ОШ 0,3, ДИ 95 % 0,09–0,93), но не влияла на уровень смертности в стационаре в целом (ОШ 0,44, ДИ 95 % 0,05–3,67) [106].

По данным A. Watson и соавт. (2023), летальность у пациентов с тяжелой ВП ($n = 140$) в отделениях интенсивной терапии была выше при использовании

инвазивной ИВЛ, чем при НИВЛ (29 % против 13 % ($p = 0,038$)), с тенденцией к более высокой 28-дневной смертности при инвазивной ИВЛ (35 % против 22 % ($p = 0,11$)). При этом ученые отметили, что пациенты, которым потребовалась интубация, были старше (71 против 63 ($p = 0,023$)), имели более высокую распространенность острого почечного повреждения (76 % против 53 % ($p = 0,017$)) и септического шока при поступлении в отделение интенсивной терапии (32 % против 15 % ($p = 0,043$)) [107].

Стоит отметить исследование T. S. Valley и соавт., выполненное в Соединенных Штатах Америки в 2017 г. Работа представляет собой ретроспективный анализ, но включает большую выборку, объединившую данные 65 747 пациентов с ВП старше 64 лет, потребовавших проведения ИВЛ в течение первых двух суток госпитализации. Ученые определили, что 53 267 (81 %) пациентам сразу проводилась инвазивная ИВЛ, а 12 480 (19,0 %) сначала получили НИВЛ, но 2 485 (19,9 %) из них были интубированы впоследствии. В результате продемонстрирована более высокая тридцатидневная смертность у пациентов с НИВЛ по сравнению с пациентами, получившими инвазивную ИВЛ (57,6 % против 54,2 % ($p < 0,001$)) в целом. При этом среди пациентов, которые получали НИВЛ исключительно потому, что госпитализировались в стационары, где этот метод применялся чаще, разницы выявлено не было (54,3 % для НИВЛ против 55,0 % для инвазивной ИВЛ ($p = 0,92$)) [108]. Данное исследование привлекает внимание, поскольку демонстрирует равновесие между двумя видами ИВЛ и безусловно подчеркивает актуальность темы.

Таким образом, использование ИВЛ у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью является жизненно необходимым мероприятием, но вместе с тем эта процедура сопряжена с рядом возможных осложнений, приводящих к летальному исходу. В то же время нельзя сбрасывать со счетов факт, что пациенты, требующие проведения ИВЛ, сами по себе являются более тяжелыми, характеризуются выраженной дыхательной недостаточностью, нередко обладают значимой сопутствующей патологией, что влияет на риск наступления смерти при ВП.

1.7 Прогностические шкалы для определения тяжести и тактики лечения внебольничной пневмонии

На сегодняшний день разработаны прогностические шкалы, позволяющие стратифицировать больных с ВП на разные группы риска летального исхода и определять дальнейшую тактику оказания медицинской помощи. Различные системы оценки имеют свои преимущества и недостатки [107], но ни одна из них не обладает абсолютной предсказательной способностью и не является общепринятой в мире. В связи с этим не прекращается поиск стандартизированной системы маркеров неблагоприятного исхода, оценка которых позволила бы максимально точно разделять пациентов на группы высокого, среднего и низкого риска с определением места лечения (амбулаторно, в профильном отделении или отделении реанимации и интенсивной терапии).

Шкалы CURB-65/CRB-65

Шкала CURB-65 включает пять критериев с присвоением балла за каждый из них.

C (Confusion) — нарушение сознания вследствие пневмонии; U (Urea) — повышение уровня мочевины > 7 ммоль/л; R (Respiratory rate) — частота дыхания (ЧД) ≥ 30 в минуту; B (Blood pressure) — снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. либо диастолического < 60 мм рт. ст. и возраст ≥ 65 лет.

Больным, показавшим 0–1 балл, рекомендовано амбулаторное лечение, 2 — краткосрочная госпитализация, 3–5 баллов — госпитализация с высокой вероятностью перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [11].

Шкала CURB-65 является одной из самых популярных в мире и входит в клинические рекомендации по диагностике и лечению ВП, в том числе на территории Российской Федерации [5]. Ценность шкалы подтверждена в ряде исследований в прогнозировании смерти в период госпитализации [109, 110] и в течение тридцати дней [110, 111, 112], а также в выявлении больных, которым понадобится перевод в ОРИТ [113]. На сегодняшний день появляются работы,

предлагающие использовать CURB-65 для долгосрочных прогнозов. Так, P. Carlos и соавт. (2023) показали ценность шкалы как предиктора смерти и повторной госпитализации в течение полугода после выписки из больницы. В ретроспективный анализ включили данные 130 больных, 28 % из которых попали в больницу повторно. Основной причиной повторной госпитализации был рецидив респираторной инфекции — 58 %, еще 16 % госпитализированы в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Ученые установили, что у пациентов уже с 2 баллами необходимость в повторной госпитализации возникала в 23,91 % случаев, с 3 — в 30,88 % и в 58,33 % случаев у пациентов с 4 баллами [30]. При этом в перспективе прогнозирования смерти в течение одного года CURB-65 не показала высокой точности. В исследовании под руководством T. R. Chandler (2024) из 6 870 пациентов с ВП 1 744 (25 %) умерли в течение одного года после выписки. В результате ROC-анализа площадь под кривой для CURB-65 составила только 0,66 [114]. Стоит сказать, что тема предикторов отсроченного исхода для разных шкал является перспективной, поскольку около 8,7 % больных с ВП госпитализируются повторно [31], но направление определенно требует изучения.

Шкала CURB-65 разработана W. S. Lim и соавт. (2003) на основе трех проспективных исследований ($n = 821$), выполненных на территории Великобритании, Новой Зеландии и Нидерландов [11]. Эти страны могут отличаться от других, в том числе от Российской Федерации, климатическими особенностями, а также уровнем доступности медицины для разных слоев населения. Помимо этого, за прошедшие 20 лет изменились демографические характеристики населения, в частности наблюдается сдвиг в сторону увеличения доли пожилых жителей [61]. В совокупности это может объяснить недостаточную прогностическую ценность CURB-65, подтвержденную рядом ученых. Так, в проспективном исследовании Y. Sun и соавт. (2024), включившем 454 пациента, AUC для CURB-65 в прогнозировании внутрибольничной смерти составила только 0,619 (ДИ 95 % 0,484–0,754) [13]. В ретроспективном анализе данных 451 больного с ВП в возрасте 65 лет и старше, выполненном в больнице Пекина X. Zhang и

соавторами в 2025 г., CURB-65 как предиктор 28-дневной летальности показала площадь под кривой 0,798 (0,744–0,852) [14]. По данным метаанализа А. Gelaidan и соавт. (2024), включившего 22 исследования с общим числом пациентов 25 846, в прогнозировании краткосрочной летальности в период госпитализации CURB-65 продемонстрировала хорошую чувствительность — 76,52 % (0,586–0,927), но значение AUC опять же оказалось ниже 0,8 и составило 0,747 (0,586–0,927) [115].

Дискуссии вызывает и вопрос ценности шкалы CURB-65 в выявлении больных, которым потребуется лечение в ОРИТ. Так, в проспективном исследовании индийских ученых во главе с R. Ravindran (2022), в которое в течение года включили 150 пациентов с ВП, ROC-кривая для прогнозирования поступления в ОРИТ при помощи системы CURB-65 показала площадь по кривой 0,816 (ДИ 95 % 0,748–0,884) [113]. При этом в работе А. Ilg и соавт. (2019), включившей данные 2 322 больных с ВП, в группе пациентов, показавших 0–1 балл по шкале CURB-65 15,6 % больных были переведены в ОРИТ в течение 48 часов после госпитализации, 6,4 % имели критическое состояние, а 7 (0,6 %) умерли [116]. На основании последнего исследования можно делать вывод о том, что при принятии решения о месте лечения у пациентов с 2 и менее баллами по шкале CURB-65 требуется повышенная внимательность.

Прогностическая система CRB-65 является упрощенной версией CURB-65 и создана путем исключения из нее мочевины. Преимущество упрощенной модели прежде всего в том, что она может использоваться на любом этапе оказания медицинской помощи и не требует лабораторных исследований. Роль мочевины неоднократно обсуждалась в различных исследованиях [117, 118] и все же до сих пор представляет интерес. В крупном анализе М. Kolditz и соавт. (2016), включившем данные 779 716 пациентов с ВП, показана не очень высокая ценность шкалы для прогнозирования смерти в краткосрочном периоде. В исследуемой популяции летальность в первые три дня составила 18 474 (2,4 %), при этом ее частота увеличивалась с каждым баллом и составила 0,6 % в группе больных с 0 баллов по CRB-65, 1,9 % у пациентов с 1 баллом, 4,2 % при наличии 2 баллов, 10,4 % — 3 и 20,9 % — 4 баллов. Площадь под кривой шкалы CRB-65 для

прогнозирования трехдневной летальности составила 0,69 (ДИ 95 % 0,68–0,69), а чувствительность и специфичность 51,3 % и 77,7 % соответственно [12].

В метаанализе М. Н. Ebell и соавт. (2019), включившем данные 29 исследований, доля смертей в группе низкого риска CRB-65 (0 баллов) составила 0,5 %, в группе умеренного риска (1–2 балла) — 5,1 % и 18,9 % в группе высокого риска (3–4 балла). Объединенная AUC для всех исследований составила 0,74 (ДИ 95 % 0,71–0,77) для прогнозирования смерти при ВП в течение 30 дней [119]. В свою очередь, В. Long и соавт. (2017) продемонстрировали низкую ценность шкалы в прогнозировании госпитальной смерти при ВП с чувствительностью CRB-65 33 %, что оказалось вдвое меньше, чем у CURB-65 (62 %), и втрое, чем у PSI (90 %) [120].

Ученые во главе с С. Hincapié (2021) рассматривали ценность прогностических систем CURB-65 и CRB-65 в выявлении пациентов, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии и риска смерти. В исследование включили три проспективные когорты пациентов с ВП численностью 158, 745 и 207 больных в каждой. Доля летальных исходов составила 32,3 %, 17,2 % и 18,4 % в каждой группе. Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась в 52,5 %, 43,5 % и 25,6 % случаев соответственно. Для поступления в ОРИТ дискриминация была низкой для обеих оценок во всех когортах. Лучший показатель AUC для прогнозирования смерти был у CURB-65 в когорте 3 и составил 0,66 (ДИ 95 % 0,62–0,71). Площадь под кривой для CRB-65, в свою очередь, составила только 0,63 (ДИ 95 % 0,59–0,68). Таким образом, ученые сделали вывод, что ни один из этих показателей не оказался подходящим предиктором смерти и поступления в ОРИТ [121].

Индекс тяжести пневмонии (PSI — Pneumonia Severity Index)

Шкала PSI/PORT (Pneumonia Outcomes Research Trial — Исследование исходов пневмонии) создана на основании данных крупного ретроспективного исследования под руководством М. J. Fine (1997) и предусматривает стратификацию пациентов на пять классов риска тридцатидневной летальности. Данная система предполагает двухэтапную оценку ряда факторов, таких как

возраст, сопутствующие заболевания, данные физикального осмотра и лабораторных исследований. Согласно PSI, пациентам с низким риском летального исхода (I–II классы) помощь может оказываться амбулаторно, для больных III класса возможна кратковременная госпитализация с долечиванием в поликлинике, пациентам IV и V классов риска необходима госпитализация [10].

Основным ограничением использования PSI в практическом здравоохранении является ее громоздкость — необходимость исследования лабораторных маркеров, в том числе газового состава артериальной крови, что не всегда реально в условиях приемного покоя. Вместе с тем накоплено достаточно много работ, подтверждающих неплохую ценность PSI. Так, по данным С. М. Ма и соавт. (2021), шкала коррелирует с госпитальной летальностью от ВП, в том числе у пациентов с сахарным диабетом ($n = 2\,365$). Площадь под кривой для прогнозирования внутрибольничной смерти составила 0,716 для больных с диабетом и 0,798 для пациентов без него, превзойдя шкалы CURB-65 (AUC 0,677 и 0,757 соответственно) и CRB-65 (AUC 0,641 и 0,728 соответственно) [109]. В тоже время площадь под кривой в прогнозировании смерти для PSI также остается менее 0,8, что говорит о неидеальной точности шкалы. Это подтверждается исследователями. Так, в работе под руководством А. Л. Вёрткина (2016) изучались результаты аутопсий и данные истории болезни пациентов, умерших от ВП. Среди 97 субъектов 60 % относились к V классу согласно шкале, 24,1 % соответствовали IV классу, 7,5 % — III, а 8,4 % распределены в класс II, который не требует госпитализации [122]. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что необходимо взвешенно принимать решение о месте лечения пациентов, попадающих в группы низкого риска смерти согласно шкалам.

Сравнение шкал PSI, CURB-65 и CRB-65

В различных регионах мира проведено множество сравнительных исследований, оценивающих прогностическую способность двух самых популярных шкал в мире — PSI и CURB-65.

В исследовании под руководством А. Ito (2017) PSI показала максимальную точность в выявлении больных с риском тридцатидневной смерти ($n = 1834$). AUC

для шкалы PSI составила 0,759, для IDSA/ATS, CURB-65 и A-DROP — 0,746, 0,754 и 0,764 соответственно [123]. В исследовании L. Huang и соавт. (2024) шкала PSI также превзошла CURB-65, CRB-65, A-DROP и SMART-COP в выявлении пациентов с риском тридцатидневной смертности у больных пожилого возраста [111].

Существуют и обратные данные. Так, в метаанализе H. A. Zaki и соавт. (2023) шкала CURB-65 точнее прогнозировала тридцатидневную летальность по сравнению с оценкой PSI. Помимо этого, шкала CURB-65 показала большую чувствительность (96,7 %) и специфичность (89,3 %) в прогнозировании поступления в отделение интенсивной терапии [124].

Интересные данные получены в ретроспективном анализе A. G. Kaal и соавт. (2023), оценившем эффективность шкал в практическом здравоохранении. В исследование включены данные более 50 тысяч пациентов с ВП на территории Нидерландов. В результате выявлено, что в стационарах, где врачи для стратификации риска смерти использовали CURB-65, тридцатидневная летальность была значительно ниже, чем в больницах, где использовали PSI ($p = 0,003$) [112].

В ретроспективном исследовании E. Tuta-Quintero и соавт. (2024) целью стала оценка возможности использования всех существующих прогностических шкал для долгосрочных прогнозов на основании данных 3 688 больных с ВП. В результате при прогнозировании смерти в течение трех месяцев PSI и CRB-65 показали неплохие прогностические характеристики — AUC 0,74 (ДИ 95 % 0,71–0,77) и 0,70 (ДИ 95 % 0,66–0,74) соответственно. В течение шести месяцев уже только PSI сохранила приемлемый уровень точности AUC 0,74 (ДИ 95 % 0,72–0,77), а в течение года все шкалы продемонстрировали крайне низкую дискриминационную способность [125].

В ряде исследований PSI демонстрирует превосходство над CURB-65 в прогнозировании неблагоприятного исхода ВП, но очень важно отметить, что эта шкала включает ряд лабораторных и рентгенологических критериев, которые не могут быть быстро оценены и требуют времени. В целом результаты исследований

подтверждают полезность шкал PSI и CURB-65 для прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятных исходов пневмонии. Однако их предсказательная способность несовершенна, и для улучшения их точности необходимы дальнейшие исследования.

Другие системы оценки прогноза ВП

В мире разработан ряд других шкал, которые входят в клинические рекомендации разных стран, в том числе в России.

Критерии ATS (American Thoracic Society — Американского торакального общества) и IDSA (Infectious Disease Society of America — Американского общества инфекционных болезней) — *ATS/IDSA*. Шкала разработана с целью выявления пациентов с потребностью госпитализации в ОРИТ — при наличии у больного одного большого критерия (потребность в ИВЛ или септический шок) или трех малых (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст., многодолевая инфильтрация, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, ЧД > 30 в минуту, нарушение сознания, повышение азота мочевины > 20 мг/дл, лейкопения < 4000 клеток/мм³, тромбоцитопения $< 100\,000$ клеток/мм³ и гипотермия < 36 °C) [126].

Среди всех шкал критерии IDSA/ATS являются практичным инструментом для прогнозирования госпитализации в ОРИТ, но, как и PSI, требуют определения ряда лабораторных параметров, в том числе газового состава крови, что может затруднять их использование в некоторых случаях.

Шкала *A-DROP* (Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion) and low blood Pressure — возраст, обезвоживание, дыхательная недостаточность, нарушение сознания и низкое артериальное давление). Шкала предполагает присвоение одного балла за каждый из следующих параметров: возраст (для мужчин ≥ 70 лет, для женщин ≥ 75 лет); уровень мочевины крови ≥ 210 мг/л; насыщение крови кислородом ≤ 90 % или $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст.; нарушение сознания; систолическое АД > 90 мм рт. ст. [127]. Пациентам, показавшим 0–1 балл, рекомендуется амбулаторное лечение, 2 — госпитализация в отделение общего профиля, а пациентам с 3–5 баллами показано лечение в ОРИТ. Шкала используется в Японии и, как и в случае с CURB-65, изучается в разных аспектах,

в том числе в прогнозировании тридцатидневной летальности, но современные исследования демонстрируют ее умеренную точность. Так, в работе ученых во главе с Т. Limarichat (2022) AUC для A-DROP в прогнозировании смерти в течение месяца от начала ВП составила 0,756 (ДИ 95 % 0,526–0,987), тогда как для CURB-65 площадь под кривой оказалась выше — 0,808 (ДИ 95 % 0,647–0,970). Для выявления больных с риском повторного попадания в ОРИТ в течение 72 часов после перевода в профильное отделение AUC составила 0,617 (ДИ 95 % 0,507–0,728) и 0,639 (ДИ 95 % 0,536–0,743) для A-DROP и CURB-65 соответственно [128].

SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiration, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH — систолическое артериальное давление, мультилобарная инфильтрация, уровень альбумина, частота дыхания, тахикардия, спутанность сознания, уровень оксигенации крови, pH).

Шкала разработана в Австралии. Это инструмент, позволяющий стратифицировать пациентов на группы низкого, умеренного и высокого риска потребности в респираторной или вазопрессорной поддержке. Шкала включает следующие критерии: систолическим АД < 90 мм рт. ст., мультилобарная инфильтрация, альбумин крови < 3,5 г/дл, тахипноэ ≥ 25 в минуту для пациентов младше 50 лет и ≥ 30 в минуту — старше 50 лет, тахикардия ≥ 125 уд/мин, нарушение сознания, гипоксемия ($PaO_2 < 70$ мм рт. ст. для пациентов ≤ 50 лет и ≤ 60 мм рт. ст. для пациентов > 50 лет), pH артериальной крови < 7,35 — с присвоением определенного количества баллов за каждый из них [129].

Прогностическая значимость шкалы подтверждена в метаанализе под руководством R. A. Memon (2022), включившем данные девяти исследований. Объединенная чувствительность оценки SMART-COP для прогнозирования использования вазопрессорной и респираторной поддержки составила 89 %, а специфичность — 68 %. В свою очередь, объединенная чувствительность для прогнозирования тридцатидневной смертности составила 92 %, а специфичность — 39 % [130]. Основное ограничение использования шкалы на уровне приемного покоя опять же связана с рядом лабораторных маркеров.

Модификация имеющихся оценочных шкал и новые прогностические системы оценки

В связи с тем, что ни одна из описанных шкал не обладает максимальной точностью в выявлении больных с риском неблагоприятного исхода, учеными всего мира проводится усовершенствование прогностических систем путем введения в них дополнительных параметров либо, наоборот, исключения каких-либо переменных.

Большой научный интерес представляют лабораторные маркеры неблагоприятного исхода ВП [131]. В связи с этим вариант модификации шкал с добавлением в них различных биомаркеров является очень популярным научным направлением. Есть варианты включения в шкалы современных, но дорогостоящих показателей, таких как среднерегиональный проадренomedуллин [132], прокальцитонин [133] или лактат [134, 135]. Есть альтернативные исследования с добавлением в прогностические модели более простых и доступных показателей, например соотношений разных форм лейкоцитов, определяемых в лейкоцитарной формуле — эозинофильно-лимфоцитарного, эозинофильно-моноцитарного [13] или нейтрофильно-лимфоцитарного [136, 137].

Но все же максимальный интерес для практической медицины представляет модификация шкал, не делающая их определение дороже, что не ограничивает их доступность в будущем. Одно из таких исследований выполнено учеными под руководством S. N. Bahçecioglu (2023). Исследователи добавили к CURB-65 показатель оксигенации крови как в виде определения сатурации кислорода в периферической крови (SaO_2), так и в виде определения парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2). В однофакторном анализе значения $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 90$ % были связаны со смертью от ВП. Помимо этого, CURB-65 + SaO_2 превзошла CURB-65 + PaO_2 и CURB-65 в прогнозировании летального исхода при ВП, площадь под кривой для каждой из шкал составила 0,697, 0,686 и 0,684 соответственно [138].

Модификацию CURB-65 с добавлением показателя оксигенации крови предложили ученые во главе с L. F. Reyes (2022). В ретроспективном анализе

($n = 1811$) сравнили CURB-65 и модель, из которой исключили возраст и мочевины, но добавили критерий оксигенации крови в виде $SpO_2 \leq 90\%$ либо соотношения $SpO_2/FiO_2 < 300$ (CORB). Лучшие результаты в прогнозировании потребности в ИВЛ и поддержке вазопрессорами показала CORB с использованием соотношения SpO_2/FiO_2 , площадь под кривой для них составила 0,700 (ДИ 95 % 0,654–0,746 ($p < 0,001$)) и 0,702 (ДИ 95 % 0,66–0,745 ($p < 0,001$)) соответственно. Но важно сказать, что в прогнозировании как госпитальной, так и тридцатидневной летальности классическая шкала CURB-65 превзошла предложенные модели [110].

Коллектив ученых под руководством Н. Y. Li (2015) исключил из шкалы CURB-65 критерий гипотонии (CUR-65). В исследование включены ретроспективная ($n = 1\,230$) и проспективная когорты ($n = 1\,409$), внутрибольничная летальность в которых составила 1,3 % и 3,8 % соответственно. Наличие у пациентов 2 и более баллов по предложенной шкале лучше прогнозировало смерть, чем наличие 3 и более баллов по шкале CURB-65 (AUC для CUR-65 в ретроспективной когорте составила 0,937 и для CURB-65 — 0,915, а в проспективной 0,953 ($p = 0,0073$) и 0,907 ($p = 0,0002$) соответственно) [139].

В свою очередь, Q. Guo и соавт. (2023) предложили изменить в основных системах оценки пороговые значения и определили частоту дыхания ≥ 22 в минуту вместо общепринятого ≥ 30 в минуту и систолического артериального давления ≤ 100 мм рт. ст. вместо < 90 мм рт. ст. В результате в исследуемой популяции (3 212) измененное значение ЧД в шкалах CURB-65, PSI и малых критериях ATS/IDSA показало большую прогностическую точность в выявлении больных с риском тридцатидневной смертности по сравнению с соответствующими исходными системами (AUC составила 0,939 против 0,883 ($p < 0,0001$), 0,909 против 0,871 ($p < 0,0001$), 0,913 против 0,859 ($p < 0,0001$) соответственно) [140].

Еще один важный вопрос, который неизбежно волнует ученых, — какой же порог возраста считать максимально точным в прогнозировании неблагоприятного исхода ВП? Для CURB-65 это возраст 65 лет [11], для ее же модифицированной японской версии A-DROP этот порог составляет ≥ 70 лет для мужчин и ≥ 75 лет для женщин [127].

Ученые во главе с С. М. Ма (2020) разработали модель прогноза внутрибольничной смерти при ВП для пациентов с СД 2 типа. Модель представляет собой номограмму, включающую показатели возраста, пульса, мочевины и альбумина, и предполагает интервальную оценку каждого показателя с присвоением разного количества баллов за каждый из них. При этом в аспекте возраста присвоение дополнительных баллов (от 0 до 63) предполагается в возрастном диапазоне от > 65 до ≥ 85 лет. Площадь под кривой для номограммы составила 0,814, что превзошло AUC для CURB-65 (0,686) и PSI (0,710) [141].

В работе М. S. Ваек показана низкая дискриминационная способность шкал CURB-65 и PSI в выявлении больных с риском госпитальной смерти среди пациентов ≥ 80 лет [142]. Напротив, сообщается, что значения AUC моделей PSI и CURB-65 при прогнозировании смерти среди населения в возрасте 18–64 лет были 0,87 и 0,73 соответственно [143]. В связи с этим можно предполагать перспективным еще один вариант — разработку шкал для отдельных возрастных групп, с акцентом на пожилых больных. Так, ученые во главе с М. Shirata (2021) создали шкалу для пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которая включила: спутанность сознания, гипоксемию ($SpO_2 \leq 90\%$ или $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст.), азот мочевины крови ≥ 30 мг/дл, прикованность к постели и уровень сывороточного альбумина $\leq 3,0$ г/дл. В производной ($n = 872$) и проверочной когортах ($n = 1158$) возраст больных составил 82,0 и 80,6 года, а тридцатидневная смертность 7,6 % ($n = 66$) и 7,4 % ($n = 86$) соответственно. В результате предложенная система превзошла CURB-65 в прогнозировании тридцатидневной летальности, AUC для них составила 0,809 (ДИ 95 % 0,751–0,856) и 0,672 (ДИ 95 % 0,607–0,732) соответственно ($p < 0,001$) [144]. В ретроспективном исследовании с участием 2 365 пожилых пациентов под руководством С. Wei и соавт. (2024) разработана номограмма для прогноза внутрибольничной смерти от ВП. Прогностическая визуальная шкала включила такие факторы, как возраст (от 0 до 60 баллов за возрастной диапазон от > 75 до ≥ 85 лет), использование вазопрессоров, хроническое заболевание почек, уровень нейтрофилов, тромбоцитов и азота мочевины крови. В результате модель продемонстрировала неплохую

дискриминационную способность (AUC для обучающей и тестовой когорт составила 0,742 и 0,728 соответственно) [145].

По данным исследователей, ни одна из общепринятых шкал не обладает абсолютной точностью в прогнозировании летального исхода ВП. Определенные успехи демонстрируются при модификации утвержденных прогностических моделей, но тема остается открытой, и поиск простых в определении, но максимально точных шкал прогноза ВП остается крайне актуальным.

В заключение можно сделать вывод о том, что поиск наиболее чувствительных предикторов неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии продолжается учеными разных стран. Результаты исследований демонстрируют разноречивые выводы, что подчеркивает необходимость изучения темы факторов риска летального исхода внебольничной пневмонии в отдельных регионах мира, в том числе на территории Сибири с ее суровым климатом и продолжительной зимой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол и методы исследования

В рамках диссертационной работы сформулированы цель и задачи, в соответствии с ними разработан дизайн, план и методика ретроспективного исследования. Все этапы соответствуют стандартам этических норм и качества научных исследований (стандарт Good Clinical Practice). Протокол исследования утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), (регистрационный № 5789 от 26.02.2018).

Предмет исследования: факторы риска летального исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов на территории г. Томска.

Субъект исследования: пациенты в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в дежурные стационары г. Томска с диагнозом «внебольничная пневмония» в период с 1 января по 31 декабря 2017 г.

Исследование проводилось на базе трех медицинских организаций, куда, в соответствии с маршрутизацией, поступали пациенты с внебольничной пневмонией на территории г. Томска в период одного календарного года (терапевтическая клиника и клиника госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; терапевтическое отделение Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» и пульмонологическое отделение Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича»).

Сбор данных осуществлялся из карт стационарных больных (историй болезни), завершивших лечение.

В ретроспективное исследование включены данные 1 412 пациентов с ВП. Распределение пациентов по стационарам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с ВП по стационарам г. Томска

Медицинская организация	Количество пациентов n (%)
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России	622 (44,1)
ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б. И. Альперовича»	376 (26,6)
ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2»	414 (29,3)
Всего	1412

Отбор участников исследования проводился согласно следующим критериям включения:

1. лица мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет;
2. пациенты с рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрацией легочной ткани и документально установленным диагнозом ВП (окончательный диагноз звучал как «внебольничная пневмония» и кодировался в рубриках J13.0, J15.0, J15.1, J15.2, J15.3, J15.4, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.1, J18.8, J18.9 в соответствии с Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ X)).

Критерии исключения:

1. пациенты с внутрибольничной (нозокомиальной) пневмонией,
2. пациенты с рентгенологически подтвержденной септической пневмонией,
3. пациенты с туберкулезом легких,
4. пациенты со злокачественными новообразованиями легких.

В исследование вносились данные историй болезни, полученные при обследовании пациента на момент поступления в стационар (в приемном покое). Пациенты обращались в дежурные стационары самостоятельно либо доставлялись машиной скорой помощи.

Согласно сформулированным задачам составлен протокол исследования и индивидуальная регистрационная карта, включившая следующую информацию:

– Социальное положение, отмеченное на титульной странице стационарной карты больного (работает, не работает, студент, пенсионер, инвалид); указание в анамнезе на условия проживания (проживает с семьей, одинокий); и откуда поступил (дом, общежитие, дом ухода, не имеет постоянного места жительства, не указано).

– Исход заболевания (выписан, умер).

– Демографические и антропометрические данные (возраст, пол, рост, вес). Расчет ИМТ производили по формуле: масса тела, кг / рост, м². Степень ожирения оценивали по критериям ВОЗ (1997) [146].

– Наличие либо отсутствие каждой из жалоб на момент поступления (кашель, гнойная мокрота, лихорадка, боль в груди, одышка, слабость, озноб, кровохаркание).

– Наличие либо отсутствие каждого из параметров в анамнезе (развитие заболевания впервые или уже были эпизоды заболевания в текущем году; указание на признаки респираторной вирусной инфекции (насморк, боль в горле, миалгии, головная боль), переохлаждение, контакт с заболевшими).

– Особенности развития заболевания (даты первых симптомов, первичного обращения за медицинской помощью в поликлинику, даты госпитализации и выписки из стационара либо смерти).

– Анамнез амбулаторного приема нестероидных противовоспалительных и антибактериальных препаратов. Предшествующее госпитализации применение антибиотика определялось как использование антимикробного средства в течение не менее 24 часов до поступления в стационар для лечения текущего эпизода пневмонии. При наличии этих фактов в анамнезе в индивидуальную регистрационную карту вносилось название препарата, даты начала и окончания приема лекарственного средства.

– Указание в окончательном диагнозе на наличие либо отсутствие сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая

сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)), СД, бронхиальная астма, ХОБЛ, анемия, хроническая болезнь почек (ХБП) 3–5 стадии [147], хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, наличие неврологических заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции), хронические заболевания печени (хронические гепатиты вирусной, токсической, аутоиммунной этиологии), цирроз печени, текущая онкопатология, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), пролежни, инъекционная наркомания (в случае указания в анамнезе), злоупотребление алкоголем (отмечалось как «да» в случае указания в диагнозе на синдром алкогольной зависимости либо указание на «злоупотребление алкоголем» в анамнезе), курение (в прошлом или в настоящее время с указанием количества сигарет в сутки, стажа курения и в случае отказа от курения — сколько лет не курит)).

– Особенности течения заболевания в условиях стационара (кислородотерапия, нахождение в ОРИТ, введение вазопрессоров и проведение инвазивной искусственной вентиляции легких с указанием даты начала и окончания каждого из параметров).

– Данные физикального осмотра (показатели АД, пульса, частоты дыхания, сатурации, температуры тела, признаки нарушения сознания — уровень сознания 14 баллов и менее согласно шкале комы Глазго [148]), полученные при первичном осмотре больного (врачом-терапевтом приемного покоя либо врачом-реаниматологом).

– Инструментальные данные. Признаки плеврита по данным ультразвуковой диагностики (нет / с одной стороны / с двух сторон). Объем поражения легочной паренхимы по данным рентгенографии органов грудной клетки (1–3 сегмента / более 3 сегментов, справа/слева, признаки деструкции, выпота в плевральной полости). В работу включали данные исследований, выполненных в течение 24 часов с момента обращения в приемный покой.

– Лабораторные параметры (показатели общего анализа крови (лейкоциты в том числе нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гематокрит биохимии крови, в том числе мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, общий белок, калий, натрий, трансаминазы, С-реактивный белок). В работу включали данные лабораторных исследований, выполненных в течение 24 часов с момента обращения в приемный покой.

– Из бактериограмм, представленных в историях болезни, собиралась информация о дате и результатах микроскопии мокроты (количество лейкоцитов, эпителиальных клеток) и бактериологического исследования мокроты (какой возбудитель выделен, какое количество колониеобразующих единиц), дата формирования заключения исследования (указанная на бланке). В листах назначений, представленных в историях болезни, собрана следующая информация: было ли назначено исследование, дата назначения.

Мокротой, пригодной для дальнейшего бактериологического исследования, считались образцы, соответствующие следующим критериям: наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при микроскопии как минимум 20 полей зрения окраской по Граму [17].

Клинически значимым в мокроте считалось количество возбудителя 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл [149].

В индивидуальную регистрационную карту также вносилась информация об антибактериальных препаратах, назначенных в период госпитализации (название каждого препарата, дата начала, дата окончания терапии).

В рамках исследования проведено аналитическое сравнение с разделением исследуемой популяции на разные группы (мужчины/женщины; умершие / выписанные из стационара; пациенты, получавшие антибактериальную терапию амбулаторно / не прибегавшие к лечению).

Проанализированы сроки назначения и выполнения бактериологического исследования мокроты с сопоставлением сроков начала и окончания госпитализации.

Также выполнена сравнительная оценка прогностической ценности шкал CURB-65 и CRB-65 [11] при идентификации пациентов с повышенным риском смерти в период госпитализации.

CURB-65: C (Confusion) — нарушение сознания вследствие пневмонии; U (Urea) — повышение уровня мочевины > 7 ммоль/л; R (Respiratory rate) — частота дыхания (ЧД) ≥ 30 в минуту; B (Blood pressure) — снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. либо диастолического < 60 мм рт. ст. и возраст ≥ 65 лет.

Больным с наличием 0–1 баллов показано амбулаторное лечение, с 2 — краткосрочная госпитализация, с 3–5 баллами — госпитализация с высокой вероятностью перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [11]. CRB-65 является упрощенной версией CURB-65 и создана путем исключения из нее мочевины [11]. Больным с 0 баллов рекомендуется амбулаторное лечение, при наличии 1–2 баллов подразумевается направление в больницу для определения дальнейшей тактики, 3–4 балла — экстренная госпитализация.

Далее проведена модификация указанных шкал с изменением точек разделения по каждому из критериев для повышения их точности.

2.2 Статистическая обработка результатов исследования

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США) и MedCalc, Version 18.9.1. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля), качественных — с указанием абсолютных и относительных частот n (%). Внутригрупповое сравнение независимых выборок проводилось при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы 2×2 менее 5). Чтобы оценить влияние признака, был проведен анализ отношения шансов (ОШ) с построением 95-процентного доверительного интервала (ОШ, ДИ 95 %). Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2

Пирсона или точный критерий Фишера, если в одной из ячеек таблиц 2 x 2 число ожидаемых наблюдений было менее 5.

Для анализа прогностической значимости шкал CURB-65, CRB-65 и влияния числа сопутствующих патологий на вероятность летального исхода ВП использовался ROC-анализ с вычислением AUC (площади под кривой), 95 % доверительного интервала для AUC, определением точки разделения по критерию Йодена, чувствительности и специфичности для данной точки, а также с установлением статистической значимости различий между AUC для шкал и их модификаций. Результаты считали статистически значимыми при $p = 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

В рамках исследования проанализированы данные 1 412 человек (790 мужчин (55,9 %) и 622 женщин (44,1 %)), госпитализированных в стационары г. Томска в 2017 г. с диагнозом «внебольничная пневмония». В исследуемой популяции умерли 128 (9,1 %) пациентов, из них 66 (8,4 %) мужчин и 62 (10 %) женщины, статистических различий в группах выявлено не было ($p = 0,306$). Возраст пациентов составил от 18 до 103 лет, медиана возраста 61 (40; 76) год. При этом в сформированной выборке возраст мужчин был достоверно меньше женщин и составил 57 (38; 69) и 66 (45; 79) лет соответственно ($p < 0,001$), (таблица 2).

Стоит отметить, что в молодом возрасте (18–44) количество мужчин преобладало (291 (31,2 %)) над количеством женщин — 154 (21,2 %), (ОШ 1,89, ДИ 95 % 1,17–1,82), но в старческом возрасте (75–90 лет) картина менялась и число женщин — 208 (28,7 %) превалировало над числом мужчин — 151 (16,2 %).

Большую часть популяции составили пациенты пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) — 736 (52,1 %).

Достаточно большой оказалась доля неработающих пациентов в возрасте до 60 лет — 261 (38,6 %). При этом в общей выборке количество безработных мужчин достоверно преобладало над женщинами (таблица 2).

При анализе антропометрических параметров у пациентов мужского пола индекс массы тела (ИМТ) был в пределах нормы и составило 23,8 (21,4; 27,3) кг/м², тогда как у женщин он был повышен — 26,6 (21,9; 31,2) кг/м² ($p < 0,001$). Женщин с ожирением различной степени (ИМТ ≥ 30 кг/м²) оказалось 186 (29,9 %), тогда как мужчин только 112 (14,2 %).

Таблица 2. Социально-демографическая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационары г. Томска

Показатель		Описание			Сравнение
		Общее n = 1412 n (%)	Мужчины n = 790 n (%)	Женщины n = 622 n (%)	
Социальная категория	Работающий	411 (29,1)	267 (33,8)	144 (23,2)	p < 0,001
	Неработающий	294 (20,8)	201 (25,5)	93 (15,0)	p < 0,001
	Студент	42 (3,0)	22 (2,8)	20 (3,2)	p = 0,753
	Пенсионер	636 (45,0)	285 (36,1)	351 (56,4)	p < 0,001
	Инвалид	28 (2,0)	14 (1,8)	14 (2,3)	p = 0,654
Семья	С семьей	306 (21,7)	166 (21,0)	140 (22,5)	p = 0,540
	Одинокий	36 (2,5)	24 (3,0)	12 (1,9)	p = 0,253
	Не указано	1070 (75,8)	600 (75,9)	470 (75,6)	p = 0,916
	Дом	1085 (76,8)	606 (76,7)	479 (77,0)	p = 0,945
Откуда поступил	Общежитие	6 (0,4)	6 (0,8)	0 (0)	p = 0,077
	Дом ухода, престарелых	17 (1,2)	13 (1,6)	4 (0,6)	p = 0,140
	Без определенного места жительства	19 (1,3)	15 (1,9)	4 (0,6)	p = 0,072
	Не указано	285 (20,2)	150 (19,0)	135 (21,7)	p = 0,232
	Житель города	Город	1287 (91,1)	720 (91,3)	567 (91,2)
Село	124 (8,8)	69 (8,7)	55 (8,8)		
Возраст		61 (40; 76)	57 (38; 69)	66 (45; 79)	p < 0,001
ИМТ		24,5 (21,4; 29,5)	23,8 (21,4; 27,3)	26,6 (21,9; 31,2)	p < 0,001

3.1 Особенности течения заболевания

Среди исследуемой популяции 1 374 (97,3 %) пациента заболели ВП в текущем году впервые, а 38 (2,7 %) уже перенесли один эпизод болезни и более. На острое начало заболевания указали 650 (46,0 %) пациентов, и в этой группе также преобладали мужчины ($p = 0,013$). Кроме того, мужчины статистически достоверно чаще имели эпизод переохлаждения перед началом ВП ($p = 0,028$), (таблица 3).

На симптомы острого респираторного заболевания (ОРЗ) верхних дыхательных путей перед развитием ВП пожаловались 159 (11,8 %) пациентов, и различий в частоте встречаемости данного факта у мужчин и женщин выявлено не было (таблица 3). Время лечения до поступления в стационар среди мужчин составило 5 (3; 7) суток, среди женщин — 6 (3; 8), но различия не были статистически значимыми ($p = 0,022$).

Самой частой жалобой в исследуемой популяции был кашель, вторым по частоте симптомом стала лихорадка, далее следовали общая слабость, одышка, гнойная мокрота, боль в грудной клетке. Наиболее редкими симптомами были озноб и кровохаркание (таблица 3). При этом все жалобы, за исключением кровохаркания, одинаково часто встречались у мужчин и женщин. О кровохаркании достоверно чаще говорили мужчины ($p = 0,002$).

Таблица 3. Данные жалоб и анамнеза пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационары г. Томска

Показатель	Описание			Сравнение
	Общее n = 1412 n (%)	Мужчины n = 790 n (%)	Женщины n = 622 n (%)	
1	2	3	4	5
Жалобы				
Сбор жалоб невозможен	85 (6,0)	39 (4,9)	46 (7,4)	$p = 0,056$

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5
Кашель	1208 (85,6)	682 (86,3)	526 (84,6)	p = 0,361
Гнойная мокрота	466 (33,0)	277 (35,1)	189 (30,4)	p = 0,068
Лихорадка	1073 (75,9)	611 (77,3)	462 (74,3)	p = 0,188
Боль в грудной клетке	359 (25,4)	198 (25,1)	161 (25,9)	p = 0,758
Одышка	587 (41,5)	330 (41,8)	257 (41,3)	p = 0,871
Общая слабость	910 (64,4)	517 (65,4)	393 (63,2)	p = 0,401
Озноб	71 (5,0)	43 (5,4)	28 (4,5)	p = 0,463
Кровохаркание	33 (2,3)	27 (3,4)	6 (1,0)	p = 0,002
Анамнез				
Пневмония в данном году впервые	1374 (97,3)	763 (96,6)	611 (98,2)	p = 0,068
Острое начало	650 (46,0)	387 (49,0)	263 (42,3)	p = 0,013
Переохлаждение	174 (12,3)	111 (14,1)	63 (10,1)	p = 0,028
Начало с ОРЗ	162 (11,5)	82 (10,4)	80 (12,9)	p = 0,153
ОРЗ у родственников/соседей	20 (1,4)	7 (0,9)	13 (2,1)	p = 0,070

3.2 Особенности сопутствующей патологии

Сопутствующие заболевания выявлены у 991 (70,2 %) больного, при этом у 693 (49,1 %) установлен диагноз двух и более нозологий, из них у 371 (47,0 %) мужчины и у 322 (51,8 %) женщин (таблица 4). Отличий в разных гендерных группах выявлено не было (p = 0,069).

Таблица 4. Количество сопутствующих патологий у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией на территории г. Томска

Показатель	Описание			Сравнение
	Общее n = 1412 n (%)	Мужчины n = 790 n (%)	Женщины n = 622 n (%)	
0 патологий	421 (29,8)	246 (31,2)	174 (28,1)	p = 0,197
1 патология	282 (20,0)	171 (21,7)	125 (20,1)	p = 0,478
2 патологии	267 (18,9)	162 (20,5)	104 (16,8 %)	p = 0,071
3 патологии	217 (15,4)	109 (13,8)	109 (17,5)	p = 0,055
4 патологии	113 (8,0)	58 (7,4)	55 (8,8)	p = 0,303
5 патологий	69 (4,9)	29 (3,7)	40 (6,5)	p = 0,017
6 патологий	21 (1,5)	9 (1,2)	12 (1,9)	p = 0,224
7 патологий	4 (0,3)	3 (0,4)	1 (0,2)	p = 0,443
8 патологий	2 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,2)	p = 0,866

В группе заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемическая болезнь сердца выявлена у 582 (37,4 %) пациентов, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии у 345 (24,4 %) пациентов. Необходимо отметить, что оба состояния статистически достоверно чаще встречались у женщин (таблица 5).

Аналогичная закономерность выявлена в отношении сахарного диабета, бронхиальной астмы и хронической болезни почек 3–5 стадии. Эти заболевания статистически достоверно чаще регистрировались у женщин, нежели у мужчин (таблица 5).

У мужчин преобладала хроническая обструктивная болезнь легких. Также лица мужского пола чаще злоупотребляли алкоголем, страдали инъекционной наркоманией, инфекцией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека и хроническими заболеваниями печени (за исключением цирроза), в которые вошли преимущественно вирусные гепатиты (таблица 5).

Различия в частоте встречаемости у пациентов с ВП цирроза печени, который является исходом в том числе алкогольной болезни и вирусных гепатитов, оказались статистически незначимыми в обеих группах и составили 10 (1,3 %) случаев у мужчин и 8 (1,3 %) у женщин ($p = 1,000$) (таблица 5).

Таблица 5. Сопутствующая патология и вредные привычки у пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационары г. Томска

Показатель	Описание			Сравнение
	Общее n = 1412 n (%)	Мужчины n = 790 n (%)	Женщины n = 622 n (%)	
Ишемическая болезнь сердца	528 (37,4)	252 (31,9)	276 (44,4)	$p < 0,001$
Сахарный диабет	167 (11,8)	67 (8,5)	100 (16,1)	$p < 0,001$
ХСН II–III стадии	345 (24,4)	166 (21,0)	179 (28,8)	$p = 0,001$
Бронхиальная астма	91 (6,4)	30 (3,8)	61 (9,8)	$p < 0,001$
ХОБЛ	259 (18,3)	186 (23,5)	73 (11,7)	$p < 0,001$
Анемия	150 (10,6)	69 (8,7)	81 (13,0)	$p = 0,011$
Цирроз печени	18 (1,3)	10 (1,3)	8 (1,3)	$p = 1,000$
Хронический гепатит	182 (12,9)	133 (16,8)	49 (7,9)	$p < 0,001$
ВИЧ	158 (11,2)	119 (15,1)	39 (5,8)	$p < 0,001$
Заболевания почек	136 (9,6)	57 (7,2)	79 (12,7)	$p = 0,001$
ХБП 3–5 стадии	216 (15,3)	84 (10,6)	132 (21,2)	$p < 0,001$
Инъекционная наркомания	117 (8,3)	92 (11,6)	25 (4,0)	$p < 0,001$
Инсульт в анамнезе	100 (7,1)	52 (6,6)	48 (7,7)	$p = 0,465$
Злоупотребление алкоголем	98 (6,9)	85 (10,8)	13 (2,1)	$p < 0,001$
Пролежни	31 (2,2)	11 (1,4)	20 (3,2)	$p = 0,027$
Онкопатология (вне органов дыхания)	72 (5,1)	39 (4,9)	33 (5,3)	$p = 0,808$
Неврологические заболевания	92 (6,5)	43 (5,4)	49 (7,9)	$p = 0,082$

Действующими курильщиками оказались 282 (21,0 %) человека, при этом мужчины статистически достоверно курили чаще — 246 (31,2 %), чем женщины — 42 (7,7 %), ($p < 0,001$). Показатель индекса курильщика у мужчин значительно превышал аналогичное значение у курящих женщин — 25,0 (14,2; 40,0) против 9,0 (0; 20) пачка/лет ($<0,001$).

Заключение. Среди пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией, преобладают лица имеющие сопутствующие заболевания. Полученные данные подчеркивают важность настороженности врачей первичного звена в вопросе риска развития ВП у больных с коморбидной патологией.

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Одной из задач исследования стал поиск факторов, влияющих на исходы внебольничной пневмонии в популяции взрослых пациентов, госпитализированных на территории Томска.

Среди всех пациентов, включенных в исследование ($n = 1412$), 128 (9,1 %) умерли в период госпитализации. Общая выборка была разделена на две группы с благоприятным и летальным исходом в период госпитализации. Длительность госпитализации умерших больных оказалась значительно короче, чем у выживших, и составила 3 (1; 9) против 11 (9; 14) суток соответственно ($p < 0,001$).

Возраст больных с летальным исходом был достоверно выше в сравнении с выписанными из больницы и составил 75 (58; 85) и 60 (39; 74) лет соответственно ($p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов с летальным исходом индекс массы тела оказался ниже выживших — 23,1 (20,6; 27,5) и 24,7 (21,7; 29,5) соответственно ($p = 0,005$), (таблица 6).

Таблица 6. Характеристика социально-демографических показателей у выживших и умерших больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией на территории г. Томска

Показатель		Описание		Сравнение
		Благоприятный исход $n = 1284, n (\%)$	Смерть $n = 128, n (\%)$	
1	2	3	4	5
Категория	Работающий	404 (31,5)	7 (5,5)	$p < 0,001$
	Неработающий	272 (21,2)	22 (17,5)	$p = 0,298$
	Студент	41 (3,2)	1 (0,8)	$p = 0,126$

Окончание таблицы 6				
1	2	3	4	5
Категория	Пенсионер	547 (42,6)	90 (70,3)	p < 0,001
	Инвалид	20 (1,6)	8 (6,3)	p < 0,001
Проживает	С семьей	234 (18,2)	72 (56,3)	p < 0,001
	Одинокий	26 (2,0)	10 (7,8)	p < 0,001
	Не указано	1024 (79,8)	46 (35,9)	p < 0,001
Откуда поступил	Дом	976 (76,0)	109 (85,2)	p = 0,020
	Общежитие	5 (0,4)	1 (0,8)	p = 0,516
	Дома ухода, престарелых	11 (0,9)	6 (4,7)	p < 0,001
	Без определенного места жительства	17 (1,3)	2 (1,6)	p = 0,824
	Не указано	275 (21,4)	10 (7,8)	p < 0,001
Житель города	Город	1165 (90,8)	122 (95,3)	p = 0,101
	Село	118 (9,2)	6 (4,7)	
Пол	Мужской	724 (56,4 %)	66 (51,6 %)	p = 0,306
	Женский	560 (43,6 %)	62 (48,4 %)	
Возраст, лет		60 (39; 74)	75 (58; 85)	p < 0,001
Рост, м		1,68 (1,61; 1,75)	1,65 (1,58; 1,72)	p = 0,001
Вес, кг		70,0 (61,0; 82,0)	65,0 (55,0; 75,0)	p < 0,001
ИМТ		24,7 (21,7; 29,5)	23,1 (20,6; 27,5)	p = 0,005

4.1 Данные жалоб и анамнеза у выживших и умерших больных с внебольничной пневмонией

Пациенты с нарушением сознания, сбор жалоб и анамнеза у которых был затруднен, статистически достоверно преобладали в группе летального исхода. Среди больных, которые смогли указать жалобы, кашель, лихорадка и боль в грудной клетке преобладали в группе больных, выписанных домой после

завершения лечения (таблица 7). Кроме того, выжившие пациенты чаще указывали на переохлаждение и острое начало заболевания (таблица 7). Стоит отметить, что как среди выписанных из больницы, так и среди умерших больных преобладали пациенты, заболевшие впервые в текущем году — 1 253 (97,6 %) и 121 (94,5 %) соответственно, статистических различий между ними выявлено не было ($p = 0,075$).

Таблица 7. Данные жалоб и анамнеза у выживших и умерших больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией на территории г. Томска

Показатель	Описание		Сравнение
	Благоприятный исход n = 1284 n (%)	Смерть n = 128 n (%)	
1	2	3	4
Жалобы			
Сбор жалоб у пациента невозможен	9 (0,7)	76 (59,4)	$p < 0,001$
Кашель	1132 (88,2)	76 (59,4)	$p < 0,001$
Гнойная мокрота	433 (33,7)	33 (25,8)	$p = 0,076$
Лихорадка	1008 (78,5)	65 (50,8)	$p < 0,001$
Боль в грудной клетке	349 (27,2)	10 (7,8)	$p < 0,001$
Одышка	531 (41,4)	56 (43,8)	$p = 0,638$
Общая слабость	821 (63,9)	89 (69,5)	$p = 0,245$
Озноб	68 (5,3)	3 (2,3)	$p = 0,200$
Кровохаркание	31 (2,4)	2 (1,6)	$p = 0,762$
Анамнез			
Пневмония в данном году впервые	1253 (97,6 %)	121 (94,5 %)	$p = 0,075$
Острое начало	562 (43,8 %)	88 (68,8 %)	$p < 0,001$
Переохлаждение	167 (13,0 %)	7 (5,5 %)	$p = 0,011$

Окончание таблицы 7			
1	2	3	4
Начало заболевания с ОРЗ	153 (11,9 %)	9 (7,0 %)	p = 0,110
ОРЗ у родственников/соседей	17 (1,3 %)	3 (2,3 %)	p = 0,417
Длительность заболевания до госпитализации (дни)	5 (3; 7)	3 (2; 6)	p < 0,001

Число курильщиков на момент госпитализации — 281 (21,9 %) больной среди выживших и только 13 (10,2 %) в числе умерших. При этом у выписанных пациентов стаж курения оказался практически в два раза меньше, чем у больных с летальным исходом, и составил 25,0 (18,0; 40,0) и 40,0 (27,0; 45,0) лет соответственно ($p = 0,004$). Индекс курильщика достоверно преобладал в группе умерших и достиг 40 (18; 45) пачка/лет, тогда как у больных с благоприятным исходом он оказался только 20 (10; 38) пачка/лет ($p = 0,007$).

По срокам обращения за медицинской помощью установлено, что умершие больные госпитализировались в лечебные учреждения на 3 (2; 6) день от появления первых симптомов пневмонии, тогда как выписанные домой пациенты обращались на 5 (3; 7) сутки ($p < 0,001$).

4.2 Особенности сопутствующей патологии у выживших и умерших больных с внебольничной пневмонией

По результатам анализа сопутствующей патологии (таблица 8) выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с благоприятным исходом и смертью.

Такие нозологии, как ИБС, СД, ХСН II–III стадии, хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит), хроническая болезнь почек 3–5 стадии, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция), перенесенное ОНМК и злоупотребление алкоголем достоверно чаще наблюдались у пациентов с летальным исходом (таблица 8). При этом у пациентов с подтвержденным инфицированием вирусом

иммунодефицита человека и указанием на инъекционную наркоманию в анамнезе различий среди выживших и умерших не выявлено (таблица 8).

Таблица 8. Сопутствующая патология и вредные привычки у выживших и умерших больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией на территории г. Томска

Показатель	Описание		Сравнение
	Благоприятный исход n = 1284 n (%)	Смерть n = 128 n (%)	
1	2	3	4
Ишемическая болезнь сердца	437 (34,0)	91 (71,1)	p < 0,001
Сахарный диабет	142 (11,1)	25 (19,5)	p = 0,009
ХСН II–III стадии	269 (21,0)	76 (59,4)	p < 0,001
Бронхиальная астма	81 (6,3)	10 (7,8)	p = 0,454
ХОБЛ	232 (18,1)	27 (21,1)	p = 0,402
Анемия	134 (10,4)	16 (12,5)	p = 0,453
Цирроз печени	16 (1,2)	2 (1,6)	p = 0,675
Хронические болезни печени	160 (12,5)	22 (17,2)	p = 0,129
Вирус иммунодефицита человека	145 (11,3)	10 (7,8)	p = 0,298
Хронические заболевания почек	108 (8,4)	28 (21,9)	p < 0,001
ХБП 3–5 стадии	177 (13,8)	39 (30,5)	p < 0,001
Инъекционная наркомания	106 (8,3)	11 (8,6)	p = 0,867
Инсульт в анамнезе	72 (5,6)	28 (21,9)	p < 0,001
Злоупотребление алкоголем	73 (5,7)	25 (19,5)	p < 0,001
Пролежни	15 (1,2)	16 (12,5)	p < 0,001
Онкопатология (вне органов дыхания)	64 (5,0)	8 (6,3)	p = 0,526
Неврологические заболевания	56 (4,4)	36 (28,1)	p < 0,001

В результате расчета отношения шансов установлено, что такие сопутствующие заболевания, как ИБС, ХСН II–III стадии, сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3–5 стадии и хронические заболевания почек, а также ОНМК в анамнезе, неврологические заболевания и злоупотребление алкоголем, были связаны со значительно более высокой вероятностью смерти. Максимально высокий уровень вероятности развития летального исхода наблюдался у пациентов, имеющих в момент госпитализации пролежни (таблица 9).

Таблица 9. Связь сопутствующей патологии и госпитальной смерти у больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационары г. Томска

Показатель	ОШ	ДИ 95 %
Ишемическая болезнь сердца	4,767	3,198–7,106
Сахарный диабет	1,952	1,219–3,125
ХСН II–III стадии	5,515	3,781–8,044
Хронические заболевания почек	3,049	1,919–4,845
ХБП 3–5 стадии	2,741	1,822–4,123
ОНМК в анамнезе	4,324	2,670–7,003
Злоупотребление алкоголем	3,694	2,247–6,072
Пролежни	11,133	5,362–23,117
Неврологические заболевания	8,581	5,367–13,719

Далее для оценки комплексного влияния сопутствующих заболеваний на вероятность летального исхода введена переменная, равная суммарному числу сопутствующих патологий. Для оценки прогностической значимости построена ROC-кривая (рисунок 1). Площадь под кривой составила 0,768 (ДИ 95 % 0,746–0,790). Точка разделения оказалась на уровне > 2 заболеваний, при этом чувствительность составила 71,87 %, специфичность 67,21 %. Таким образом,

наличие у больного трех и более сопутствующих патологий увеличивало вероятность летального исхода ВП.

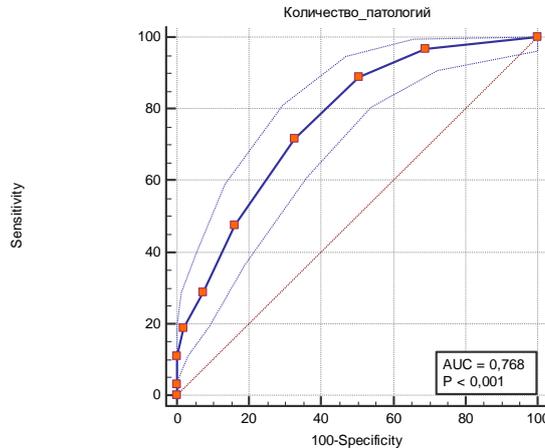


Рисунок 1 Влияние числа сопутствующих патологий на вероятность летального исхода внебольничной пневмонии

4.3 Особенности развития внебольничной пневмонии у умерших и выживших больных

При анализе особенностей течения заболевания установлено, что в момент госпитализации, у умерших в последующем больных, отмечалась склонность к гипотонии. Систолическое артериальное давление (САД) группы неблагоприятного исхода составило 100 (80; 120) мм рт. ст., тогда как у выписанных в итоге домой оно оказалось 120 (110; 130) мм рт. ст. ($p < 0,001$); диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 60 (50; 75) и 80 (70; 80) мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Также среди пациентов, имевших в последующем летальный исход, в момент обращения в приемный покой, отмечалась тахикардия и одышка. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 100 (88; 111) ударов в минуту для группы с неблагоприятным исходом и 88 (78; 98) ударов в минуту для выживших ($p < 0,001$), частота дыхания (ЧД) — 24 (20; 26) и 18 (17; 20) дыхательных движений в минуту соответственно ($p < 0,001$). Температура тела при поступлении в больницу умерших впоследствии пациентов

оказалась в пределах нормы и составила 36,9 (36,4; 37,8) °С, тогда как у больных с благоприятным исходом она была повышенной — 37,4 (36,8; 38) °С.

Пациентам с неблагоприятным исходом, закономерно чаще потребовалось нахождение в отделении реанимации, проведение кислородотерапии, искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержки (таблица 10).

Таблица 10. Особенности течения внебольничной пневмонии в условиях стационара у выживших и умерших больных, госпитализированных в г. Томске

Показатель	Описание		Сравнение
	Благоприятный исход n = 1284 n (%)	Смерть n = 128 n (%)	
Нахождение в ОРИТ	36 (2,8)	96 (76,2)	p < 0,001
Вазопрессоры	4 (0,3)	50 (43,1)	p < 0,001
ИВЛ	2 (0,2)	47 (37,9)	p < 0,001
Кислородотерапия	120 (9,7)	56 (48,3)	p < 0,001

В лабораторных параметрах группы больных с летальным исходом, исследованных в первые сутки госпитализации, в общем анализе крови отмечалось снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов по сравнению с выписанными пациентами, хотя сами показатели находились в пределах референсных значений. Также в первой группе выявлено снижение гематокрита (таблица 11).

В результатах биохимического анализа крови у пациентов с последующим неблагоприятным исходом наблюдалось статистически достоверное повышение трансаминаз, креатинина, мочевины, билирубина (таблица 11).

По данным рентгенографии легких в группе с неблагоприятным исходом значительно чаще выявлялся большой объем поражения легочной ткани. Так, более трех сегментов были вовлечены в воспалительный процесс у 59 (46,1 %) пациентов среди умерших в последующем и только у 121 (9,4 %) среди выживших (p < 0,001), кроме того, деструкция легочной ткани наблюдалась в 9 (7,3 %) и 21 (1,7 %) пациентов.

случаях соответственно ($p = 0,001$), плевральный выпот у 57 (46,0 %) и 219 (17,2 %) больных соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 11. Особенности лабораторных параметров у выживших и умерших больных с ВП в момент госпитализации в стационары г. Томска

Показатель	Благоприятный исход $n = 1284$ <i>Me (Q25 – Q75)</i>	Смерть $n = 128$ <i>Me (Q25 – Q75)</i>	Сравнение
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	4,4 (3,9; 4,8)	3,9 (3,5; 4,6)	$p < 0,001$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	240 (185; 323)	190 (113; 302)	$p < 0,001$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,7 (7,1; 13,5)	12,1 (7,8; 16,7)	$p = 0,002$
Сегментоядерные, %	69 (59,3; 77)	77 (71; 86)	$p < 0,001$
Палочкоядерные + юные, %	2 (0; 5)	5,5 (2; 12,3)	$p < 0,001$
Гематокрит, %	38 (34; 42)	35 (30,7; 40,3)	$p < 0,001$
Билирубин, мкмоль/л	14,8 (11; 20,6)	22,8 (13; 35)	$p < 0,001$
Общий белок, г/л	70 (65; 74)	60 (54; 66,3)	$p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5; 6,9)	6,5 (4,7; 8,9)	$p = 0,054$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	27 (18; 43)	40 (25,8; 56)	$p < 0,001$
Аспаргатаминотрансфераза, ед/л	31 (22; 49)	42 (26,8; 80,3)	$p < 0,001$
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,2; 7,8)	14,4 (7,9; 23,9)	$p < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	94 (79,5; 111)	134,5 (95,8; 200)	$p < 0,001$
Натрий, ммоль/л	140,0 (137; 143,0)	139,6 (135; 144,5)	$p = 0,822$
Калий, ммоль/л	4,3 (3,9; 4,8)	4,1 (3,5; 4,8)	$p = 0,157$
С-реактивный белок, мг/л	60 (18; 125,3)	107 (50; 170)	$p = 0,038$

Заключение. Установлен ряд параметров, связанных с неблагоприятным исходом ВП, в частности наличие в сопутствующей патологии ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)), сахарного

диабета, хронической патологии почек, хронической болезни почек 3–5 стадии, неврологических заболеваний (болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции), а также ОНМК в анамнезе. Наличие трех и более сопутствующих заболеваний увеличивает риск летального исхода. Помимо этого, выявлено, что ряд показателей, относящихся к признакам тяжелой пневмонии (гипотония, тахикардия, повышение частоты дыхания), уже в момент госпитализации наблюдался у больных, которые умерли в последующем. Полученные данные свидетельствуют о высокой важности комплексной оценки состояния больного при первичном контакте пациента с врачом, подробного сбора анамнеза с акцентом на наличие сопутствующей патологии с целью правильной оценки тяжести течения болезни, возможных факторов риска и определения дальнейшей тактики лечения больного (амбулаторно либо в стационаре).

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

До поступления в приемный покой антибактериальные препараты (АБП) в течение суток и более принимал почти каждый пятый больной — 313 (22,2 %), при этом женщины достоверно чаще прибегали к лечению противомикробными препаратами, нежели мужчины, — 166 (26,7 %) и 147 (18,6 %) случаев соответственно ($p < 0,001$).

Установлено, что больные с анамнезом антибактериальной терапии достоверно позже обращались за медицинской помощью от момента появления первых симптомов заболевания, в отличие от пациентов, не получавших лечения (7 (4; 11) дней и 5 (3; 7) дней соответственно ($p < 0,001$)). При этом сроки госпитализации оказались одинаковыми в обеих группах и составили 11 (9; 14) дней ($p = 1,000$).

В номенклатуре антибактериальных препаратов, назначаемых врачами в амбулаторном звене либо применяемых больными самостоятельно, наиболее используемыми оказались амоксициллин — 23,6 % случаев в монотерапии и 2,6 % с последующей сменой на макролид, цефалоспорин III генерации или левофлоксацин; амоксициллин/клавулановая кислота — 10,5 % в монотерапии и 1,9 % в комбинации с макролидами; азитромицин — 8,0 %; ципрофлоксацин — 6,7 %; кларитромицин — 3,8 %; левофлоксацин — 3,8 %; цефиксим — 3,5 %; цефтриаксон — 3,2 %; цефотаксим — 2,2 %; ампициллин — 1,9 %; в единичных случаях использовались цефазолин, амикацин, ровамицин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол, оксациллин и моксифлоксацин. У 20,4 % больных в историях болезни имелась информация о том, что у них был прием антимикробного препарата амбулаторно, но пациенты не смогли указать название применяемого антибиотика, или сведения о наименовании лекарства отсутствовали.

Также проанализирована частота использования нестероидных противовоспалительных препаратов. В изучаемой популяции 217 (15,4 %) субъектов применяли эту группу лекарственных средств на догоспитальном этапе, при этом лица, прибегавшие к терапии антибиотиками, достоверно чаще использовали нестероидные противовоспалительные препараты — 22 % против 13,5 % ($p < 0,001$), не принимавших АБП, соответственно.

5.1 Общая характеристика пациентов, принимавших антимикробные препараты амбулаторно

В результате анализа социально-демографических данных установлено, что антимикробные препараты чаще принимали женщины ($p < 0,001$), возраст этих больных был достоверно ниже по сравнению с пациентами, не прибегавшими к амбулаторному лечению ВП, — 54 (36; 69) года против 63 (41; 77) лет. Кроме того, это достоверно чаще работающие люди — 123 (39,3 %) случая, тогда как среди неработающих АБП принимали только 63 (20,1 %) человека ($p < 0,001$), (таблица 12); также эти пациенты реже злоупотребляли алкоголем и имели меньше хронических заболеваний.

Таблица 12. Характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия в анамнезе указания на прием антибактериальных препаратов до госпитализации

Показатель	Описание		Сравнение	
	Прием АБП амбулаторно n = 313 n (%)	Без приема АБП амбулаторно n = 1099 n (%)		
1	2	3	4	
Социально-демографические параметры				
Возраст, лет	Все	54 (36; 69)	63 (41; 77)	$p < 0,001$
	Мужчины	47 (37; 64)	58 (39; 71)	

Продолжение таблицы 12

1		2	3	4
Возраст, лет	Женщины	58 (35; 74)	68 (52; 80)	
Пол	Мужской	147 (47)	643 (58,5)	p < 0,001
	Женский	166 (53)	456 (41,5)	
Социальная категория	Работающий	123 (39,3)	288 (26,2)	p < 0,001
	Неработающий	63 (20,1)	231 (21,0)	
	Студент	15 (4,8)	27 (2,5)	
	Пенсионер	105 (33,5)	531 (48,4)	
	Инвалид	7 (2,2)	21 (1,9)	
Курение				
Не курит		228 (72,8)	839 (76,4)	p = 0,381
Курит		74 (23,6)	220 (20,0)	
Курил в прошлом		11 (3,5)	39 (3,6)	
Сколько лет не курит		10 (5; 15)	5 (1; 12)	p = 0,196
Стаж курения, лет		25,0 (16,0; 35,0)	26,5 (19,5; 40,0)	p = 0,047
Индекс курильщика		20 (10; 30,0)	20 (10; 40)	p = 0,123
Сопутствующая патология				
Ишемическая болезнь сердца		85 (27,2)	443 (40,3)	p < 0,001
Сахарный диабет		27 (8,6)	140 (12,7)	p = 0,047
Застойная ХСН		44 (14,1)	301 (27,4)	p < 0,001
Бронхиальная астма		17 (5,4)	74 (6,7)	p = 0,514
ХОБЛ		45 (14,4)	214 (19,5)	p = 0,047
Анемия		27 (8,6)	123 (11,2)	p = 0,213
Цирроз печени		3 (1,0)	15 (1,4)	p = 0,777
Другие хронические заболевания печени		45 (13,4)	140 (12,7)	p = 0,774
ВИЧ		40 (12,8)	115 (10,5)	p = 0,260
ХБП 3–5 стадии		43 (13,7)	173 (15,7)	p = 0,424
Инъекционная наркомания		23 (7,3)	94 (8,6)	p = 0,562

Окончание таблицы 12

1	2	3	4
ОНМК в анамнезе	14 (4,5)	86 (7,8)	p = 0,045
Злоупотребление алкоголем	9 (2,9)	89 (8,1)	p = 0,001
Пролежни	9 (2,9)	22 (2,1)	p = 0,381
Текущая онкопатология (вне органов дыхания)	17 (5,4)	55 (5,0)	p = 0,771
Неврологические заболевания	11 (3,5)	81 (7,4)	p = 0,013

5

Обнаружено, что курящие и некурящие больные с одинаковой частотой прибегали к антибиотикотерапии, но у курильщиков, получавших антимикробные препараты, стаж курения оказался меньше и составил 25 (16,0; 35,0) лет, а у лиц, не принимавших препараты, 26,5 (19,5; 40,0) года (p = 0,047) (таблица 12).

5.2 Особенности клинико-лабораторной картины

В ходе исследования установлено, что пациенты, прибегавшие к применению АБП, статистически достоверно чаще жаловались на кашель, гнойную мокроту, лихорадку и реже имели состояния, при которых продуктивный контакт с больным и адекватный сбор жалоб были невозможны из-за тяжести заболевания (таблица 13).

Пациенты, принимавшие антибиотиков, чаще имели признаки острой инфекции верхних дыхательных путей в дебюте заболевания (19,3 %), в отличие от больных, не получавших лечения (9,3 %), (таблица 13).

Таблица 13. Клинические проявления и особенности развития ВП, выявленные на момент госпитализации у пациентов, получавших и не получавших лечение АБП амбулаторно

Жалобы	Прием АБП амбулаторно n = 313 n (%)	Без приема АБП амбулаторно n = 1099 n (%)	Сравнение
Сбор жалоб невозможен	6 (1,9)	79 (7,2)	p < 0,001
Кашель	293 (93,6)	915 (83,3)	p < 0,001
Гнойная мокрота	128 (40,9)	338 (30,8)	p = 0,001
Лихорадка	268 (85,6)	805 (73,2)	p < 0,001
Боль в грудной клетке	86 (27,5)	273 (24,8)	p = 0,340
Одышка	116 (37,1)	471 (42,9)	p = 0,069
Общая слабость	209 (66,8)	701(63,8)	p = 0,349
Озноб	22 (7,0)	49 (4,5)	p = 0,078
Кровохаркание	4 (1,3)	29 (2,6)	p = 0,204
Особенности течения заболевания			
Пневмония в данном году впервые	312 (99,7)	1062 (96,6)	p < 0,001
Острое начало	143 (45,7)	507 (46,1)	p = 0,898
Переохлаждение	41 (13,1)	133 (12,1)	p = 0,627
Начало с ОРЗ	60 (19,2)	102 (9,3)	p < 0,001
ОРЗ у родственников/соседей	7 (2,2 %)	13 (1,2 %)	p = 0,176

Ряд различий выявлен и в лабораторных параметрах. Так, в общем анализе крови обеих групп сравнения отмечалось повышение уровня лейкоцитов (норма 4,0–9,0 * 10⁹/л). При этом больные с предыдущим приемом АБП имели более низкие показатели лейкоцитоза — 9,1 (6,7; 12,4) * 10⁹/л в отличие от пациентов, не принимавших антибиотики, — 10,1 (7,3; 14,2) * 10⁹/л (p = 0,001), (таблица 14).

Таблица 14. Лабораторные показатели в момент поступления в стационар у пациентов, получавших и не получавших антибактериальные препараты амбулаторно

Показатель	Прием АБП амбулаторно n = 313 <i>Me (Q25 – Q75)</i>	Без приема АБП амбулаторно n = 1099 <i>Me (Q25 – Q75)</i>	Сравнение
Гемоглобин, г/л	129,5 (117; 143)	128 (114; 142)	p = 0,160
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4 (4,1; 4,8)	4,3 (3,9; 4,8)	p = 0,014
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	268 (193; 357)	233 (176; 313)	p < 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,1 (6,7; 12,4)	10,1 (7,3; 14,2)	p = 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	66 (58; 74)	70 (60; 78)	p < 0,001
Гематокрит, %	38 (34; 42)	37,6 (33; 41)	p = 0,055
Билирубин, мкмоль/л	14 (10,5; 19,5)	15,4 (11,3; 23,6)	p = 0,006
Общий белок, г/л	70 (66; 74)	68 (62; 73)	p = 0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5; 6,7)	5,8 (5,1; 7,1)	p = 0,031
Аланинаминотрансфераза, ед/л	29 (19; 47)	28 (18; 45)	p = 0,488
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	30 (22; 44,3)	32 (23; 52,3)	p = 0,110
Мочевина, ммоль/л	5,2 (3,9; 7,0)	6,2 (4,5; 9,1)	p < 0,001
Креатинин, мкмоль/л	92 (78; 109)	97 (80; 119)	p = 0,006
Натрий, ммоль/л	140 (137,4; 143)	140 (137; 143)	p = 0,117
Калий, ммоль/л	4,3 (4,0; 4,9)	4,3 (3,8; 4,8)	p = 0,084
С-реактивный белок, мг/л	70 (20; 120)	60 (18,8; 130)	p = 0,992

Уровень С-реактивного белка, являющегося маркером воспалительного процесса, был повышен (норма 0–6 мг/л) в обеих группах, но статистически не различался и составил 70 (20; 120) мг/л у пролеченных лиц и 60 (18,8; 130) мг/л среди больных, не получавших антибактериальной терапии (p = 0,992). В биохимических показателях пациенты, принимавшие антибиотики амбулаторно,

статистически достоверно имели более низкие показатели креатинина, мочевины, глюкозы и билирубина крови, тогда как уровень белка у них был достоверно выше.

5.3 Оценка тяжести и исходов внебольничной пневмонии

Среди всех пациентов, включенных в исследование, умерли в стационаре 128 (9,1 %) человек. В группе лиц, принимавших лекарства с антимикробным действием на догоспитальном этапе, процент умерших был достоверно ниже и составил 12 (3,8 %) случаев против 116 (10,6 %) среди не получавших лечения ($p < 0,001$).

Пациенты были распределены по группам риска летального исхода согласно шкале CURB-65, включающей параметры, за каждый из которых присваивается один балл (нарушение сознания вследствие пневмонии; повышение уровня мочевины > 7 ммоль/л; частота дыхания ≥ 30 в минуту; снижение систолического артериального давления < 90 мм рт. ст. либо диастолического < 60 мм рт. ст. и возраст ≥ 65 лет) [11], и позволяющей определить место лечения больного (амбулаторно, госпитализация в стационар) (таблица 15).

При распределении по группам согласно шкале CURB-65 выявлено, что в группе низкого риска (0 баллов) преобладали пациенты с анамнезом приема АБП. Также в группе низкого риска, но с наличием 1 фактора преобладали больные, не принимавшие АБП. В группы с 2 (средний риск смерти), 3 и 4 (высокий риск смерти) баллами вошли преимущественно пациенты, не получавшие антибиотики до госпитализации (таблица 15).

Кроме того, все пациенты были разделены на две группы тяжести ВП согласно шкале IDSA/ATS, позволяющей выявлять пациентов с потребностью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии при наличии у больного одного большого критерия (потребность в ИВЛ или септический шок) или трех малых (систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст., многодолевая инфильтрация, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, частота дыхания > 30 в минуту,

нарушение сознания, повышение азота мочевины > 20 мг/дл, лейкопения < 4000 клеток/ мм^3 , тромбоцитопения < 100000 клеток/ мм^3 и гипотермия < 36 °C) [126].

В исследуемой популяции 1 243 (88,0 %) субъекта имели нетяжелое течение ВП и 169 (11,9 %) тяжелое. Выявлено, что АБП до госпитализации чаще принимали больные с нетяжелым течением — 16,6 %, тогда как среди больных с тяжелой ВП к приему антибиотиков прибегали только 11,8 % ($p < 0,001$).

Таблица 15. Распределение пациентов с ВП по группам риска летального исхода согласно шкале CURB-65 среди получавших и не получавших АБП амбулаторно

Показатель	Балл	Прием АБП амбулаторно	Без приема АБП амбулаторно
		n = 313 n (%)	n = 313 n (%)
CURB-65	0	172 (55)*	395 (35,9)
	1	90 (28,8)*	333 (30,3)
CURB-65	2	38 (12,1)*	256 (23,3)
	3	10 (3,2)*	78 (7,1)
	4	1 (0,3)*	29 (2,6)
	5	2 (0,6)	8 (0,7)

* $p < 0,05$ — по сравнению с пациентами, не принимавшими АБП амбулаторно

При установлении взаимосвязи между приемом антибиотиков амбулаторно и последующей потребностью в нахождении в ОРИТ и инвазивных манипуляциях выявлено, что лица, не применявшие антибиотики, достоверно чаще направлялись или переводились в отделение реанимации, а также требовали введения вазопрессоров и кислородотерапии (таблица 16). При этом длительность нахождения в ОРИТ, а также сроки введения вазопрессоров не отличались у пациентов с анамнезом приема антибиотиков и без него (таблица 17).

Таблица 16. Потребность в нахождении в отделении реанимации, введении вазопрессоров и инвазивной ИВЛ у пациентов с ВП, получавших и не получавших АБП амбулаторно

Показатель	Описание	
	Прием АБП амбулаторно n = 313 n (%)	Без приема АБП амбулаторно n = 1099 n (%)
Все пациенты	313 (22,2)	1099 (77,8)
Нахождение в ОРИТ	16 (5,1)*	116 (10,6)
Назначение вазопрессоров	5 (1,7)*	49 (4,7)
ИВЛ	5 (1,7)	44 (4,2)
Кислородотерапия	25 (8,3)*	151 (14,3)

* $p < 0,05$ — по сравнению с пациентами, не принимавшими АБП амбулаторно

Таблица 17. Длительность нахождения в ОРИТ, использования вазопрессоров и инвазивной ИВЛ у пациентов с ВП, получавших и не получавших АБП амбулаторно

	Описание	
	Прием АБП амбулаторно n = 313 <i>Me (Q25 – Q75)</i>	Без приема АБП амбулаторно n = 1099 <i>Me (Q25 – Q75)</i>
Сроки пребывания в ОРИТ, дни	3 (1; 5,5)	2 (1; 5)
Длительность введения вазопрессоров, дни	1,5 (0,8; 3,0)	1 (1; 3)
Длительность ИВЛ, дни	3,0 (1,5; 4,0)	1 (1; 3)

Для оценки влияния приема антибиотиков на каждый из этих параметров выполнен анализ отношения шансов. В результате установлено, что факт приема антибактериальных препаратов до госпитализации снижал вероятность развития

тяжелого течения ВП с потребностью нахождения в ОРИТ (ОШ 0,457, ДИ 95 % 0,266–0,782), применения вазопрессоров (ОШ 0,348, ДИ 95 % 0,137–0,881), и кислородотерапии (ОШ 0,545, ДИ 95 % 0,350–0,849), но не влиял на потребность в инвазивной ИВЛ. Кроме того, амбулаторная антибиотикотерапия была связана с более низкой летальностью в период госпитализации (ОШ 0,338, ДИ 95 % 0,184–0,621).

Для более детального изучения влияния антибактериальной терапии на амбулаторном этапе на исход ВП общая популяция разделена на две группы соответственно точке разделения (> 2 сопутствующих заболеваний), полученной в результате ROC-анализа (раздел 4.2, рисунок 1). Выделена группа больных, у которых сопутствующая патология отсутствовала либо имелось одно или два заболевания (n = 899), из них скончались 33 (3,67 %) человека. В результате статистического анализа выявлено, что у пациентов с менее чем тремя сопутствующими заболеваниями амбулаторный прием антибактериальных препаратов снижал вероятность смертельного исхода (ОШ 0,264, ДИ 95 % 0,080–0,870).

Дополнительно проведен более детальный анализ течения ВП у пациентов, принимавших группы препаратов, рекомендуемые для лечения внебольничной пневмонии: макролиды (кларитромицин, азитромицин), пенициллины (амоксициллин, амоксициллин/клавулановая, ампициллин), респираторные фторхинолоны (ФХ) — левофлоксацин, моксифлоксацин (таблица 18).

Таблица 18. Сроки приема различных групп АБП амбулаторно и дальнейшие сроки госпитализации у пациентов в ВП

Параметры	Пенициллины n = 115, n (%)	Макролиды n = 29, n (%)	Респираторные ФХ n = 14, n (%)
Длительность терапии, дни	3 (3; 7)	3 (3; 5)	5 (2; 6)
Сроки госпитализации, дни	11 (9; 13)	11 (8; 13)*	15 (9; 21)

* p < 0,05 — статистически значимый результат

При сравнении различных клинических параметров и сроков приема разных групп АБП и длительности последующей госпитализации статистически достоверные различия выявлены только в сроках госпитализации у пациентов, принимавших респираторные фторхинолоны и макролиды (таблица 18, таблица 19). При детализации по группам антибиотиков установлено, что ни последующий исход ВП, ни потребность в нахождении в ОРИТ, ИВЛ или вазопрессорах не зависели от используемой группы препаратов (макролиды, пенициллины, респираторные фторхинолоны) (таблица 19).

Таблица 19. Клиническое течение ВП у госпитализированных пациентов, получавших различные группы АБП до госпитализации

Параметры	Пенициллины n = 115 n (%)	Макролиды n = 29 n (%)	Респираторные фторхинолоны n = 14
Летальный исход	4 (3,4 %)	1 (3,4 %)	2 (14,3 %)
Нахождение в ОРИТ	4 (3,4 %)	3 (10,3 %)	2 (14,3 %)
Применение вазопрессоров	2 (1,7 %)		
ИВЛ	1 (0,9 %)	1 (3,4 %)	1 (7,1 %)

* $p < 0,05$ — статистически значимый результат

Стоит отметить, что в диссертационной работе проведена попытка соотнести принимаемые амбулаторно антимикробные препараты с выделенной в последующем бактериологической флорой в мокроте. Но оказалось, что в рутинной практике выявляемость этиологического агента крайне низкая, что не позволило сопоставить микробиологическую картину и ответ на антибиотикотерапию. Среди лиц, принимавших антибиотики на амбулаторном этапе, бактериологическое исследование мокроты назначено в 241 (77,2 %) случае, что оказалось достоверно чаще, чем у пациентов без предварительного лечения антимикробными препаратами — 741 (67,8 %) случай ($p < 0,001$). Можно

предполагать, что это обусловлено тем, что больные, у которых заболевание сопровождалось выделением мокроты, чаще прибегали к использованию АБП. При этом у первой группы пациентов рост микрофлоры был выделен в 109 случаях и только в 11 из них выявлена микрофлора, которая может быть этиологически значимым агентом ВП (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter spp.*), во всех остальных образцах были выявлены условно патогенные микроорганизмы, естественные обитатели ротовой полости.

Заключение. Результаты данного исследования продемонстрировали связь между амбулаторным приемом антимикробных препаратов и дальнейшим течением ВП в условиях стационара в виде снижения летальности (как в общей популяции, так и в группе больных, имевших не более двух сопутствующих заболеваний, либо не имевших их совсем), уменьшения потребности в вазопрессорах и в нахождении в отделении реанимации. При этом не выявлено различий между отдельными группами принимаемых антибиотиков (пенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны).

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШКАЛ CURB-65, CRB-65 И ИХ МОДИФИКАЦИЙ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

В исследовании выполнена оценка эффективности CURB-65 и CRB-65 в прогнозировании госпитальной летальности. Далее проведена модификация этих систем оценки для повышения их точности.

Система оценки CURB-65 позволяет определить условия лечения больного (амбулаторно или в больнице). Шкала включает ряд критериев (C (Confusion) — нарушение сознания вследствие пневмонии; U (Urea) — уровень мочевины > 7 ммоль/л; R (Respiratory rate) — частота дыхания ≥ 30 в минуту; B (Blood pressure) — систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. либо диастолическое < 60 мм рт. ст. и возраст ≥ 65 лет), за наличие каждого из которых присваивается по одному баллу [11]:

0–1 балл — низкий риск смерти, показано амбулаторное лечение;

2 балла — средний риск смерти, рекомендуется краткосрочная госпитализация;

> 3 баллов — высокий риск смерти, рекомендуется госпитализация;

4–5 баллов — высокий риск смерти, с вероятностью перевода в отделение реанимации.

Сравнительный анализ шкал CURB-65, CRB-65 осуществлен на популяции 1 020 пациентов с ВП. Каждый из параметров, используемых в шкалах CURB-65, CRB-65, подвергнут анализу у умерших и выживших (таблица 20).

Все показатели статистически значимо различались в группах сравнения, среди больных с летальным исходом отмечалось увеличение частоты дыхания как признака острой дыхательной недостаточности. Помимо этого, в группе умерших чаще встречалось повышение уровня мочевины, нарушение сознания, снижение артериального давления, что может свидетельствовать о развитии органной дисфункции (таблица 20).

Таблица 20. Показатели, входящие в шкалы CURB-65, CRB-65 у выживших и умерших больных, госпитализированных на территории г. Томска

Показатель	Благоприятный исход	Смерть	Сравнение
Нарушение сознания в связи с ВП	25 (1,9 %)	67 (52,3 %)	$p < 0,001$
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,2; 7,8)	14,4 (8,0; 24,0)	$p < 0,001$
ЧД в минуту	18 (17; 20)	24 (20; 26)	$p < 0,001$
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	100 (80; 120)	$p < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	60 (50; 75)	$p < 0,001$
Возраст, лет	60 (39; 74)	75 (58; 85)	$p < 0,001$

Таблица 21. Связь между количеством неблагоприятных факторов (количеством баллов) и риском смерти в период госпитализации ($n = 1020$)

Шкала	Количество баллов	Благоприятный исход n (%)	Смерть n (%)
CURB-65	0	383 (97,7)	5 (1,29)
	1	306 (97,1)	9 (1,3)
	2	192 (88,5)	25 (11,5)
	3	40 (58,8)	28 (41,18)
	4	4 (16,0)	21 (84,0)
	5	0 (0)	7 (100)
CRB-65	0	475 (97,7)	11 (2,3)
	1	386 (93,8)	21 (6,2)
	2	60 (11,5)	33 (88,5)
	3	3 (11,5)	23 (88,5)
	4	1 (12,5)	7 (87,5)

Вероятность летального исхода напрямую возрастала с увеличением числа баллов для каждой из шкал (таблица 21).

Далее вся выборка ($n = 1020$) была разделена в отношении 2:1 на тестовую ($n = 676$) и обучающую ($n = 344$), при этом статистически значимых различий между ними не наблюдалось.

Для сравнения прогностической ценности шкал построены ROC-кривые для общей выборки (рисунок 2) и для тестовой (рисунок 3). Площадь под кривой для оценки CURB-65 не превосходила CRB-65 и составила 0,870 (ДИ 95 % 0,848–0,890) для CURB-65 и 0,839 (ДИ 95 % 0,815–0,861) для CRB-65 ($p = 0,0036$) в общей выборке и 0,905 (ДИ 95 % 0,869–0,934) и 0,889 (ДИ 95 % 0,851–0,920) в тестовой соответственно ($p = 0,3692$). В случае тестовой выборки различия между кривыми оказались незначительными и статистически незначимыми.

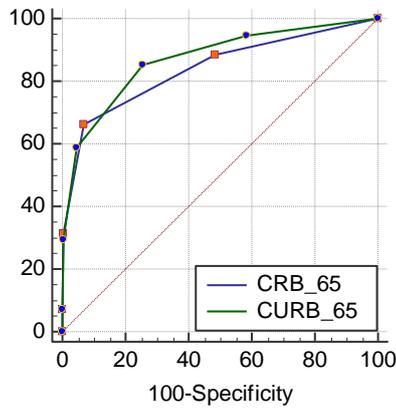


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых шкал CURB-65 и CRB-65 на общей выборке

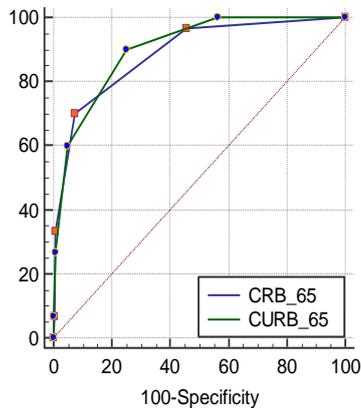


Рисунок 3. Сравнение ROC-кривых шкал CURB-65 и CRB-65 на тестовой выборке

В исследовании была выдвинута гипотеза о том, что модификация шкал повысит их диагностическую значимость. Для проверки этой гипотезы на обучающей выборке выполнен ROC-анализ для каждого из факторов с поиском наиболее точных точек разделения. В результате в исследуемой популяции получены новые значения для каждого показателя (таблица 22).

Таблица 22. Точки разделения исходной и модифицированной шкал CURB-65 и CRB-65

Параметр	Классические шкалы CURB-65/CRB-65	Модифицированные шкалы CURB-72/CRB-72*
Возраст, лет	65 и старше	Старше 72
Нарушение сознания	Да	Да
Мочевина крови	> 7 ммоль на л / -	> 9,5 ммоль на л / -
Частота дыхания	≥ 30 в минуту	> 21 в минуту
Систолическое АД	< 90 мм рт. ст.	≤ 105 мм рт. ст.
Диастолическое АД	≤ 60 мм рт. ст.	≤ 65 мм рт. ст.

* В связи с новой точкой разделения по критерию возраст > 72 лет модифицированным шкалам присвоены названия CURB-72 и CRB-72

Для каждой из модифицированных шкал на тестовой выборке построена ROC-кривая и проведено сравнение с ROC-кривыми классических шкал (рисунки 4, 5).

Площадь под кривой для модифицированной модели CURB-72 превзошла классическую CURB-65 и составила 0,946 (ДИ 95 % 0,916–0,967) и 0,905 (ДИ 95 % 0,869–0,934) соответственно ($p = 0,0034$). В случае с модификацией CRB-65 в шкалу CRB-72 AUC увеличилась с 0,889 (ДИ 95 % 0,851–0,920) до 0,910 (ДИ 95 % 0,874–0,938), но статистически значимо они не различались ($p = 0,0724$).

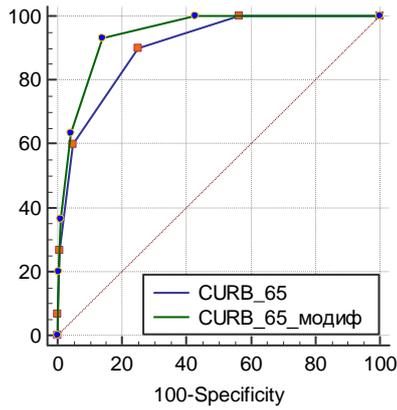


Рисунок 4. Сравнение ROC-кривых шкал CURB-65 и модифицированной CURB-65 (CURB-72)

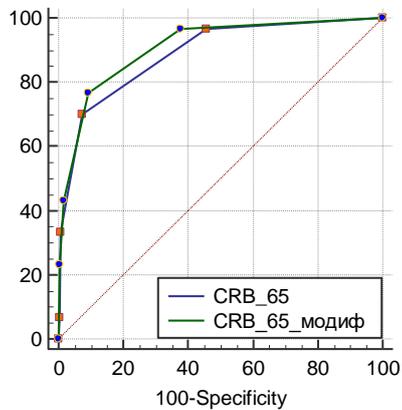


Рисунок 5. Сравнение ROC-кривых шкал CRB-65 и модифицированной CRB-65 (CRB-72)

При сравнении модифицированных шкал между собой (рисунок 6) новая шкала CURB-72 продемонстрировала максимальную точность в выявлении пациентов с риском госпитальной летальности, превзойдя CRB-72 ($p = 0,0347$).

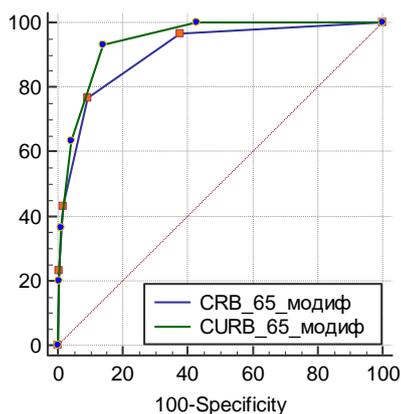


Рисунок 6. ROC-кривые для сравнения модифицированных шкал CURB-65 (CURB-72) и CRB-65 (CRB-72)

Точка разделения для каждой из шкал (как модифицированных, так и классических) составила > 1 балла, что соответствует клинической практике. В результате модифицированная система оценки CURB-65 (CURB-72) с измененными пороговыми значениями показала самую высокую чувствительность и специфичность (таблица 23), что позволяет наиболее точно выявлять не только пациентов с высоким риском смерти, но и больных с благоприятным прогнозом.

Таблица 23. Характеристики кривых классических шкал CRB-65 и CURB-65 и их модификаций

Шкала	AUC, ДИ	Чувствительность	Специфичность
CRB-65	0,889 (ДИ 95 % 0,851–0,920)	70,00	92,68
CURB-65	0,905 (ДИ 95 % 0,869–0,934)	90,00	74,84
Модифицированные шкалы			
CRB-72	0,910 (ДИ 95 % 0,874–0,938)	76,67	90,76
CURB-72	0,946 (ДИ 95 % 0,916–0,967)	93,33	85,99

1. Заключение. Учитывая высокую летальность, связанную с ВП, поиск новых способов оценки риска смерти остается важной целью в современной науке. В исследовании был предложен новый методологический подход для улучшения

прогностической значимости шкал CURB-65 и CRB-65. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модифицированные CURB-65 (CURB-72) и CRB-65 (CRB-72) демонстрируют потенциал в оценке прогноза ВП и превосходят классические шкалы в реальной клинической практике. При этом CURB-72 обладает максимальной чувствительностью и специфичностью. Полученные результаты представляют несомненный интерес и требуют подтверждения в проспективных исследованиях. Для практического здравоохранения полезным могут стать данные об изменении точек разделения в шкалах и необходимости повышенного внимания к пациентам с частотой дыхания > 21 в минуту вместо принятых в шкалах ≥ 30 и гипотонией ≤ 105 мм рт. ст. вместо < 90 мм рт. ст. для систолического АД и ≤ 65 мм рт. ст. вместо ≤ 60 мм рт. ст. для диастолического АД, при принятии тактических решений и определении места лечения больного (амбулаторно или в стационаре).

ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

7.1 Оценка выполнения разных этапов бактериологического исследования мокроты в клинической практике

Одной из задач диссертационной работы стала оценка диагностической значимости микробиологического исследования мокроты.

Культуральное исследование мокроты назначено 982 (69,5 %) пациентам, но только у 657 (66,9 % от количества случаев назначений) больных материал был собран и доставлен в лабораторию.

Первый этап — бактериоскопия

Информация о выполненной бактериоскопии имелась в 478 (72,7 %) образцах из 657, из них 155 (32,3 % среди образцов, подвергшихся микроскопическому исследованию) были забракованы, а 324 (67,7 %) подверглись дальнейшему бактериологическому исследованию. Необходимо отметить, что указанным выше критериям качественной мокроты [17] соответствовали только 26 образцов из 478.

Еще 172 бактериологических посева были выполнены без предварительной бактериоскопии, либо информации об этом не было в истории болезни.

Второй этап — бактериологическое исследование

Всего среди образцов мокроты был произведен 497 посев на чашку Петри. Рост микрофлоры получен в 444 случаях (89,3 %). Из них в 397 (89,4 %) образцах выявлен рост микроорганизмов, не являющихся возбудителями внебольничной пневмонии, что свидетельствует о нарушении техники сбора мокроты и по факту исследовании слюны, контаминированной микроорганизмами верхних отделов дыхательных путей. Наиболее частыми микроорганизмами среди них были

Streptococcus viridans, *Candida spp*, кроме того, выделялись *Neisseria spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis*.

В других 22 (4,9 %) образцах выделены возбудители, которые могли иметь этиологическую роль, но их количество (КОЕ) оказалось диагностически не значимым.

Только в 49 случаях выявлены возбудители в диагностическом количестве, которые могли иметь этиологическое значение и действительно быть возбудителями пневмонии (таблица 24).

Структура возбудителей оказалась следующей: *Streptococcus pneumoniae* — 13, *Klebsiella pneumonia* — 11, *Escherichia coli* — 8, *Acinetobacter spp.* — 6, *Pseudomonas aeruginosa* — 6, *Staphylococcus aureus* — 5.

Таблица 24. Количество образцов мокроты на разных этапах бактериологического исследования

Этап исследования	Количество
Общее количество пациентов	1 412
Культуральное исследование мокроты назначено	982
Образец был собран и доставлен в лабораторию	657
Бактериоскопия проведена	478 (72,7 %) от общего количества образцов мокроты
Образцы, соответствующие критериям пригодности для дальнейшего посева по данным бактериоскопии	26
Бактериологический посев	497 (75,6 %) от общего количества образцов мокроты
Рост этиологически значимых возбудителей ВП в диагностическом количестве (КОЕ)	49 (7,4 %) от общего количества образцов мокроты

Анализ показал, что в практической деятельности стационаров, оказывающих экстренную помощь, культуральное исследование мокроты назначается 69,5 % пациентов, однако назначение выполняется лишь в 66,9 % случаев, что, возможно, связано с затруднениями, возникающими у больных при сборе материала. Также отмечено, что в каждом третьем результате отсутствовала информация о первом этапе — бактериоскопическом, имеющем важное значение для отсеивания некачественных образцов до посева на чашку Петри (таблица 24).

7.2 Соотношение этапов культурального исследования мокроты с длительностью и этапами госпитализации

Далее для оценки диагностической и терапевтической значимости бактериологического посева проанализированы сроки забора и готовности результата в соотношении со сроками госпитализации, длительности и времени смены антибактериальной терапии (рисунок 7).

Установлено, что сбор мокроты осуществлялся на 3 (1; 5) день от начала госпитализации, в то время как антибактериальная терапия назначалась всем пациентам в первые сутки. Результаты бактериологического исследования были готовы на 6 (4; 8) день нахождения в стационаре, при этом в 20 (1,5 %) случаях пациент был уже выписан из лечебного учреждения. Стоит отметить, что здесь речь идет о сроках формирования заключения, которое делает бактериолог, когда вписывает данные бактериологического посева в бланк. Определенное время необходимо для того, чтобы результат был доставлен в клиническое отделение и попал в руки непосредственно лечащему врачу. К сожалению, отследить эту информацию в исследовании не представлялось возможным, но с высокой вероятностью этот процесс мог занимать сутки и более.

При сопоставлении полученных результатов с информацией о длительности антибактериальной терапии среди пациентов, которым проводилось бактериологическое исследование респираторных образцов (491 пациент), получены данные о том, что ее продолжительность составила 10 (9; 12) дней. Смена

антимикробных препаратов ввиду неэффективности стартового режима проведена у 91 (6,4 %) пациента и произведена через 5,5 (4,0; 10,0) суток от начала госпитализации (ранее выполнения бактериологического анализа мокроты). При этом изменения в антибактериальной терапии осуществлялись эмпирически, с использованием стандартных схем и комбинаций и никак не были связаны с микробиологическими данными.

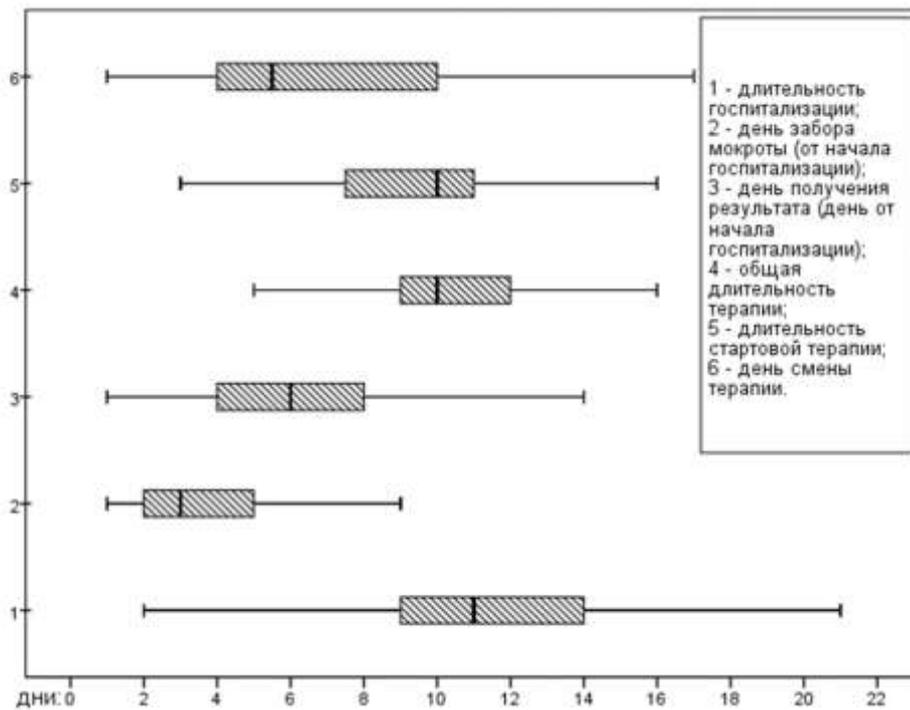


Рисунок 7. Сроки выполнения культуральных исследований и длительности госпитализации у пациентов, которым выполнено бактериологическое исследование мокроты

Заключение. Данное исследование показало редкое выполнение требований методики бактериологического исследования мокроты в условиях отделений, оказывающих экстренную помощь по профилю терапия и пульмонология, и, как следствие, низкую ценность метода для принятия решения при выборе антибактериальной терапии.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема определения факторов риска летального исхода при внебольничной пневмонии является актуальным вопросом для систем здравоохранения всех стран мира. В базе данных PubMed.gov (National Center for Biotechnology Information, Национальный центр биотехнологической информации Соединенных Штатов Америки) опубликовано более полутора тысяч научных работ по этой теме, что свидетельствует о значительной заинтересованности ученых в ее решении.

В выполненное исследование включены данные всех пациентов с ВП, госпитализированных в одном городе в разные стационары в течение календарного года.

Медиана возраста больных, госпитализированных с ВП, составила 61 (40; 76) год, при этом мужчины оказались достоверно моложе женщин — 57 (38; 69) и 66 (45; 79) лет соответственно. При сравнении возрастных особенностей всей популяции в подобных исследованиях, реализованных в разных регионах мира, аналогичный возраст оказался у заболевших ВП в Великобритании (61,6) [150] и Исландии (62,8) [94]. При этом на территории Турции средний возраст пациентов составил 67 ± 16 лет [148], в США — 69 лет [151], в Сингапуре — 71,4 года [152], а в Португалии — 73,1 года [153]. Полученные данные заслуживают внимания и могут свидетельствовать о неодинаковой подверженности ВП разных возрастных групп в различных климатических регионах мира.

При этом при разделении на возрастные группы в молодом возрасте (18–44) мужчины преобладали над женщинами — 31,2 % и 21,2 % соответственно от общего количества каждой гендерной группы. Среди пациентов старческого возраста (75–90 лет) картина изменилась, и доля мужчин составила 16,2 %, а женщин 28,7 %. Полученные результаты отражают демографическую картину России в целом. Так, по данным Росстата, на 2017 год количественное соотношение мужского и женского населения в группе до 34 лет было равным, но далее

количество россиянок начинало преобладать, и среди населения старше 70 лет на одну тысячу мужчин пришлось 2 415 женщин [154].

При анализе социального положения установлено, что большую часть составили пациенты 60 лет и старше, что подтверждает мировые данные о высокой подверженности внебольничной пневмонии лиц пожилого и старческого возраста [20]. Обращает внимание тот факт, что достаточно большой оказалась доля неработающих пациентов в возрасте до 60 лет — 21,3 %. При этом количество безработных мужчин достоверно преобладало над женщинами. Кроме этого, мужчины чаще поступали из домов ухода, не имели определенного места жительства и проживали в студенческих общежитиях.

Самой частой жалобой стал кашель, вторым по частоте симптомом оказалась лихорадка, далее следовали общая слабость, одышка, гнойная мокрота, боль в грудной клетке. Результаты других исследований демонстрируют кашель и лихорадку как наиболее распространенные симптомы, встречающиеся в 75–85 % случаев ВП [94, 151]. При этом у пациентов с тяжелой пневмонией одышка выходит на лидирующую позицию и выявляется в 90,6 % случаев [76].

При изучении сопутствующей патологии установлено, что 70,2 % больных имели хотя бы одно хроническое заболевание. Это сопоставимо с данными других ученых, которые указывают на наличие какого-либо сопутствующего заболевания у 82 % и даже 95 % пациентов, госпитализирующихся с ВП [26, 151]. В изучаемой популяции ИБС, сердечная недостаточность II–III стадии и ХОБЛ были наиболее частой сопутствующей патологией. При этом женщины достоверно чаще страдали ИБС, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, заболеваниями почек и имели хроническую болезнь почек 3–5 стадии. У мужчин же в сопутствующей патологии преобладала хроническая обструктивная болезнь легких. Полученные результаты подтверждаются учеными во главе с В. В. Павленко (2021), которые пришли к выводу, что ХОБЛ занимает лидирующую позицию среди всей сопутствующей патологии ВП [26]. Кроме того, есть данные о том, что частота развития ВП у пациентов с ХОБЛ примерно в 18 раз выше, чем у пациентов без нее [155].

Мужчины также чаще злоупотребляли алкоголем, страдали инъекционной наркоманией, инфекцией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, и хроническими заболеваниями печени (за исключением цирроза). Данные относительно злоупотребления алкоголем соответствуют результатам общенационального исследования N. M. Gupta и соавт. (2019), реализованного на территории Соединенных Штатов Америки. Ученые установили, что среди пациентов с ВП алкоголизмом страдают преимущественно мужчины, они моложе остальных участников, для них характерно более тяжелое течение заболевания с потребностью в нахождении в отделении реанимации, более высокие затраты и худший прогноз по сравнению с остальной популяцией [156].

Также установлено, что действующими курильщиками оказались 282 (21,0 %) человека, при этом мужчины статистически достоверно курили чаще, а медиана индекса курильщика у мужчин значительно преобладала над значением индекса у курящих женщин — 25,0 (14,2; 40,0) против 9,0 (0; 20) пачка/лет.

В поисках факторов неблагоприятного исхода ВП выполнено сравнение особенностей течения и проявлений ВП у умерших и выживших пациентов. Госпитальная летальность в исследуемой популяции составила 9,1 %, при разделении на гендерные группы — 8,4 % среди мужчин и 10 % среди женщин, статистических различий выявлено не было ($p = 0,306$).

Сроки пребывания в больнице для пациентов с неблагоприятным исходом оказались в пять раз короче. Интересным наблюдением стало то, что умершие больные госпитализировались в лечебные учреждения на двое суток раньше выписанных. Медиана по срокам госпитализации от момента появления первых симптомов составила 3 (2; 6) суток для умерших и 5 (3; 7) для выписанных. Выявленные закономерности могут быть связаны с изначально более агрессивным и быстрым течением заболевания. Вместе с тем нельзя исключать, что данные показатели не являются истинными, и у пациентов в тяжелом состоянии просто невозможен был качественный сбор анамнеза.

Необходимо отметить тот факт, что жалобы на кашель, лихорадку, боль в грудной клетке, а также указание в медицинской документации на острое начало

заболевания чаще встречались у выживших пациентов. Это опять же может быть связано с их более стабильным состоянием и возможностью диалога с врачом, но не с отсутствием этих симптомов у умерших больных. В связи с этим можно сделать вывод, что анамнестические данные, как и жалобы, безусловно, важны, но являются субъективными и не могут служить предикторами в модели неблагоприятного исхода, в том числе из-за невозможности их качественного сбора у пациентов в тяжелом состоянии.

Среди других факторов, связанных с неблагоприятным исходом, выделен ряд параметров, статистически достоверно преобладавших в группе умерших пациентов.

Возраст. Медиана возраста для выживших составила 60 (39; 74) лет, тогда как для умерших этот параметр оказался на 15 лет больше — 75 (58; 85) лет. Выявленные закономерности подтверждаются другими работами, указывающими на прямую связь между увеличением возраста и риском смерти от внебольничной пневмонии [68, 153].

Курение. В отношении курения выявлена интересная тенденция. Среди выживших пациентов курильщиков было значительно больше, чем среди умерших — 21,9 % и 10,2 % соответственно. На первый взгляд, эти результаты кажутся противоречивыми, поскольку курение считается фактором риска, повышающим вероятность развития и тяжелого течения пневмонии [157, 158], и по данным российских ученых около половины больных с тяжелой ВП курили в настоящий момент либо в прошлом [47]. Но вместе с тем стаж и индекс курильщика умерших пациентов почти вдвое превышали данные показатели у выписанных домой. Стоит отметить, что связь между курением и смертью при пневмонии является обсуждаемой темой на протяжении многих лет [10]. По данным ученых, табакокурение способствует развитию тяжелой пневмококковой пневмонии, протекающей с сепсисом даже в молодом возрасте [159]. Кроме того, есть данные о том, что курение увеличивает вероятность смерти от любой инфекции, в частности пневмонии, при этом риск летального исхода возрастает с увеличением

количества лет стажа, что подчеркивает важность как первичной профилактики, так и отказа от курения [159, 160].

Сопутствующая патология. Ряд исследований доказывает связь между вероятностью развития ВП и наличием у пациентов таких заболеваний, как ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярная болезнь, ХБП, СД, БА, анемия, деменция, неврологические нарушения и онкопатология [161].

В диссертационной работе в отношении сопутствующей патологии выявлены значительные различия в изучаемых группах. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС и ХСН), сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3–5 стадии, перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения, неврологические заболевания, включающие болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и деменцию, а также злоупотребление алкоголем чаще встречались в группе летального исхода. При расчете отношения шансов каждая из этих нозологий увеличивала вероятность летального исхода ВП. В свою очередь, оценка влияния количества сопутствующих заболеваний на исход ВП при помощи ROC-анализа позволила выявить, что наличие трех и более патологий статистически достоверно увеличивало вероятность летального исхода. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, результаты которых говорят о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что часто становится непосредственной причиной смерти при ВП [32, 88]. Сахарный диабет как фактор риска смерти при ВП также не вызывает сомнений. Учеными установлено, что он повышает вероятность летального исхода в 4 раза [91].

Стоит отметить, что частота встречаемости ХОБЛ в обеих группах оказалась схожей. В целом это сопоставимо с заключениями других работ, выполненных в разных регионах мира и не выявивших влияния ХОБЛ на исходы внебольничной пневмонии [82, 83, 84]. Но важно отметить исследования, доказывающие обратное. Так, по данным Л. Б. Постниковой и соавт. (2020), в группе пациентов, умерших от ВП, наряду с сердечно-сосудистой патологией выявлено преобладание ХОБЛ [76]. В целом, несмотря на большое количество

исследований в данной тематике, вопрос роли ХОБЛ в исходе ВП остается открытым.

Отдельного внимания заслуживает отсутствие различий в частоте смертельных исходов среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее. Вероятно, ВИЧ не играет доминирующей роли в развитии тяжелого течения пневмонии по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. Принципиальное значение здесь, безусловно, имеет уровень иммунодефицита и вирусной нагрузки у каждого больного, и в случае начальных стадий заболевания течение ВП не будет отличаться от пациентов, не инфицированных ВИЧ. Пневмонии как вторичное проявление тяжелого иммунодефицита наиболее часто регистрируется у больных ВИЧ при уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл и вирусной нагрузке от 10 000 до 100 000 коп/мл [162], но данное состояние не имеет ничего общего с ВП, и причиной его развития являются возбудители оппортунистических инфекций [163].

Антропометрические данные. Медиана индекса массы тела оказалась в пределах нормы в обеих группах — 24,7 (21,7; 29,5) для выживших и 23,1 (20,6; 27,5) для умерших. Вместе с тем интересно отметить, что индекс массы тела у умерших пациентов был достоверно ниже, чем у выживших ($p = 0,005$). Это согласуется с другими исследованиями, связывающими дефицит массы тела с повышенным риском летального исхода при пневмонии [72, 73, 74]. Кроме того, по данным R. Y. Kim и соавт. (2021), показатель ИМТ, еще входящий в нормальные значения массы тела $\leq 22,93$, стал фактором риска тридцатидневной летальности, что подтверждает полученные результаты [75].

Показатели витальных функций и потребность нахождения в отделении реанимации. В популяции пациентов с летальным исходом уже в момент поступления в больницу чаще наблюдались признаки органной дисфункции: гипотония, тахикардия, одышка, потребность в нахождении в отделении реанимации, кислородной поддержке, ИВЛ и вазопрессорах. Значимость показателей жизненно важных функций организма в прогнозировании исхода пневмонии многократно доказана ранее, и они входят в традиционные шкалы

оценки тяжести и прогноза ВП [10, 11, 127, 129, 164]. Но нужно сказать, что точки деления для этих показателей до сих пор обсуждаются, и не прекращаются исследования по поиску максимально точных цифровых показателей, выход за границы которых с высокой вероятностью предсказывал бы смерть. Также важно отметить, что невозможно установить влияние ИВЛ, вазопрессоров и факта нахождения в реанимации на исход заболевания, поскольку очевидно, что использование ИВЛ у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вазопрессоров при сердечно-сосудистой недостаточности и само нахождение в отделении реанимации являются жизненно необходимыми мероприятиями. Эти события скорее отражают тяжесть состояния пациента и направлены на поддержание жизненно важных функций, и преобладание этих параметров в группе умерших вполне закономерно. При этом есть работы, подчеркивающие сроки начала ИВЛ и демонстрирующие, что потребность в искусственной вентиляции легких уже при поступлении в больницу показывает самый высокий риск смерти в течение первых трех дней [12].

Лабораторные параметры. В общем анализе крови у пациентов с летальным исходом отмечался более высокий уровень лейкоцитов, в том числе сегментоядерных и юных форм нейтрофилов, что закономерно и свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Также в этой группе наблюдалось снижение уровня тромбоцитов, эритроцитов и гематокрита. Одновременно с этим в биохимических показателях умерших больных отмечалось повышение уровня трансаминаз, креатинина, мочевины, билирубина. Можно предполагать, что тенденция к тромбоцитопении, снижению гемоглобина и гематокрита связана с проявлениями тяжелой инфекции, развитием синдрома системной воспалительной реакции [102] и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что характерно для тяжелого течения пневмонии [165]. В проявления сепсиса можно отнести и изменения в биохимической картине крови, указывающие на развитие и прогрессирование органной дисфункции [166, 167].

Объем поражения легочной ткани. Рентгенологические данные также вполне закономерно подтверждают более обширное поражение легких у умерших

пациентов. Более трех сегментов были вовлечены в воспалительный процесс у значительно большего количества пациентов в группе с неблагоприятным исходом. Помимо этого, у умерших пациентов значительно чаще наблюдались деструкция легочной ткани и плевральный выпот. Прямая связь между объемом поражения легочной паренхимы и тяжестью течения ВП установлена на самых ранних этапах изучения проблемы данного заболевания, и мультилобарное поражение входит в общепринятые шкалы PSI [10], SMART-COP [129], критерии тяжести ATS и IDSA [126].

В отношении лекарственной терапии выявлено, что каждый пятый пациент прибегал к лечению антимикробными препаратами на амбулаторном этапе. Полученные результаты соответствуют данным других исследователей, по сведениям которых, до поступления в больницу антимикробные препараты получают от 10 % до 35 % больных [47, 94, 97]. Закономерно встает вопрос о том, как это может влиять на дальнейшее течение ВП уже в стационаре, поскольку сам факт госпитализации говорит о вероятной неэффективности амбулаторной антибиотикотерапии. Исследования, имеющиеся на эту тему, немногочисленны, а результаты их противоречивы. Так, по данным одних ученых, амбулаторная антибактериальная терапия увеличивает вероятность летального исхода во время госпитализации [97], по сведениям других — не влияет на частоту смерти в общей популяции пациентов с ВП, но увеличивает ее вероятность у больных с ХСН [96]. В свою очередь, R. Amago и соавт. (2017 г.), наоборот, показали более низкую частоту септического шока и меньшую потребность в ИВЛ у больных, получавших АБП до попадания в больницу [98].

По результатам диссертационного исследования установлено, что пациенты, принимавшие антимикробные препараты амбулаторно, имели более легкое течение болезни в сравнении с больными, не получавшими АБП. При использовании прогностических шкал они чаще попадали в группу низкого риска летального исхода по CURB-65 и реже имели тяжелое течение ВП с потребностью госпитализации в ОПИТ согласно критериям IDSA/ATS. Частота летальных исходов в первой группе оказалась достоверно ниже, чем у больных, не

прибегавших к антибиотикам, и составила 3,8 % и 10,6 % соответственно. Кроме того, эти больные реже требовали нахождения в ОРИТ и введения вазопрессорных препаратов. Последнее наблюдение имеет большое значение, поскольку септикоиндуцированная гипотензия, развивающаяся как осложнение тяжелой инфекции, является независимым фактором летального исхода при ВП [168]. При расчете отношения шансов установлено, что амбулаторный прием антимикробных препаратов был связан с более низкой потребностью в кислородотерапии, вазопрессорах и нахождении в ОРИТ, а также с более низкой госпитальной летальностью. При детализации на отдельные группы больных, у пациентов, имевших менее трех сопутствующих заболеваний, либо не имевших их совсем, лечение АБП на догоспитальном этапе также снижало вероятность смертельного исхода.

При этом не было установлено различий по вышеперечисленным параметрам в зависимости от используемых групп препаратов (пенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны). К аналогичным выводам приходят другие исследователи, сравнивающие разные схемы эмпирической терапии уже в стационаре. Так, по данным S. D. Reeves и соавт. (2024), не наблюдалось существенных различий в частоте внутрибольничной смерти при использовании стандартных схем антибиотикотерапии (доксциклин и β -лактамы, макролид и β -лактамы, монотерапия респираторным фторхинолоном) [169]. В метаанализе, включившем данные 39 рандомизированных исследований, также не было никакой существенной разницы в смертности в зависимости от того, какой препарат применялся (β -лактамы, фторхинолон или макролид) в монотерапии либо в различных комбинациях [170].

Что касается клинических проявлений ВП, то больные с анамнезом приема антибиотиков до попадания в стационар имели более выраженную клиническую картину и достоверно чаще жаловались на кашель, гнойную мокроту и лихорадку. Можно предполагать, что выраженность симптомов инфекции дыхательных путей имеет прямую связь с принятием решения врача или самого пациента о начале лечения антибактериальными препаратами. Особого внимания заслуживает тот

факт, что 19,2 % больных, получавших АБП, имели признаки острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Это позволяет предполагать назначение антибиотиков при вирусных инфекциях, когда точка приложения для препарата отсутствует. Полученные результаты подтверждаются другими исследователями, свидетельствующими о широком злоупотреблении антибиотиками при респираторных инфекциях и назначении их при диагнозах, не подразумевающих применения АБП в 41 % случаев [171].

В лабораторных тестах выявлено, что предшествующий прием антибиотиков связан с более низким значением лейкоцитов крови, но не связан с уровнем С-реактивного белка. Данные других исследователей также демонстрируют связь между антибактериальным лечением перед госпитализацией и менее выраженным лейкоцитозом [172].

Подводя итоги темы амбулаторной антибиотикотерапии, следует сказать, что в современном мире важно минимизировать необоснованное использование АБП, которое неуклонно ведет к росту антибиотикорезистентности. С другой стороны, выявленные закономерности в виде более низкой летальности, меньшей потребности в вазопрессорах и нахождении в отделении реанимации среди больных получавших антибактериальные препараты амбулаторно вызывают несомненный интерес и требуют более детального изучения.

В современных исследованиях большое внимание уделяется поиску наиболее точной модели, которая бы с высокой вероятностью позволила прогнозировать тяжелое течение и неблагоприятный исход у пациентов с ВП.

Шкалы CURB-65 и CRB-65 используются во всем мире для первоначальной оценки состояния больного и определения места его лечения. Они достаточно просты в применении, но в тоже время имеют погрешности, и их прогностическая способность далека от идеальной. В диссертационной работе выполнена оценка значимости CURB-65 и CRB-65 в прогнозировании госпитальной летальности с последующей их модификацией для повышения точности.

В общей выборке частота смертельных исходов у пациентов с ≥ 2 баллами по шкале CURB-65 оказалась несколько выше, чем в исследовании W. S. Lim и

соавт. [11], на основании которого эти шкалы были созданы. Ученые продемонстрировали, что среди больных ВП с 2 баллами по шкале CURB-65 в течение 30 дней смерть наступила в 9,2 % случаев (средний риск смерти), с ≥ 3 баллами в 22 % (высокий риск смерти). В диссертационной работе оценивалась только госпитальная летальность, но даже в период госпитализации у пациентов с 2 баллами доля смертей составила 11,5 %, с 3 — 41,18 %, с 5 баллами было 7 больных, и все они умерли.

Кроме того, ученые во главе с W. S. Lim предложили пациентам из групп низкого риска (< 2 баллов по шкале CURB-65 и < 1 по CRB-65) амбулаторное оказание помощи. По результатам диссертационного исследования, среди больных, имевших 0 баллов по шкале CURB-65, умерли 5 (1,29 %) пациентов, 1 балл — 9 (1,3 %) больных, а в группе с 0 баллов по CRB-65 смерть наступила в 11 (2,3 %) случаях, и, согласно тактике принятия решений, эти пациенты должны были лечиться амбулаторно [11]. Мнения других ученых о значимости этих систем оценки в выявлении пациентов с легким течением ВП неоднозначны, и в ряде работ их точность также ставится под сомнение [116, 121]. Так, по данным А. Пг и соавт. (2019), среди пациентов с 0–1 баллом по CURB-65 15,6 % были госпитализированы в отделение реанимации, а 0,6 % умерли [116]. В то же время в метаанализе М. Н. Ebell и соавт. (2019) сделан вывод о достаточно высокой точности CRB-65 в выявлении пациентов с низким риском смерти, и при сортировке по шкале вероятность летального исхода в группе амбулаторного лечения не превышает 0,5 % [119].

В результате ROC-анализа, выполненного в исследовании, точка разделения для обеих систем оценки составила > 1 балла, и при наличии у больного более одного критерия как по шкале CURB-65, так и CRB-65, несомненно, необходима госпитализация.

Кроме того, для каждого из параметров CURB-65 и CRB-65 выполнен ROC-анализ с поиском наиболее точных точек разделения. В результате проведена модификация шкал с изменением следующих критериев: возраст — старше 72 лет, мочевины $> 9,5$ ммоль/л, частота дыхания > 21 в минуту, систолическое АД

≤ 105 мм рт. ст., диастолическое АД ≤ 65 мм рт. ст. Модифицированным шкалам присвоены названия CURB-72 и CRB-72.

Настоящее исследование продемонстрировало максимальную точность модифицированных шкал (CURB-72 и CRB-72) при более высоких значениях АД и более низкой частоте дыхания, что в классических шкалах могло бы привести к недооценке вероятности смерти.

В целом, если важность оценки частоты дыхания (как признака дыхательной недостаточности) не вызывает сомнений, то роль гипотонии является предметом обсуждения и ставится под сомнение некоторыми учеными. Так, Н. Y. Li и соавт. (2015) пришли к выводу, что CURB-65 можно упростить, исключив низкое АД, что не только не снизит, но и улучшит прогнозирование смерти у пациентов с ВП [139].

В исследуемой популяции в момент поступления в больницу снижение систолического АД до уровня < 90 мм рт. ст. выявлено только у 26,6 % умерших больных, в свою очередь, снижение диастолического АД до значения < 60 мм рт. ст. зарегистрировано у 29,7 % больных с летальным исходом. Кроме того, лишь у 36 больных во всей популяции частота дыхания оказалась ≥ 30 в минуту. При этом из 128 умерших больных данный критерий был установлен только в 22 случаях (17,2 %). Полученные данные оказались сопоставимы с результатами работы Q. Guo и соавт. (2023), в которой частота дыхания ≥ 22 в минуту и САД ≤ 100 мм рт. ст. демонстрировали большую надежность в выявлении пациентов с риском смерти, нежели общепринятые показатели классических шкал [140].

Таким образом, частота дыхания > 21 в минуту, систолическое АД ≤ 105 мм рт. ст. и диастолическое АД ≤ 65 лучше подходят для прогнозирования смерти, о чем свидетельствует значительное улучшение показателей площади под кривой для обеих шкал.

Вопрос о значимости мочевины в шкале CURB-65 остается открытым по сей день. По данным разных исследователей, модели CURB-65 и CRB-65 демонстрируют сопоставимую ценность [117, 118]. Так, в мета-анализе под руководством J. D. Chalmers (2010) сделан вывод об отсутствии существенных

различий между шкалами в прогнозировании смерти от ВП. В диссертационном исследовании при сравнении шкал CURB-65 и CRB-65 между собой первая превзошла вторую на общей выборке, но на тестовой выборке различий выявлено не было. Вместе с тем изменение порогового значения до 9,5 ммоль/л вместо 7 ммоль/л в общепринятой модели увеличивало точность шкалы.

Изменение возраста в модифицированной модели до >72 лет повысило точность шкалы, но полученные результаты требуют особого обсуждения, поскольку возрастной порог неблагоприятного исхода увеличен на 8 лет по сравнению с шкалами CURB-65 и CRB-65. По данным ученых, в разных возрастных группах старше 65 лет летальность значительно отличается в каждом десятилетнем интервале, увеличиваясь с возрастом [67, 69]. Кроме того, ученые во главе с С. М. Luna (2016) пришли к выводу, что до 80 лет сам по себе возраст не являлся фактором риска неблагоприятного исхода, и доля смертей в группе лиц моложе 65 лет с одной сопутствующей нозологией либо вообще без нее составила 4,2 %, что не отличалось от летальности среди пациентов в возрасте 65–79 лет, также имевших не более одного сопутствующего заболевания (4,9 %), ($p > 0,05$). Кроме того, в модифицированной японской версии CURB-65 шкале A-DROP этот порог составляет ≥ 70 лет для мужчин и ≥ 75 лет для женщин [127]. В диссертационном исследовании именно возраст 72 года показал максимальную чувствительность и специфичность в прогнозировании летального исхода ВП, что, безусловно, представляет интерес, но требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Модифицированная шкала CURB-72 показала как наиболее высокую чувствительность, определяющую вероятность смерти, так и максимальную специфичность, позволяющую точно выявлять больных с минимальным риском. Точка деления для обеих модифицированных систем оценки составила > 1 балла. То есть пациенты с 2 баллами и более должны госпитализироваться.

Учитывая высокую летальность, связанную с ВП, поиск новых способов оценки риска смерти у госпитализированных пациентов остается важной целью в современной науке. В исследовании предложен новый методологический подход

для улучшения прогностической значимости шкал CURB-65 и CRB-65. Полученные результаты свидетельствуют о том, что новые модели CURB-72 и CRB-72 демонстрируют потенциал в оценке прогноза ВП и превосходят классические шкалы. При этом CURB-72 обладает максимальной чувствительностью и специфичностью.

Еще один вопрос, представляющий несомненный научный интерес, — это роль этиологического фактора в прогнозе внебольничной пневмонии. Данное исследование показало, что среди всех собранных образцов мокроты при бактериологическом исследовании только в 7,4 % случаев был выделен рост этиологически значимых бактерий в диагностическом количестве. При этом большую часть составили грамотрицательные возбудители, не являющиеся ключевыми агентами ВП, такие как *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, что связано прежде всего с их относительной неприхотливостью в выделении и устойчивостью к стандартным схемам эмпирической антимикробной терапии (макролидам, цефалоспорином 3 поколения, иногда респираторным фторхинолонам). Ввиду этого анализ связи этиологического агента с исходом ВП оказался невозможен.

Можно предполагать, что причиной полученных результатов в первую очередь явилось нарушение техники забора материала, учитывая, что в большей части образцов выявлена флора, характерная для ротовой полости.

Второй причиной, повлиявшей на качество бактериологической диагностики, стали сроки забора материала. Согласно требованиям клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ВП, следует как можно раньше проводить сбор мокроты, желательно до начала антимикробной терапии [17]. Установлено, что мокрота собиралась для исследования на 3 (1; 5) сутки, в то время как антибактериальная терапия была назначена всем пациентам с момента госпитализации. Результаты бактериологического исследования были готовы на 6 (4; 8) день, при этом смена антимикробных препаратов ввиду неэффективности стартового режима проводилась уже через 5,5 (4,0; 10,0) суток. Изученная литература подтверждает предположения о причинах неэффективности метода в

рутинной практике в связи с нарушением времени забора мокроты. Так, по данным ученых, прием антибиотиков в течение суток позволял микроскопически выявлять возбудителей при окраске по Граму только в 14 % случаев, а рост бактерий в чашке Петри в 29 % случаев. При этом у пациентов, не получающих антибактериальную терапию на момент забора мокроты, эти показатели составляют 80 % и 93 % соответственно [173].

Третьей причиной низкой эффективности метода, согласно полученным данным, явилась недостаточно жесткая сортировка образцов уже на аналитическом этапе лаборатории. Бактериологическое исследование мокроты состоит из двух стадий: первая — бактериоскопия мазка с подсчетом лейкоцитов, эпителиальных клеток и оценкой пригодности образца для дальнейшего посева [17], вторая — собственно бактериологическое исследование. Важно подчеркнуть, что микроскопическому этапу отдается большое значение, и только если образец соответствует критериям качественной мокроты, можно говорить о том, что выделенный патоген является этиологическим агентом при внебольничной пневмонии. В анализируемых данных значительное количество образцов не соответствовали микроскопическим критериям и не должны были быть допущены к бактериологическому этапу.

Очевидно, что выделение этиологически значимых возбудителей ВП в мокроте является сложной задачей, требующей строгого соблюдения правил и процедур на преаналитическом и аналитическом этапах. В реальной клинической практике медицинский персонал относится к этому методу формально, выполняя его согласно требованиям клинических рекомендаций, но не получая от него качественной информации. В свою очередь, для подбора антимикробной терапии ВП врачи пользуются эмпирическими схемами, а при их неэффективности прибегают к смене антибактериальной терапии вслепую, на основании клинических рекомендаций и имеющегося опыта, методом подбора антимикробного препарата, на который будет получен положительный клинический ответ.

Таким образом, результаты диссертационного исследования свидетельствуют о том, что в условиях реальной клинической практики пациентам, госпитализированным с внебольничной пневмонией и наличием факторов риска летального исхода, такими как наличие в сопутствующей патологии сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)), хронической патологии почек, хронической болезни почек 3–5 стадии, неврологических заболеваний (болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции), а также перенесенного ранее ОНМК, требуется особое наблюдение. Кроме того, повышенного внимания заслуживают пациенты с тремя и более сопутствующими заболеваниями, поскольку вероятность неблагоприятного исхода у них выше, чем в общей популяции больных ВП.

Шкалы CURB-65 и CRB-65 имеют определенную ценность в прогнозировании госпитальной летальности. Вместе с тем модифицированные модели CURB-72 и CRB-72 превосходят их, при этом CURB-72 обладает максимальной чувствительностью и специфичностью.

ВЫВОДЫ

1. Популяция пациентов, госпитализированных в стационары Томска с внебольничной пневмонией в период 2017 г, отличалась возрастной медианой 61 год, с равной частотой включала мужчин и женщин, которые в 70,2 % случаев характеризовались наличием сопутствующей патологии (у женщин чаще встречались ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма и сахарный диабет, у мужчин – ХОБЛ).

2. Установлен ряд факторов, связанных с неблагоприятным исходом ВП, в частности такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)) , хроническая патология почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек 3–5 стадии), неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, деменция), а также перенесенное ранее ОНМК. Наличие трех и более сопутствующих заболеваний увеличивает риск летального исхода.

3. Выявлена связь между амбулаторным приемом antimicrobных препаратов и дальнейшим течением ВП в условиях стационара в виде снижения летальности, уменьшения потребности в вазопрессорах и нахождении в отделении реанимации. При этом не обнаружено статистически значимых различий в зависимости от групп использованных антибиотиков (пенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны).

4. Разработанные путем модификации шкал CURB-65 и CRB-65 прогностические модели CURB-72 и CRB-72 превосходят исходные системы оценки в прогнозировании внутрибольничной летальности. Новая шкала CURB-72 обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью. При оценке по классическим (CURB-65 и CRB-65) и модифицированным (CURB-72 и CRB-72) шкалам госпитализация показана при наличии двух и более баллов.

5. В условиях терапевтических стационаров бактериологическое исследование мокроты при ВП демонстрирует низкую диагностическую ценность, позволяя верифицировать этиологически значимый возбудитель только в 7,4 % случаев. Частой причиной является нарушение техники и времени сбора биологических образцов, а также бактериологического исследования образцов, несоответствующих критериям качественной мокроты по данным микроскопии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано усилить профилактические меры для лиц с факторами риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии. К категории высокого риска следует относить пациентов с сопутствующей патологией, в частности с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью II–III стадии (по классификации ХСН Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935 г.)), хронической патологией почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит), хронической болезнью почек 3–5 стадии, неврологическими заболеваниями (болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, деменцией), а также перенесенным ранее ОНМК. В особую группу риска летального исхода входят больные с сочетанием трех и более сопутствующих заболеваний.

2. В приемных покоях дежурных стационаров и в поликлиниках целесообразно внедрить алгоритмы быстрой оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии с оценкой наличия факторов риска летального исхода с учетом наличия у больных сопутствующей патологии. Особое внимание уделять пациентам с тремя и более сопутствующими заболеваниями. При определении тактики лечения больного (амбулаторно или в стационаре) рекомендовано использовать валидированные прогностические модели CURB-65 и CRB-65, но с особым вниманием относиться к больным с частотой дыхания > 21 в минуту вместо принятых в шкалах ≥ 30 и гипотонией ≤ 105 мм рт. ст. вместо < 90 мм рт. ст. для систолического АД и ≤ 65 мм рт. ст. вместо ≤ 60 мм рт. ст. для диастолического АД.

3. Разработать и внедрить алгоритмы оценки тяжести и прогноза ВП в виде цифровых технологий с возможностью включения их в медицинские информационные системы, а также системы поддержки принятия решений с автоматическим подсчетом количества баллов по шкалам CURB-65 и CRB-65 и формированием дополнительных отметок для пациентов с частотой дыхания > 21

в минуту и артериальным давлением ≤ 105 мм рт. ст. для систолического и ≤ 65 мм рт. ст. для диастолического АД.

4. Включить в образовательные программы периодического обучения врачей модули, посвященные оценке тяжести и прогноза внебольничной пневмонии.

5. Внедрить алгоритмы и правила забора и транспортировки мокроты для бактериологического исследования, усилив меры контроля за их исполнением с целью повышения выявляемости этиологических возбудителей ВП с оценкой их чувствительности к антибактериальным препаратам и назначения этиотропной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП — антибактериальные препараты
- АД — артериальное давление
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВП — внебольничная пневмония
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ДИ — доверительный интервал
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИМТ — индекс массы тела
- НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРЗ — острое респираторное заболевание
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ — отношение шансов
- САД — систолическое артериальное давление
- СД — сахарный диабет
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ЧД — частота дыхания
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- AUC — area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)
- S. aureus* — *Staphylococcus aureus*
- S. pneumoniae* — *Streptococcus pneumoniae*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The top 10 causes of death [Электронный ресурс] // World Health Organization. — 2024. — 7 August. — URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (Дата обращения: 14.09.2024).
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2019. — 8 февраля. — URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277. (Дата обращения: 15.07.2024).
3. Число умерших по причинам смерти в 2021 году [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. — 2022. — 20 июня. — URL: <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8>. (Дата обращения: 15.07.2024).
4. İlhan, B. The prognostic value of rapid risk scores among patients with community-acquired pneumonia: A retrospective cohort study / B. İlhan, G. Bozdereli Berikol, H. Doğan // Wiener klinische Wochenschrift. — 2023. — Vol. 135. — № 19–20. — P. 507–516.
5. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых» [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций. — 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2. (Дата обращения: 10.01.2025).
6. Траубэ, А. А. Антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии: ретроспективное фармакоэкономическое исследование / А. А. Траубэ, Т. В. Александрова, О. А. Демидова, М. В. Журавлева // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2023. — Т. 16. — № 3. — С. 456–465.
7. Campling, J. Hospitalization costs of adult community-acquired pneumonia in England / J. Campling, H. F. Wright, G. C. Hall [et al.] // Journal of Medical Economics. — 2022. — Vol. 25. — № 1. — P. 912–918.

8. Grajales Beltrán, A. G. Burden of Acute-Care Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Canadian Adults Aged 50 Years or Older: Focusing on Most Responsible Diagnosis Tells Only Part of the Story / A. G. Grajales Beltrán, D. Lytle, J. Vojcic [et al.] // *Vaccines*. — 2023. — Vol. 11. — № 4. — P. 748.

9. Tsoumani, E. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review / E. Tsoumani, J. A. Carter, S. Salomonsson [et al.] // *Expert Review of Vaccines*. — 2023. — Vol. 22. — № 1. — P. 876–884.

10. Fine, M. J. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia / M. J. Fine, T. E. Auble, D. M. Yealy [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 1997. — Vol. 336. — № 4. — P. 243–250.

11. Lim, W. S. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study / W. S. Lim, M. M. van der Eerden, R. Laing [et al.] // *Thorax*. — 2003. — Vol. 58. — № 5. — P. 377–382.

12. Kolditz, M. 3-day mortality in hospitalised community-acquired pneumonia: frequency and risk factors / M. Kolditz, T. T. Bauer, T. König [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2016. — Vol. 47. — № 5. — P. 1572–1574.

13. Sun, Y. EMR Combined with CRB-65 Superior to CURB-65 in Predicting Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia / Y. Sun, H. Wang, M. Gu [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. — 2024. — Vol. 17. — P. 463–473.

14. Zhang, X. The independent predictive value of admission serum ferritin concentration for prognosis in elderly patients with community-acquired pneumonia in the emergency department / X. Zhang, N. Shang, D. Zhang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2025. — Vol. 14. — P. 1505207.

15. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2017 года [Электронный ресурс] // Федеральная служба медицинской статистики. — 2024. — 20 декабря. — URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>. (Дата обращения: 13.01.2025).

16. Авдеев, С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. / С. Н. Авдеев, В. Б. Белобородов, Б. З. Белоцерковский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2022. — № 1. — С. 6.

17. Авдеев, С. Н. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. / С. Н. Авдеев, А. В. Дехнич, А. А. Зайцев [и др.] // Пульмонология. — 2022. — Т. 32. — № 3. — С. 295–355.

18. Рачина, С. А. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей [Текст] / С. А. Рачина, А. И. Синопальников // Основы внутренней медицины / под ред. В. С. Моисеева, Ж. Д. Кобалава, И. В. Маева и соавт. — М.: МИА, 2020. — в 2 т. — Т. 1. — С. 147–171.

19. Arias-Fernández, L. Incidence, mortality, and lethality of hospitalizations for community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease in Spain (1997–2015) / L. Arias-Fernández, R. Gil-Prieto, Á. Gil-de-Miguel // BMC Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 20. — № 1. — P. 477.

20. Theilacker, C. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany / C. Theilacker, R. Sprenger, F. Leverkus [et al.] // PLOS ONE. — 2021. — Vol. 16. — № 6. — P. e0253118.

21. Pham, H. Impact of order set implementation on appropriate treatment of community-acquired pneumonia (CAP) / H. Pham, M. J. Stein, L. J. Worden // Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology. — 2025. — Vol. 5. — № 1. — P. e7.

22. Lundgren, M. Reasons for hospitalisation and cumulative mortality in people, 75 years or older, at high risk of hospital admission: a prospective study / M. Lundgren, A. Segernäs, M. Nord [et al.] // BMC Geriatrics. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — P. 176.

23. Bender, R. G. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021 / R. G. Bender, S. B. Sirota,

L. R. Swetschinski [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2024. — Vol. 24. — № 9. — P. 974–1002.

24. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle [Электронный ресурс] // OECD. — 2020. — URL: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en. (Дата обращения: 10.07.2024).

25. El Bcheraoui, C. Trends and Patterns of Differences in Infectious Disease Mortality Among US Counties, 1980–2014 / C. El Bcheraoui, A. H. Mokdad, L. Dwyer-Lindgren [et al.] // *JAMA*. — 2018. — Vol. 319. — № 12. — P. 1248.

26. Павленко, В. В. Ретроспективный анализ случаев внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов / В. В. Павленко, С. Б. Александрова, Г. А. Есенева [и др.] // *Вестник молодого ученого*. — 2021. — Т. 10. — № 3. — С. 105–108.

27. Haessler, S. Etiology, Treatments, and Outcomes of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia in a Large U.S. Sample / S. Haessler, N. Guo, A. Deshpande [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2022. — Vol. 50. — № 7. — P. 1063–1071.

28. Pan, J. Development and validation of an in-hospital mortality risk prediction model for patients with severe community-acquired pneumonia in the intensive care unit / J. Pan, W. Bu, T. Guo [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2023. — Vol. 23. — № 1. — P. 303.

29. Zhang, M. Low thoracic skeletal muscle is a risk factor for 6-month mortality of severe community-acquired pneumonia in older men in intensive care unit / M. Zhang, C. Dong, Y. Jiang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — P. 387.

30. Carlos, P. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients [Электронный ресурс] / P. Carlos, R. Gomes, J. Coelho [et al.] // *Cureus*. — 2023. — URL: <https://www.cureus.com/articles/143651-curb-65-and-long-term-mortality-of->

community-acquired-pneumonia-a-retrospective-study-on-hospitalized-patients. (Дата обращения: 11.07.2024).

31. Osman, M. Etiology, Clinical Course, and Outcomes of Pneumonia in the Elderly: A Retrospective and Prospective Cohort Study in Thailand / M. Osman, W. Manosuthi, J. Kaewkungwal [et al.] // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. — 2021. — Vol. 104. — № 6. — P. 2009–2016.

32. Tralhão, A. Cardiovascular Events after Community–Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / A. Tralhão, P. Póvoa // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9. — Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia. — № 2. — P. 414.

33. Liang, L. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2017 [Электронный ресурс] / L. Liang, B. Moore, A. Soni // *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. — Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). — 2020. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561141>. (Дата обращения: 15.07.2024).

34. Sriram, A. State of the world’s antibiotics 2021: A global analysis of antimicrobial resistance and its drivers [Электронный ресурс] // *Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington DC*. / A. Sriram, E. Kalanxhi, G. Kapoor [et al.] — 2021. — URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>. (Дата обращения: 10.01.2025).

35. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2020–2022 [Электронный ресурс] // *WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control*. — 2022. — URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>. (Дата обращения: 10.01.2025).

36. Kawaguchiya, M. High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan /

M. Kawaguchiya, N. Urushibara, M. S. Aung [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. — 2020. — Vol. 13. — № 8. — P. 1094–1100.

37. Rachina, S. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia / S. Rachina, I. Zakharenkov, N. Dekhnich [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2021. — Vol. 76. — № 5. — P. 1368–1370.

38. Costa, M. I. Clinical profile and microbiological aetiology diagnosis in adult patients hospitalized with community-acquired pneumonia / M. I. Costa, A. Cipriano, F. V. Santos [et al.] // *Pulmonology*. — 2022. — Vol. 28. — № 5. — P. 358–367.

39. Eshwara, V. K. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update / V. K. Eshwara, C. Mukhopadhyay, J. Rello // *Indian Journal of Medical Research*. — 2020. — Vol. 151. — № 4. — P. 287–302.

40. Gadsby, N. J. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures / N. J. Gadsby, D. M. Musher // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2022. — Vol. 35. — № 4. — P. e00015–22.

41. Joelsons, D. Investigation of etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in a tertiary hospital of São Paulo City, Brazil / D. Joelsons, C. S. Alencar, J. R. R. Pinho, Y.-L. Ho // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. — 2023. — Vol. 27. — № 6. — P. 103690.

42. Sharma, Y. Recent temporal trends, characteristics and outcomes of patients with non- COVID-19 community-acquired pneumonia at two tertiary hospitals in Australia: an observational study / Y. Sharma, A. A. Mangoni, R. Shahi [et al.] // *Internal Medicine Journal*. — 2024. — Vol. 54. — № 10. — P. 1686–1693.

43. Zhang, L. Identification of priority pathogens for aetiological diagnosis in adults with community-acquired pneumonia in China: a multicentre prospective study / L. Zhang, Y. Xiao, G. Zhang [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2023. — Vol. 23. — № 1. — P. 231.

44. Liu, Y.-N. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national

surveillance study / Y.-N. Liu, Y.-F. Zhang, Q. Xu [et al.] // *The Lancet Microbe*. — 2023. — Vol. 4. — № 5. — P. e330–e339.

45. Salahie, S. Clinical predictors and outcomes for Legionnaire's disease versus bacteremic pneumococcal pneumonia / S. Salahie, S. Szpunar, L. Saravolatz // *The American Journal of the Medical Sciences*. — 2022. — Vol. 364. — № 2. — P. 176–180.

46. Кузьменков, А. Ю. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. / А. Ю. Кузьменков, А. Г. Виноградова, И. В. Трушин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2021. — Т. 23. — № 2. — С. 198–204.

47. Захаренков, И. А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Н. Н. Дехнич [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 1. — С. 36–42.

48. Cilloniz, C. Methicillin-susceptible staphylococcus aureus in community-acquired pneumonia: Risk factors and outcomes / C. Cilloniz, C. Dominedò, A. Gabarrús [et al.] // *Journal of Infection*. — 2021. — Vol. 82. — № 1. — P. 76–83.

49. Aston, S. J. Etiology and Risk Factors for Mortality in an Adult Community-acquired Pneumonia Cohort in Malawi / S. J. Aston, A. Ho, H. Jary [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2019. — Vol. 200. — № 3. — P. 359–369.

50. Cillóniz, C. Risk Factors and Outcomes Associated With Polymicrobial Infection in Community-Acquired Pneumonia / C. Cillóniz, D. Calabretta, A. Palomeque [et al.] // *Archivos de Bronconeumología*. — 2025. — P. 1–9.

51. Akiyama, Y. Specific pathogens as predictors of poor long-term prognosis after hospital discharge for community-acquired pneumonia / Y. Akiyama, T. Ishiguro, R. Uozumi [et al.] // *Respiratory Medicine*. — 2021. — Vol. 176. — P. 106279.

52. Teng, F. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients / F. Teng, X. Liu, S.-B. Guo [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 25. — № 2. — P. 129–136.

53. López-de-Andrés, A. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013 / A. López-de-Andrés, J. De Miguel-Díez, I. Jiménez-Trujillo [et al.] // *BMJ Open*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. e013097.

54. Goto, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly patients with community-acquired pneumonia / A. Goto, K. Komiya, M. Yamasue [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. — 2022. — Vol. 28. — № 8. — P. 1138–1142.

55. Torres, A. Pneumonia / A. Torres, C. Cilloniz, M. S. Niederman [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. — 2021. — Vol. 7. — № 1. — P. 25.

56. Ogawa, H. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield / H. Ogawa, G. D. Kitsios, M. Iwata, T. Terasawa // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 71. — № 3. — P. 499–513.

57. Carugati, M. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study / M. Carugati, S. Aliberti, L. F. Reyes [et al.] // *ERJ Open Research*. — 2018. — Vol. 4. — № 4. — P. 00096–02018.

58. García-Vázquez, E. Assessment of the Usefulness of Sputum Culture for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Using the PORT Predictive Scoring System / E. García-Vázquez, M. A. Marcos, J. Mensa [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 2004. — Vol. 164. — № 16. — P. 1807.

59. Barreto, J. V. Does etiological investigation have an impact on the outcomes of community-acquired pneumonia? — A prospective cohort study / J. V. Barreto, C. C. Dias, T. Cardoso // *European Journal of Internal Medicine*. — 2023. — Vol. 108. — P. 85–92.

60. Рачина, С. А. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования / С. А. Рачина, О. А. Купрюшина, Д. А. Стрелкова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2024. — Т. 26. — № 2. — С. 141–147.

61. World Population Prospects 2024. Department of Economic and Social Affairs Population Division. [Электронный ресурс] // United Nations. — URL: <https://population.un.org/wpp>. (Дата обращения: 20.07.2024).

62. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022) [Электронный ресурс] // World Population Prospects 2022: Summary of Results. — 2022. — URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf. (Дата обращения: 20.07.2024).

63. Miyazaki, T. Community-Acquired Pneumonia Incidence in Adults Aged 18 Years and Older in Goto City, Japan / T. Miyazaki, K. Hirano, K. Ichihara [et al.] // CHEST Pulmonary. — 2023. — Vol. 1. — № 2. — P. 100007.

64. Ferreira-Coimbra, J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs / J. Ferreira-Coimbra, C. Sarda, J. Rello // Advances in Therapy. — 2020. — Vol. 37. — № 4. — P. 1302–1318.

65. Lüthi-Corridori, G. Predictors of Length of Stay, Rehospitalization and Mortality in Community-Acquired Pneumonia Patients: A Retrospective Cohort Study / G. Lüthi-Corridori, M. Boesing, A. Roth [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2023. — Vol. 12. — № 17. — P. 5601.

66. Ravioli, S. Age- and sex-related differences in community-acquired pneumonia at presentation to the emergency department: a retrospective cohort study / S. Ravioli, C. Germann, R. Gygli [et al.] // European Journal of Emergency Medicine. — 2022. — Vol. 29. — № 5. — P. 366–372.

67. Зырянов, С. К. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / С. К. Зырянов, М. С. Ченкуров, М. А. Ивжиц [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2020. — Т 22. — № 3. — С. 242–248.

68. Сахаров, В. И. Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* /

В. И. Сахаров, П. И. Миронов, И. А. Русляков, В. А. Руднов. — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 45–53.

69. Pessoa, E. Factors associated with in-hospital mortality from community-acquired pneumonia in Portugal: 2000—2014 / E. Pessoa, C. Bárbara, L. Viegas [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2020. — Vol. 20. — № 1. — P. 18.

70. Luna, C. M. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia / C. M. Luna, I. Palma, M. S. Niederman [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2016. — Vol. 13. — № 9. — P. 1519–1526.

71. Quintero-González, D. C. Factores asociados con la letalidad por neumonía en una unidad de atención del paciente geriátrico agudo: una cohorte retrospectiva / D. C. Quintero-González, J. M. Ocampo, C. A. Reyes-Ortiz // *Biomédica*. — 2020. — Vol. 40. — № 4. — P. 734–748.

72. Viasus, D. Effect of Undernutrition and Obesity on Clinical Outcomes in Adults with Community-Acquired Pneumonia / D. Viasus, V. Pérez-Vergara, J. Carratalà // *Nutrients*. — 2022. — Vol. 14. — № 15. — P. 3235.

73. Yeo, H. J. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis / H. J. Yeo, K. S. Byun, J. Han [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. — 2019. — Vol. 34. — № 4. — P. 841–849.

74. Espinoza, R. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study / R. Espinoza, J. R. L. E. Silva, A. Bergmann [et al.] // *Journal of Critical Care*. — 2019. — Vol. 50. — P. 82–86.

75. Kim, R. Y. Association between body mass index and mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia / R. Y. Kim, C. Glick, S. Furmanek [et al.] // *ERJ Open Research*. — 2021. — Vol. 7. — № 1. — P. 00736–02020.

76. Постникова, Л. В. Фатальная тяжелая внебольничная пневмония: факторы риска, особенности течения и ошибки ведения пациентов в условиях

стационара / Л. В. Постникова, П. Ф. Клишкин, М. В. Болдина [и др.] // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — № 3. — С. 42–49.

77. Drozd, M. Non-communicable disease, sociodemographic factors, and risk of death from infection: a UK Biobank observational cohort study / M. Drozd, M. Pujades-Rodriguez, P. J. Lillie [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 21. — № 8. — P. 1184–1191.

78. Han, D.-W. Smoking behavior change and the risk of pneumonia hospitalization among smokers with diabetes mellitus / D.-W. Han, W. Jung, K. N. Lee [et al.] // *Scientific Reports*. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — P. 14189.

79. De Miguel-Diez, J. Community-Acquired Pneumonia among Patients with COPD in Spain from 2016 to 2019. Cohort Study Assessing Sex Differences in the Incidence and Outcomes Using Hospital Discharge Data / J. De Miguel-Diez, M. Lopez-Herranz, V. Hernandez-Barrera [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10. — № 21. — P. 4889.

80. Jo, Y. S. Long-Term Outcome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review / Y. S. Jo // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. — 2022. — Vol. 85. — № 4. — P. 289–301.

81. Yu, Y. Pneumonia Is Associated with Increased Mortality in Hospitalized COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Yu, W. Liu, H.-L. Jiang, B. Mao // *Respiration*. — 2021. — Vol. 100. — № 1. — P. 64–76.

82. Dai, R.-X. The mortality risk factor of community acquired pneumonia patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study / R.-X. Dai, Q.-H. Kong, B. Mao [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2018. — Vol. 18. — № 1. — P. 12.

83. Bonnesen, B. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for death in patients with community acquired pneumonia? / B. Bonnesen, G. Baunbæk Egelund, A. Vestergaard Jensen [et al.] // *Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 51. — № 5. — P. 340–347.

84. Idigo, A. J. Socio-demographic and comorbid risk factors for poor prognosis in patients hospitalized with community-acquired bacterial pneumonia in southeastern

US / A. J. Idigo, J. M. Wells, M. L. Brown [et al.] // *Heart & Lung*. — 2024. — Vol. 65. — P. 31–39.

85. Meregildo-Rodriguez, E. D. Acute Coronary Syndrome, Stroke, and Mortality after Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis / E. D. Meregildo-Rodriguez, M. G. Asmat-Rubio, M. J. Rojas-Benites, G. A. Vásquez-Tirado // *Journal of Clinical Medicine*. — 2023. — Vol. 12. — № 7. — P. 2577.

86. Арутюнова, А. Б. Фармакотерапевтические аспекты внебольничной пневмонии у пациентов пожилого возраста / А. Б. Арутюнова, И. А. Крылов. — 2020. — № 8-1(77). — С. 33–40.

87. Violi, F. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia / F. Violi, R. Cangemi, M. Falcone [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2017. — Vol. 64. — № 11. — P. 1486–1493.

88. Pieralli, F. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study / F. Pieralli, V. Vannucchi, C. Nozzoli [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 21. — № 1. — P. 116.

89. Зайцева, А. А. Особенности клиники и течения внебольничной пневмонии на фоне сахарного диабета 2 типа / А. А. Зайцева, Е. Б. Букреева, Т. С. Агеева [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 145–151.

90. Zeng, W. Association of admission blood glucose level and clinical outcomes in elderly community-acquired pneumonia patients with or without diabetes / W. Zeng, X. Huang, W. Luo, M. Chen // *The Clinical Respiratory Journal*. — 2022. — Vol. 16. — № 8. — P. 562–571.

91. Байсултанова, Р. Э. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов / Р. Э. Байсултанова, Э. М. Османов, С. М. Акаева, М. А. Карнаушкина // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2023. — Т. 36. — № 1. — С. 30–35.

92. Huang, D. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus / D. Huang, D. He, L. Gong [et al.] // *Critical Care*. — 2021. — Vol. 25. — № 1. — P. 419.
93. Glöckner, V. Early post-discharge mortality in CAP: frequency, risk factors and a prediction tool / V. Glöckner, M. W. Pletz, G. Rohde [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 41. — № 4. — P. 621–630.
94. Bjarnason, A. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study / A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. — 2018. — Vol. 5. — № 2. — P. ofy010.
95. Belkina, T. Antibiotic use practices of pharmacy staff: a cross-sectional study in Saint Petersburg, the Russian Federation / T. Belkina, N. Duvanova, J. Karbovskaja [et al.] // *BMC Pharmacology and Toxicology*. — 2017. — Vol. 18. — № 1. — P. 11.
96. Van De Garde, E. M. W. Prior outpatient antibacterial therapy as prognostic factor for mortality in hospitalized pneumonia patients / E. M. W. Van De Garde, P. C. Souverein, J. M. M. Van Den Bosch [et al.] // *Respiratory Medicine*. — 2006. — Vol. 100. — № 8. — P. 1342–1348.
97. Chakrabarti, B. The association between pre-hospital antibiotic therapy and subsequent in-hospital mortality in adults presenting with community-acquired pneumonia: an observational study / B. Chakrabarti, D. Wootton, S. Lane [et al.] // *Pneumonia*. — 2018. — Vol. 10. — № 1. — P. 2.
98. Amaro, R. Antibiotic therapy prior to hospital admission is associated with reduced septic shock and need for mechanical ventilation in patients with community-acquired pneumonia / R. Amaro, J. Sellarés, E. Polverino [et al.] // *Journal of Infection*. — 2017. — Vol. 74. — № 5. — P. 442–449.
99. Shah, H. Utilization Trends and Predictors of Non-invasive and Invasive Ventilation During Hospitalization Due to Community-Acquired Pneumonia [Электронный ресурс] / H. Shah, J. ElSaygh, A. Raheem [et al.] // *Cureus*. — 2021. — URL: <https://www.cureus.com/articles/69705-utilization-trends-and-predictors-of-non->

invasive-and-invasive-ventilation-during-hospitalization-due-to-community-acquired-pneumonia. (Дата обращения: 02.02.2025).

100. Ruzsics, I. Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis / I. Ruzsics, P. Matrai, P. Hegyi [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. — 2022. — Vol. 15. — № 3. — P. 349–359.

101. Bahlis, L. F. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil / L. F. Bahlis, L. P. Diogo, R. D. S. Kuchenbecker, S. C. Fuchs // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. — 2018. — Vol. 44. — № 4. — P. 261–266.

102. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315. — № 8. — P. 801.

103. Besen, B. A. M. P. Noninvasive ventilation in critically ill very old patients with pneumonia: A multicenter retrospective cohort study / B. A. M. P. Besen, M. Park, O. T. Ranzani // *PLOS ONE*. — 2021. — Vol. 16. — № 1. — P. e0246072.

104. Ferrer, M. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients / M. Ferrer, C. Traverso, C. Cilloniz [et al.] // *PLOS ONE*. — 2018. — Vol. 13. — № 1. — P. e0191721.

105. Vanoni, N. M. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review / N. M. Vanoni, M. Carugati, N. Borsa [et al.] // *Medical Sciences*. — 2019. — Vol. 7. — № 1. — P. 10.

106. Klefti, G. The benefits of non-invasive ventilation for community-acquired pneumonia: a meta-analysis / G. Klefti, A. T. Hill // *QJM: An International Journal of Medicine*. — 2022. — Vol. 115. — № 7. — P. 429–435.

107. Watson, A. Non-Invasive Ventilation for Community-Acquired Pneumonia: Outcomes and Predictors of Failure from an ICU Cohort / A. Watson, S. Yadollahi, A. Fahmy [et al.] // *Medicina*. — 2023. — Vol. 60. — № 1. — P. 81.

108. Valley, T. S. Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia / T. S. Valley, A. J. Walkey, P. K. Lindenauer [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2017. — Vol. 45. — № 3. — P. e246–e254.

109. Ma, C.-M. The Performance of CURB-65 and PSI for Predicting In-Hospital Mortality of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Type 2 Diabetes Compared with the Non-Diabetic Population / C.-M. Ma, N. Wang, Q.-W. Su [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. — 2021. — Vol. 14. — P. 1359–1366.

110. Reyes, L. F. Performance of the CORB (Confusion, Oxygenation, Respiratory Rate, and Blood Pressure) Scale for the Prediction of Clinical Outcomes in Pneumonia / L. F. Reyes, A. R. Bastidas, E. T. Quintero [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. — 2022. — Vol. 2022. — P. 1–9.

111. Huang, L. Performance of various pneumonia severity models for predicting adverse outcomes in elderly inpatients with community-acquired pneumonia / L. Huang, B. Weng, X. Gu [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2024. — P. S1198743X24003379.

112. Kaal, A. G. Outcomes of community-acquired pneumonia using the Pneumonia Severity Index *versus* the CURB-65 in routine practice of emergency departments / A. G. Kaal, L. Op De Hoek, D. T. Hochheimer [et al.] // *ERJ Open Research*. — 2023. — Vol. 9. — № 3. — P. 00051–02023.

113. Ravindran, R. Pneumonia severity index compared to CURB-65 in predicting the outcome of community acquired pneumonia -a prospective study / R. Ravindran, M. Rajani, D. K. Manoj [et al.] // *International Journal of Advanced Research*. — 2022. — Vol. 10. — № 6. — P. 120–130.

114. Chandler, T. R. Pneumonia Severity Index And CURB-65 Scores Are Poor Predictors For Long-Term Mortality In Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia / T. R. Chandler, S. Furmanek, J. Ramirez [Электронный ресурс] // *Norton Healthcare Medical Journal*. — 2024. — Vol. 1. — № 1. — URL: <https://nortonhealthcaremedicaljournal.scholasticahq.com/article/115517-pneumonia-severity-index-and-curb-65-scores-are-poor-predictors-for-long-term-mortality-in->

hospitalized-patients-with-community-acquired-pneumonia. (Дата обращения: 09.02.2025).

115. Gelaidan, A. Comparative Effectiveness of CURB-65 and qSOFA Scores in Predicting Pneumonia Outcomes: A Systematic Review [Электронный ресурс] / A. Gelaidan, M. Almaimani, Y. A. Alorfi [et al.] // Cureus. — 2024. — URL: <https://www.cureus.com/articles/297967-comparative-effectiveness-of-curb-65-and-qsofa-scores-in-predicting-pneumonia-outcomes-a-systematic-review>. (Дата обращения: 09.02.2025).

116. Ilg, A. Performance of the CURB-65 Score in Predicting Critical Care Interventions in Patients Admitted With Community-Acquired Pneumonia / A. Ilg, A. Moskowitz, V. Konanki [et al.] // Annals of Emergency Medicine. — 2019. — Vol. 74. — № 1. — P. 60–68.

117. Al Hussain, S. K. Validity of Pneumonia Severity Assessment Scores in Africa and South Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. K. Al Hussain, A. Kurdi, N. Abutheraa [et al.] // Healthcare. — 2021. — Vol. 9. — Validity of Pneumonia Severity Assessment Scores in Africa and South Asia. — № 9. — P. 1202.

118. Fernandes, L. Role of Semi-quantitative Serum Procalcitonin in Assessing Prognosis of Community Acquired Bacterial Pneumonia Compared to PORT PSI, CURB-65 and CRB-65 [Электронный ресурс] / L. Fernandes // Journal of clinical and diagnostic research. — 2015. — URL: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=7&page=OC01&issn=0973-709x&id=6147. (Дата обращения: 10.07.2024).

119. Ebell, M. H. Meta-analysis of Calibration, Discrimination, and Stratum-Specific Likelihood Ratios for the CRB-65 Score / M. H. Ebell, M. E. Walsh, T. Fahey [et al.] // Journal of General Internal Medicine. — 2019. — Vol. 34. — № 7. — P. 1304–1313.

120. Long, B. Emergency Medicine Evaluation of Community-Acquired Pneumonia: History, Examination, Imaging and Laboratory Assessment, and Risk Scores / B. Long, D. Long, A. Koyfman // The Journal of Emergency Medicine. — 2017. — Vol. 53. — № 5. — P. 642–652.

121. Hincapié, C. Validation and comparison of three mortality prediction scores in emergency department patients with community-acquired pneumonia. / C. Hincapié, J. Ascuntar, A. León, F. Jaimes // *Colombia Medica*. — 2021. — Vol. 52. — № 4. — P. e2044287.

122. Вёрткин, А. Л. Пневмония в условиях многопрофильного стационара / А. Л. Вёрткин, Ж. М. Оралбекова // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 3. — С. 13–17.

123. Ito, A. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort / A. Ito, T. Ishida, H. Tokumasu [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2017. — Vol. 17. — № 1. — P. 78.

124. Zaki, H. A. The Battle of the Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support [Электронный ресурс] / H. A. Zaki, B. Hamdi Alkahlout, E. Shaban [et al.]. // *Cureus*. — 2023. — URL: <https://www.cureus.com/articles/170716-the-battle-of-the-pneumonia-predictors-a-comprehensive-meta-analysis-comparing-the-pneumonia-severity-index-psi-and-the-curb-65-score-in-predicting-mortality-and-the-need-for-icu-support>. (Дата обращения: 21.07.2024).

125. Tuta-Quintero, E. Performance of risk scores in predicting mortality at 3, 6, and 12 months in patients diagnosed with community-acquired pneumonia / E. Tuta-Quintero, A. R. Bastidas, G. Guerrón-Gómez [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — P. 334.

126. Mandell, L. A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2007. — Vol. 44. — № Supplement_2. — P. S27 — S72.

127. Miyashita, N. The JRS Guidelines for the Management of Community-acquired Pneumonia in Adults: An Update and New Recommendations / N. Miyashita, T. Matsushima, M. Oka // *Internal Medicine*. — 2006. — Vol. 45. — The JRS Guidelines

for the Management of Community-acquired Pneumonia in Adults. — № 7. — P. 419–428.

128. Limapichat, T. Comparison between the Severity Scoring Systems A-DROP and CURB-65 for Predicting Safe Discharge from the Emergency Department in Patients with Community-Acquired Pneumonia / T. Limapichat, S. Supavajana // *Emergency Medicine International*. — 2022. — Vol. 2022. — P. 1–8.

129. Charles, P. G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / P. G. P. Charles, R. Wolfe, M. Whitby [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 47. — № 3. — P. 375–384.

130. Memon, R. A. The Use of the SMART-COP Score in Predicting Severity Outcomes Among Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis [Электронный ресурс] / R. A. Memon, M. A. Rashid, S. Avva [et al.] // *Cureus*. — 2022. — URL: <https://www.cureus.com/articles/105033-the-use-of-the-smart-cop-score-in-predicting-severity-outcomes-among-patients-with-community-acquired-pneumonia-a-meta-analysis>. (Дата обращения: 11.07.2024).

131. Méndez, R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac) / R. Méndez, I. Aldás, R. Menéndez // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9. — № 2. — P. 549.

132. Spoto, S. How Biomarkers Can Improve Pneumonia Diagnosis and Prognosis: Procalcitonin and Mid-Regional-Pro-Adrenomedullin / S. Spoto, J. M. Legramante, M. Minieri [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. — 2020. — Vol. 14. — № 7. — P. 549–562.

133. Song, Y. Prediction value of procalcitonin combining CURB-65 for 90-day mortality in community-acquired pneumonia / Y. Song, W. Sun, D. Dai [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. — 2021. — Vol. 15. — № 5. — P. 689–696.

134. Kaya, A. Comparison of pneumonia severity scores for patients diagnosed with pneumonia in emergency department / A. Kaya, S. Ozkan, E. Usul, E. Arslan // *Indian Journal of Medical Research*. — 2020. — Vol. 152. — № 4. — P. 368.

135. Zhou, H. Outcome prediction value of National Early Warning Score in septic patients with community-acquired pneumonia in emergency department: A single-center retrospective cohort study / H. Zhou // *World Journal of Emergency Medicine*. — 2020. — Vol. 11. — № 4. — P. 206.

136. Calis, A. G. Correlation of Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score with Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Monocyte/Lymphocyte Ratio in Predicting In-Hospital Mortality for Community-Acquired Pneumonia: Observational Study / A. G. Calis, B. Karaboga, F. Uzer [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2025. — Vol. 14. — № 3. — P. 728.

137. Feng, D.-Y. Combined Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and CURB-65 Score as an Accurate Predictor of Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly / D.-Y. Feng, X.-L. Zou, Y.-Q. Zhou [et al.] // *International Journal of General Medicine*. — 2021. — Vol. 14. — P. 1133–1139.

138. Bahçecioğlu, S. N. A new scoring system to predict mortality in community-acquired pneumonia: CURB (S)-65 / S. N. Bahçecioğlu, N. Köktürk, A. Baha [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2023. — Vol. 27. — № 13. — P. 6293–6300.

139. Li, H. CUR-65 Score for Community-Acquired Pneumonia Predicted Mortality Better Than CURB-65 Score in Low—Mortality Rate Settings / H. Li, Q. Guo, Y. Zhou [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. — 2015. — Vol. 350. — № 3. — P. 186–190.

140. Guo, Q. Updating cut-off values of severity scoring systems for community-acquired pneumonia to orchestrate more predictive accuracy / Q. Guo, H. Li, W. Song [et al.] // *Annals of Medicine*. — 2023. — Vol. 55. — № 1. — P. 2202414.

141. Ma, C.-M. Age, Pulse, Urea and Albumin (APUA) Model: A Tool for Predicting in-Hospital Mortality of Community-Acquired Pneumonia Adapted for Patients with Type 2 Diabetes / C.-M. Ma, N. Wang, Q.-W. Su [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. — 2020. — Vol. 13. — P. 3617–3626.

142. Baek, M. S. Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients With Severe Pneumonia / M. S. Baek, S. Park, J.-H. Choi [et al.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. — 2020. — Vol. 35. — № 12. — P. 1405–1410.

143. Zhang, Z. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65 / Z. Zhang, Y. Yong, W. Tan [et al.] // *Singapore Medical Journal*. — 2018. — Vol. 59. — № 4. — P. 190–198.

144. Shirata, M. Development and validation of a new scoring system for prognostic prediction of community-acquired pneumonia in older adults / M. Shirata, I. Ito, T. Ishida [et al.] // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11. — № 1. — P. 23878.

145. Wei, C. Clinical profile analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality among elderly severe community-acquired pneumonia patients: a retrospective cohort study / C. Wei, X. Wang, D. He [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — P. 38.

146. Alberti, K. G. M. M. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation / K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet, WHO Consultation // *Diabetic Medicine*. — 1998. — Vol. 15. — Part 1. — № 7. — P. 539–553.

147. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Хроническая болезнь почек (ХБП)» [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций. — 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3. (Дата обращения: 10.01.2025).

148. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness / G. Teasdale, B. Jennett // *The Lancet*. — 1974. — Vol. 304. — № 7872. — P. 81–84.

149. Методические указания МУ 3.1.2/4.2.3973-23 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28 декабря 2023 г.) [Электронный ресурс] // Информационно-правовой портал «Гарант». — 2024. —

URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408288395/#review>. (Дата обращения: 14.01.2025).

150. Launder, N. Management Of Community-Acquired Pneumonia: An Observational Study In UK Primary Care / N. Launder, D. Ryan, C. Winchester [et al.] // *Pragmatic and Observational Research*. — 2019. — Vol. 10. — P. 53–65.

151. Tokgoz Akyil, F. Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia / F. Tokgoz Akyil, M. Yalcinsoy, A. Hazar [et al.] // *Pulmonology*. — 2018. — Vol. 24. — № 3. — P. 164–169.

152. Quah, J. Chest radiograph-based artificial intelligence predictive model for mortality in community-acquired pneumonia / J. Quah, C. J. Y. Liew, L. Zou [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. — 2021. — Vol. 8. — № 1. — P. e001045.

153. Teixeira-Lopes, F. Intra-hospital mortality for community-acquired pneumonia in mainland Portugal between 2000 and 2009 / F. Teixeira-Lopes, A. Cysneiros, A. Dias [et al.] // *Pulmonology*. — 2019. — Vol. 25. — № 2. — P. 66–70.

154. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту 2017 [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. — 2024. — 10 июля. — URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. (Дата обращения: 16.07.2024).

155. Bordon, J. Hospitalization due to community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, epidemiology and outcomes / J. Bordon, M. Slomka, R. Gupta [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2020. — Vol. 26. — № 2. — P. 220–226.

156. Gupta, N. M. Association Between Alcohol Use Disorders and Outcomes of Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia / N. M. Gupta, P. K. Lindenauer, P.-C. Yu [et al.] // *JAMA Network Open*. — 2019. — Vol. 2. — № 6. — P. e195172.

157. Chen, S. Factors affecting hospital discharge outcomes in patients with community-acquired pneumonia: A retrospective epidemiological study (2014–2021) / S. Chen, C. Hou, Y. Kang [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. — 2023. — Vol. 366. — № 2. — P. 143–149.

158. Wang, Z. Construction and verification of a nomogram prediction model of severe adult community-acquired pneumonia / Z. Wang, Y. Qu, M. Huang [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. — 2022. — Vol. 34. — № 9. — P. 935–940.

159. Bello, S. Tobacco Smoking Increases the Risk for Death From Pneumococcal Pneumonia / S. Bello, R. Menéndez, T. Antoni [et al.] // *CHEST*. — 2014. — Vol. 146. — № 4. — P. 1029–1037.

160. Stattin, K. Smoking is associated with higher risk of contracting bacterial infection and pneumonia, intensive care unit admission and death / K. Stattin, M. Eriksson, R. Frithiof [et al.] // *PLOS ONE*. — 2024. — Vol. 19. — № 5. — P. e0302505.

161. Муслимова, О. В. Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и безопасность применения β -лактамных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией / О. В. Муслимова, Е. А. Сокова, А. Б. Прокофьев [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2022. — Т. 10. — № 2. — С. 96–109.

162. Сергевнин, В. И. Частота возникновения внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки / В. И. Сергевнин, К. В. Овчинников, Е. В. Сармометов, А. В. Кришина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2021. — Т. 13. — № 2. — С. 62–65.

163. Хаирова, Я. Р. Оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции / Я. Р. Хаирова, М. И. Скорodelова, М. В. Никольская. — 2021. — № 2(34). — С. 69–72.

164. Chalmers, J. D. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis / J. D. Chalmers, A. Singanayagam, A. R. Akram [et al.] // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — № 10. — P. 878–883.

165. Giustozzi, M. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment / M. Giustozzi, H. Ehrlinder, D. Bongiovanni [et al.] // *Blood Reviews*. — 2021. — Vol. 50. — P. 100864.

166. Schupp, T. Diagnostic and prognostic value of the AST/ALT ratio in patients with sepsis and septic shock / T. Schupp, K. Weidner, J. Rusnak [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2023. — Vol. 58. — № 4. — P. 392–402.

167. White, K. C. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study / K. C. White, A. Serpa-Neto, R. Hurford [et al.] // *Intensive Care Medicine*. — 2023. — Vol. 49. — № 9. — P. 1079–1089.

168. Simonetti, A. F. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia / A. F. Simonetti, C. Garcia-Vidal, D. Viasus [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2016. — Vol. 22. — № 6. — P. 567.e1–567.e7.

169. Reeves, S. D. Comparison of Empiric Antibiotic Treatment Regimens for Hospitalized, Non-severe Community-acquired Pneumonia: A Retrospective, Multicenter Cohort Study / S. D. Reeves, A. P. Hartmann, A. C. Tedder [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2024. — Vol. 46. — № 4. — P. 338–344.

170. Bai, F. Comparing Several Treatments with Antibiotics for Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Электронный ресурс] / F. Bai, X. Li. // *Iranian Journal of Public Health*. — 2021. — URL: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/ijph/article/view/6410>. (Дата обращения: 19.02.2025).

171. Havers, F. P. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons / F. P. Havers, L. A. Hicks, J. R. Chung [et al.] // *JAMA Network Open*. — 2018. — Vol. 1. — № 2. — P. e180243.

172. Simonetti, A. F. Impact of pre-hospital antibiotic use on community-acquired pneumonia / A. F. Simonetti, D. Viasus, C. Garcia-Vidal [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2014. — Vol. 20. — № 9. — P. O531–O537.

173. Musher, D. M. Diagnostic Value of Microscopic Examination of Gram-Stained Sputum and Sputum Cultures in Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia / D. M. Musher, R. Montoya, A. Wanahita // *Clinical Infectious Diseases*. — 2004. — Vol. 39. — № 2. — P. 165–169.