

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

*На правах рукописи*

Байсултанова Роза Элим-Пашаевна

**ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ЭТИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ,  
СТРУКТУРА НАЗНАЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ  
В СТАЦИОНАРНОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Карнаушкина Мария Александровна

Москва – 2024

## Содержание

Введение.....	5
1 Обзор литературы.....	14
1.1 Особенности эпидемиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом.....	14
1.2 Диагностика внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом.....	22
1.3 Особенности лечения внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом.....	28
1.4 Обзор прогностических моделей, используемых у пациентов с внебольничной пневмонией.....	34
2 Материалы и методы исследования.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Характеристика первого этапа исследования.....	40
2.3 Характеристика второго этапа исследования.....	42
2.4 Характеристика третьего этапа исследования.....	49
2.5 Методы обследования пациентов.....	51
2.6 Статистический анализ результатов исследования.....	53
3 Результаты собственных исследований.....	55
3.1 Анализ и оценка качества оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа.....	55
3.2 Анализ клинико-демографических особенностей и инструментально-лабораторных данных госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	60
3.2.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	61
3.2.2 Особенности сопутствующей патологии среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	64
3.2.3 Анализ анамнестических данных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	65

3.2.4 Оценка статуса СД 2 типа среди пациентов с ВП.....	66
3.2.5 Анализ клинических особенностей пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	68
3.2.6 Изучение данных лабораторно-инструментальных методов исследования среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	69
3.3 Клинические особенности течения ВП у пациентов с СД 2 типа.....	72
3.3.1 Оценка эффективности стартовой АБТ ВП у госпитализированных больных с СД 2 типа.....	72
3.3.2 Анализ структуры возбудителей ВП и оценки чувствительности к АБП у госпитализированных больных с СД 2 типа.....	78
3.3.3 Оценка эффективности этиотропной АБТ ВП у госпитализированных больных с СД 2 типа.....	85
3.3.4 Анализ структуры острых осложнений, возникших во время госпитализации.....	87
3.3.5 Оценка краткосрочных и долгосрочных летальных исходов ВП....	88
3.4 Анализ маркеров, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами в процессе терапии ВП у лиц с СД 2 типа.....	90
3.4.1 Анализ маркеров, ассоциированных с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа.....	90
3.4.2 Анализ маркеров, ассоциированных с тяжестью ВП у пациентов с СД 2 типа.....	92
3.4.3 Анализ маркеров, ассоциированных с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа.....	93
3.4.4 Анализ маркеров, ассоциированных с развитием острых диабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа.....	94
3.4.5 Анализ маркеров, ассоциированных с выживаемостью пациентов с ВП и СД 2 типа.....	95
3.5 Разработка системы поддержки принятия врачебных решений среди	

пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	101
3.6 Оценка эффективности разработанной системы поддержки принятия врачебных решений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.....	103
4 Обсуждение полученных результатов.....	109
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	130
Список сокращений и условных обозначений.....	133
Список литературы.....	134
Приложения.....	164
Приложение 1.....	164

## Введение

**Актуальность проблемы.** Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и характеризуется высокой смертностью [132, 150]. В 2021 году в Российской Федерации зарегистрировано 1 997 536 случаев ВП (1366,6 случаев на 100 тыс. всего населения), что значительно превышает показатели прошлых лет (в 2014 году – 615 326 случаев) [27].

В зарубежных странах заболеваемость ВП варьирует от 42 до 2000 случаев на 100 тыс. населения, значительно возрастая среди пожилых [149, 229], при этом частота госпитализации увеличивается среди лиц с факторами риска [130]. Высокая распространенность и тяжесть течения ВП, обуславливает значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения стран [233].

К наиболее значимым факторам риска развития и тяжелого течения ВП среди взрослого населения из числа хронических заболеваний относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [177, 188, 219], заболевания легких [151, 209, 222], а также сахарный диабет (СД) [124, 184].

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета РФ, по состоянию на начало 2021 года, количество больных СД составило 4799552 человек (3,23% населения РФ), из которых лиц с СД 2 типа насчитывалось 4,43 млн. человек (92,5%), при этом с 2014 года ежегодное количество новых случаев превышает 300 тыс. [20]. Зарубежные эпидемиологические исследования также демонстрируют высокий уровень заболеваемости и быстрый рост новых случаев СД [166, 210, 245]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2021 году 537 млн. взрослых людей во всем мире страдали СД [156]. Опубликованные в 2021 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) данные показывают значительный рост как распространенности, так и заболеваемости СД во всем мире, при этом в странах с низким и средним уровнем дохода ситуация значительно драматичнее [243]. В современном мире рост заболеваемости СД 2 типа наблюдается не только среди взрослого и пожилого

населения, но и среди детского, обусловленного эпидемией детского ожирения [112].

Взаимосвязь СД и высокого риска развития инфекций в настоящее время доказана в многочисленных исследованиях [93, 162, 184, 187, 226], при этом одной из наиболее распространенных и тяжелых инфекционных заболеваний с высокой летальностью среди населения с СД является ВП [108, 117, 156].

Среди пациентов с СД инфекционные процессы могут протекать в двух противоположных вариантах, одним из которых является молниеносное течение, ко второму варианту относится склонность к малосимптомному процессу и в обоих вариантах лечащему врачу требуется высокая настороженность [30]. Причиной нетипичного течения инфекционных процессов у больных с СД является гипергликемия, которая приводит к хроническому воспалению и окислительному стрессу [235], а также снижает активность лимфоцитов, нейтрофилов и других защитных механизмов организма, снижая иммунитет, тем самым обеспечивая благоприятные условия для размножения бактерий [93, 103, 117, 121, 200, 205].

ВП среди лиц с СД 2 типа склонны к затяжному и нетипичному течению, часто сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена, отличаются более высоким риском осложнений, высокой частотой госпитализаций и летальности [156, 181].

Таким образом, неблагоприятное сочетание ВП и СД 2 типа, а также эпидемические масштабы распространения последнего в популяции определяют актуальность изучаемой темы и необходимость поиска путей оптимизации диагностики и лечения ВП, ассоциированной СД 2 типа.

**Степень разработанности темы.** СД относится к значимому хроническому заболеванию, существенно повышающему риск развития ВП у взрослых [107, 162]. У лиц с СД имеет место некоторые особенности структуры возбудителей ВП, течение пневмонии отличает более высокая частота осложнений, что, в свою очередь, нередко приводит к выраженной и длительной декомпенсации углеводного обмена и сопровождается более высокой летальностью по сравнению

с общей популяцией [110, 121, 156], при этом особое внимание при ведении больных следует уделять мониторингу уровня глюкозы в сыворотке крови и тщательному наблюдению за состоянием пациентов с целью своевременного выявления возможных острых осложнений как СД, так и ВП.

Крайне ограниченное количество данных о сравнительной эффективности и безопасности различных режимов антибиотикотерапии (АБТ) ВП у пациентов с СД не позволяет сформулировать каких-либо специфических рекомендаций по лечению указанной популяции пациентов, что свидетельствует о необходимости проведения новых исследований в этой области. При выборе антибактериальных препаратов (АБП) для лечения больных ВП с сопутствующим СД следует учитывать их потенциальное влияние на обмен глюкозы и возможные лекарственные взаимодействия с препаратами инсулина и пероральными сахароснижающими препаратами.

Нерациональное использование антибиотиков и в этой связи развитие устойчивости к противомикробным препаратам является глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая серьезно угрожает здоровью населения во всем мире [98, 193, 235].

Результаты проведенных исследований показывают недостаточные знания врачей в отношении фармакотерапии АБП. Так, анализ выписанных рецептов среди 551 врачей из 67 учреждений первичной медико-санитарной помощи в провинции Хубэй (Китай), показал, что 23,5% рецептов содержали антибиотики, ограниченные в данном регионе, 67,7% рецептов содержали антибиотики, перечисленные в списке ВОЗ как резервные [239]. В другом исследовании [144] установлено, что более половины (55,5%) опрошенных врачей общей практики в Южной Африке назначали АБП пациентам с ОРЗ более чем в 70 % случаев, в первую очередь для облегчения симптомов и профилактики осложнения, также показано, что с увеличением врачебного стажа назначение АБП становится более рациональным.

Результаты систематического обзора 86 исследований с участием 11114863 детей из стран с высоким уровнем дохода по практике назначения АБП показали, что от одной пятой до половины назначений являются нецелесообразным [112].

Результаты российских исследований показывают аналогичные результаты. Так, по данным исследования, проведенного в рамках проекта «КАНТ» в 2018-2019 гг. в 6 городах России и Киргизии установлен низкий уровень знаний студентов выпускных курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения АБП и принципам антибиотикотерапии в целом [12].

Исследование, направленное на оценку структуры и рациональности выбора АБП для амбулаторного лечения ВП врачами первичного звена государственных поликлиник г. Москвы, показало в большинстве случаев несоответствие выбора стартовой амбулаторной терапии действующим клиническим рекомендациям, что способствует необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, неэффективности терапии ВП [24]. Анализ профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии также показал недостаточный уровень [73].

Отдельную проблему составляет назначение эффективной АБТ в связи с отсутствием убедительных данных об особенностях структуры бактериальных возбудителей ВП у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, результаты исследований показывают низкую компетентность врачей в области клинической фармакологии АБП и свидетельствует о необходимости разработки программ помощи врачам в работе с целью принятия правильных клинических решений.

Также малоизученными в настоящее время являются маркеры, ассоциированные с низкой эффективностью лечения, неблагоприятными клиническими исходами ВП, среди пациентов с СД 2 типа, и степени их влияния на исход, развитием осложнений в процессе терапии в то время как в популяции с ВП без СД они достаточно хорошо известны.

**Цель исследования:** разработать методы оптимизации ведения пациентов с внебольничной пневмонией с сахарным диабетом 2 типа путем изучения тактики



ведения пациентов в условиях стационара с учетом комплексного анализа влияния СД 2 типа на характер течения заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Изучить демографические, клинические, инструментальные и лабораторные особенности ВП у пациентов с СД 2 типа.
2. Провести оценку эффективности стартовой эмпирической антибиотикотерапии ВП, ассоциированной с СД 2 типа, в условиях пульмонологического отделения и степени ее соответствия клиническим рекомендациям.
3. Провести сравнительный анализ структуры бактериальных возбудителей ВП среди пациентов с СД 2 типа и без данного заболевания.
4. Оценить эффективность этиотропной терапии ВП у пациентов с СД 2 типа с учетом использования врачами программы поддержки врачебных решений.
5. Изучить частоту острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП и установить факторы, ассоциированные с высоким риском их развития.

**Научная новизна.** В результате исследования впервые проведен комплексный анализ влияния СД 2 типа на клиническое течение и исход ВП, на основании которого разработаны основные направления оптимизации терапии пациентов в стационарных условиях.

Впервые в отечественной практике среди пациентов с СД 2 типа установлены особенности демографических характеристик, клинической картины и инструментально-лабораторных показателей при ВП, выявлены отличия в частоте коморбидной патологии, оказывающей существенное влияние на течение и исход ВП. Изучены медико-демографические характеристики стационарных пациентов с СД 2 типа, которые характеризуются высоким уровнем риска развития ВП.

Установлена низкая эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа, назначенная с учетом клинических рекомендаций по лечению ВП. Выявлены факторы, ассоциированные с неэффективностью

эмпирической АБТ ВП, к которым относятся грамотрицательная бактериальная флора, вызвавшая ВП, госпитализация позже третьих суток от начала болезни, наличие хронических осложнений СД 2 типа, уровень HbA1c  $\geq 11\%$  при поступлении, наличие значимых сопутствующих заболеваний, в том числе и СН.

Выявлены региональные особенности структуры бактериальных возбудителей ВП среди пациентов с СД 2 типа, показано преобладание грамотрицательной, атипичной микрофлоры, что позволило оптимизировать рекомендации по эмпирической и этиотропной АБТ у данной категории пациентов. Установлена высокая эффективность АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа с учетом предложенных рекомендаций.

Впервые в отечественной практике среди пациентов с СД 2 типа установлена частота и структура острых диабетических и недиабетических осложнений, возникающих в процессе лечения ВП, выявлены факторы, ассоциированные с высоким риском их развития.

Выявлены маркеры, ассоциированные с высокой вероятностью развития тяжелой ВП у лиц с СД 2 типа, к наиболее значимым из которых относятся наличие ХОБЛ, уровень HbA1c  $\geq 11\%$  при поступлении в стационар, наличие ХБП, стаж СД  $\geq 10$  лет, возраст. Установлены независимые факторы, ассоциированные со сниженной выживаемостью среди пациентов с ВП и СД 2 типа, к которым относятся тяжелая ВП, срок госпитализации после начала заболевания более 3 суток, наличие ГБ, ОНМК в анамнезе, наличие ХОБЛ, неизвестная этиология ВП, стаж СД  $\geq 10$  лет, уровень HbA1c  $\geq 11\%$ , наличие острых недиабетических осложнений.

Впервые представлен комплексный разбор тактики фармакотерапии больных ВП и СД 2 типа с последующей разработкой методов ее коррекции в условиях реальной клинической практики на стационарном этапе оказания медицинской помощи, а также степень ее соответствия имеющимся клиническим рекомендациям.

Впервые представлены результаты сравнительного анализа по динамике степени правильности структуры назначений у практикующих врачей по итогам

использования системы поддержки принятия врачебных решений, результаты которой могут быть использованы как для оптимизации фармакотерапии у больных ВП и СД 2 типа, так с целью создания улучшенных образовательных программ по эндокринологии, пульмонологии и клинической фармакологии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты проведенного исследования позволяют выявить основные ошибки врачей терапевтического профиля в фармакотерапии ВП у пациентов с СД 2 типа, повысить качество оказания медицинской помощи и внести коррективы в тактику ведения больных с ВП и СД 2 типа в условиях стационара.

Предложены способы оптимизации ведения пациентов с ВП и СД 2 типа, так как выявлено значимое несоответствие назначенной АБТ как актуальным клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии, так и по сахарному диабету 2 типа у взрослых.

Полученные данные позволяют развить новое перспективное направление по оптимизации лечения ВП у пациентов с СД 2 типа, в основе реализации которого лежит разработанная система поддержки принятия врачебных решений, которую можно квалифицировать как весомое научно-практическое вложение в развитие перспективных направлений эндокринологии, пульмонологии и клинической фармакологии.

Определено, что у специалистов терапевтического профиля значительные сложности вызвали вопросы фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с отсутствием или наличием СД 2 типа, а также вопросы выбора «первой линии» АБТ.

Представленный анализ ошибок до использования системы поддержки принятия врачебных решений и после нее выявил статистически значимую связь между факторным и результативным признаками, что говорит о несомненной пользе создания аналогичных программ для практической медицины.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Пациенты с ВП, ассоциированной СД 2 типа, по сравнению с пациентами без СД характеризуются более старшим возрастом, наличием

коморбидных заболеваний ВП, течение заболевания характеризуется постепенным началом, двусторонним поражением легких, более низкой реактивностью организма (более низкий уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и СРБ).

2. Эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа ниже по сравнению с лицами без СД. Среди пациентов с СД 2 типа факторами, ассоциированными с неэффективностью эмпирической АБТ ВП являются наличие микст-инфекции, поздняя госпитализация, наличие хронических осложнений СД, повышенный уровень HbA1c при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний. Инсулиноterapia в анамнезе увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП.

3. При ВП у пациентов с СД 2 типа в структуре возбудителей чаще встречаются грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), а также их контаминации со *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* характерные для пациентов с ВП без факторов риска.

4. Система поддержки принятия врачебных решений значительно повышает эффективность этиотропной терапии ВП. У пациентов с СД 2 типа, при использовании врачами системы поддержки принятия врачебных решений, эффективность стартовой антибактериальной терапии достигает 71,4%, у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, этот показатель составляет 74,2%.

5. Частота острых недиабетических осложнений в процессе лечения ВП среди пациентов с СД 2 типа значительно выше, по сравнению с пациентами без СД. Наиболее частыми осложнениями являются ДН и острые сердечно-сосудистые события. У пациентов с СД 2 типа и ВП факторами, ассоциированными с высоким риском развития недиабетических осложнений, являлись тяжесть ВП, неизвестная этиология ВП, наличие ХОБЛ, ОНМК в анамнезе, неэффективность стартовой эмпирической АБТ, длительность СД, повышенный уровень HbA1c.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс кафедры внутренних болезней, с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу пульмонологического отделения ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева», г. Грозный.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 работы в изданиях, рекомендованных РУДН, и 1 работа в издании, входящего в базу SCOPUS.

**Апробация работы** проведена на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 24 мая 2023 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащий 247 литературных источника, в том числе 92 отечественных и 155 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 22 рисунками.

## 1 Обзор литературы

### 1.1 Особенности эпидемиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и является ведущей причиной госпитализаций и смертности во всем мире [140, 244]. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется в широком диапазоне, достигая в старших возрастных группах 25-44% [239]. В РФ, как и в ряде европейских стран, сохраняется тенденция к повышению заболеваемости ВП, чему может способствовать увеличение продолжительности жизни населения и возрастание удельного веса лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями [43, 82]. Несмотря на значительные достижения в вопросах оказания медицинской помощи, летальность при ВП остается на прежнем уровне [197, 221]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмонии вместе с гриппом занимают 3-4-е место среди всех причин смерти в мире и 1-е место среди инфекционных заболеваний в развитых странах [242].

Хронические сопутствующие заболевания повышают риск развития ВП и ассоциируются с более высокой летальностью [156, 181]. Одним из наиболее распространенных хронических сопутствующих заболеваний при ВП является сахарный диабет (СД) [108, 117].

По данным глобального отчета ВОЗ за 2018 г., в мире более 422 млн. человек страдают СД, при этом каждый 2-й случай заболевания остается не диагностированным [242]. Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения), а количество новых случаев начиная с 2000 г. увеличилось в 2,2 раза [87].

Результаты различных эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышении риска развития ВП на фоне СД в 1,3-1,5 раза, а риска госпитализаций – в 1,3-1,8 раза [101, 108, 163, 198]. Так, по данным

популяционного исследования, проведенного в Дании и включавшего 10063 пациентов, за 7-летний период наблюдения заболеваемость ВП, ставшей причиной госпитализации у больных СД, составила 20 случаев (95% доверительный интервал (ДИ) от 14,0 до 20,6) на 1000 пациенто-лет, а в группе лиц без СД этот показатель составил 8 случаев (95% ДИ от 7,3 до 8,6) [101].

Результаты недавнего (2021 г.) систематического обзора и метаанализа в котором анализировались 13 когортных исследований и 4 исследования случай-контроль с общим количеством 14 538 968 пациентов, показали повышенный риск развития ВП среди пациентов с СД 2 типа, относительный риск (ОР) при этом составил 1,70 (95% ДИ от 1,63 до 1,77,  $I^2$  85,2%,  $T^2$  0,002) среди когортных исследований и отношение шансов (ОШ) составило 1,54 (95 % ДИ от 1,14 до 2,09,  $I^2$  92,7%,  $T^2$  0,07) в исследованиях случай-контроль [108].

В популяционном исследовании с дизайном случай-контроль [163] риск первичной госпитализации по причине ВП среди 34239 пациентов с диагностированным ранее СД был выше в 1,26 раза (95% ДИ от 1,21 до 1,31) в сравнении с контрольной группой, причем при СД 1-го типа скорректированный показатель относительного риска (ОР) составил 4,43 (95% ДИ от 3,40 до 5,77), а при СД 2-го типа – 1,23 (95% ДИ от 1,19 до 1,28), кроме того, исследователи выявили взаимосвязь между ненадлежащим контролем гликемии, длительностью СД и риском ВП, требующей госпитализации. Так, наличие СД в течение 10 лет и более увеличивало риск госпитализаций, связанных с ВП, в 1,37 раза (95% ДИ от 1,28 до 1,47), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) также оказывал влияние на этот показатель: ОР в сравнении с контрольной группой составил 1,22 (95% ДИ от 1,14 до 1,30) у пациентов с HbA1c < 7% и 1,60 (95% ДИ от 1,44 до 1,76) у пациентов с HbA1c  $\geq$  9% [163].

Пневмонии у лиц с СД отличаются более высоким риском осложнений, инфекционные процессы склонны к затяжному течению и часто сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена вплоть до развития диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния [101].

Летальность при ВП, которая развилась на фоне СД, также выше этого показателя в общей популяции [111, 123, 158, 160, 217, 230, 231]. Так, Kornum и соавт. (2008) констатировали значимое увеличение летальности при ВП у пациентов с СД в сравнении с общей популяцией (19,9% vs 15,1% и 27,0% vs 21,6% для 30- и 90-дневной летальности, соответственно), в то же время, связи между СД 2-го типа и легочными осложнениями или бактериемией установлено не было [163].

Результаты серии исследований свидетельствуют о повышении риска заболеваемости и летальности от гриппа и пневмонии у больных СД по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием [127, 173, 192].

Однако другое исследование, основанное на данных 901136 госпитализаций из Испанской национальной базы данных по поводу ВП, из которых 24,8% пациентов были с СД 2 типа, показало, что СД был связан с более низкой внутрибольничной смертностью (ОШ 0,92, 95% ДИ от 0,91 до 0,94), вместе с тем, факторами, связанными с более высокой смертностью в группах с ВП с СД 2 типа и без, включали пожилой возраст, частые сопутствующие заболевания, ИВЛ, переливание эритроцитарной массы, повторная госпитализация и выявление *S.aureus* [186].

Данные ряда исследований свидетельствуют о повышении риска осложнений и тяжести течения ВП у лиц с СД [171]. По результатам многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного в Германии и включавшего 6891 пациентов, летальность среди больных ВП с СД в течение 90 дней составила 14% (скорректированный ОР 1,88, 95% ДИ от 1,42 до 2,47), а у пациентов без СД, но с высоким уровнем глюкозы сыворотки крови на момент госпитализации – 10% (ОР 1,72, 95% ДИ от 1,33 до 2,23) по сравнению с 3% у лиц с нормальным уровнем глюкозы, пациенты с остро возникшей гипергликемией при госпитализации (концентрация глюкозы в сыворотке крови 6,00-10,99 ммоль/л) имели значительно более высокий риск летального исхода в течение 90 дней (ОР 1,56, 95% ДИ от 1,22 до 2,01,  $p < 0,001$ ), который возрастал до 2,37 (95% ДИ от 1,62 до 3,46,  $p < 0,001$ ) при повышении уровня глюкозы  $\geq 14$



ммоль/л, кроме того, в этом исследовании отмечалась значительно более высокая частота общей летальности у пациентов с СД в сравнении с лицами без СД (ОР 2,47, 95% ДИ от 2,05 до 2,98,  $p < 0,001$ ) [171].

Результаты упомянутого выше исследования Kornum и соавт. также свидетельствуют о том, что высокий уровень глюкозы сыворотки крови при госпитализации по поводу ВП является предиктором летального исхода как у пациентов с ранее диагностированным СД, так и без него: скорректированный по уровню глюкозы ( $\geq 14$  ммоль/л) риск летального исхода составил 1,46 (95% ДИ от 1,01 до 2,12) и 1,91 (95% ДИ от 1,40 до 2,61), соответственно [163].

Также имеются исследования, в которых показано, что повышенный уровень глюкозы в крови (ОР 2,08, 95% ДИ от 1,38 до 3,49,  $p < 0,01$ ) и пожилой возраст (ОР 2,76, 95% ДИ от 1,65 до 3,77,  $p < 0,01$ ) среди 1656 пациентов с ВП в возрасте старше 45 лет, были связаны с более высоким риском 28-дневной смертности [219].

Вместе с тем, Национальный институт диабета, болезней органов пищеварения и почек (США) в 2018 году выпустил 3 издание монографии «Диабет в Америке», где указывает на неубедительность доказательств подтверждающих, что диабет предрасполагает к повышенному риску инфекции, при этом приводит данные о том, что процент амбулаторных обращений по поводу инфекции у пациентов с СД ниже (1,6-5,1%), по сравнению с пациентами без СД (2,6-3,6%), также ниже уровень смертности от инфекций среди пациентов с СД (2,7-3,4%) по сравнению с пациентами без СД (4,1-4,6%), также авторы указывают на отсутствие достаточных доказательств связи СД с повышенным риском пневмонии или гриппа, аргументируя следующими статистическими данными: летальность среди лиц с СД, с инфекциями дыхательных путей (грипп, синусит и бронхит), составляя 1-1,4%, значительно ниже, по сравнению с летальностью среди лиц без СД, которая составила 1,9-2,4% [131].

В литературе имеется исследование, которое доказывает, что среди пациентов с перенесенной ВП на фоне метаболического синдрома возрастает вероятность обращений за скорой медицинской помощью и экстренной

госпитализацией по различным заболеваниям и состояниям, в особенности с болезнями органов дыхания и болезнями системы кровообращения [9], возможно, и среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа имеются аналогичные тенденции, но таких исследований российских ученых мы не обнаружили.

Противоречивые результаты представленных исследований, вероятно, обусловлены многообразием этиологических факторов, условий и патогенетических механизмов, происходящих в организме при ВП, ассоциированной СД 2 типа.

СД является результатом относительного или абсолютного дефицита инсулина, характеризующегося хронической гипергликемией [123, 160, 171], связанное с воспалением и окислительным стрессом [121, 176, 235]. Эти процессы приводят к микрососудистым и макрососудистым осложнениям в организме, в особенности ССС, почек, сетчатки, нервной системы [14, 19, 36, 54, 77, 77, 155, 227].

Так, результаты исследования [247] позволили установить, что воспалительные лептин, СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  участвуют в возникновении и развитии ИБС у больных СД 2 типа. Тем не менее недостаточно исследований, относительно легких как органа-мишени при СД [161].

По сути, одинаковые патофизиологические и гистологические нарушения, приводящие к дисфункции органов при СД, также происходят и в легочной ткани [167].

Гипергликемия вызывает широкий спектр изменений, к которым относятся изменения микроокружения иммунных клеток (например, рН, вязкость крови), снабжение энергией бактерий, активация воспалительных процессов и окислительного стресса в результате бактериального пролиферативного метаболизма [121].

Так, при СД происходит увеличение белков острой фазы и ингибитора активатора плазминогена-1, что указывает на хронический воспалительный процесс [133], при этом в другом исследовании показано, что повышение уровня

провоспалительных цитокинов тесно коррелирует с ожирением у пациентов с СД [245].

Взаимосвязь СД с хроническим воспалительным процессом показана в метаанализе, включающая 19 исследований с участием в общей сложности 39 136 участников, так, установлена взаимосвязь повышенного уровня СРБ с СД 2 типа (ОР 1,48, 95% ДИ от 1,26 до 1,71), для ИЛ-6 метаанализ включал 16 исследований с общим числом участников 24929, при этом установлена сильная положительная корреляция (1,32 [1,14, 1,51]) между базальным ИЛ-6 в плазме и СД 2 типа, но менее низкая связь между TNF- $\alpha$  (1,16 [0,87, 1,45]), ИЛ-18 (1,45 [1,16, 1,73]), ИЛ-1 $\beta$  (0,87, [0,59, 1,15]) с СД 2 типа [180].

Также в исследовании [199] установлено, что рецептор конечных продуктов повышенного гликирования (RAGE) регулирует иммунные реакции и воспаление и связан с диабетом, а также с легочными повреждениями при муковисцидозе.

Результаты другого исследования позволяют предположить, что воспалительный процесс, обусловленный RAGE, может играть роль в хронических заболеваниях легких [196], так, авторами показано, что низкие уровни RAGE экспрессируются у здоровых людей в бронхиальном эпителии, пневмоцитах II типа, эндотелии и макрофагах, вместе с тем, чрезмерная экспрессия RAGE возникает при всех патологических состояниях, связанных с воспалением и повреждением легких, также ими показано, что AGE и RAGE коэкспрессируются не только в воспалительных клетках, но также в эпителиальных клетках и фибробластах при интерстициальной пневмонии и при других воспалительных и фиброзных процессах.

Kumar и соавт. (2019) установили, что уровни растворимого RAGE (sRAGE), конечных продуктов гликирования (AGE), S100A12 тесно коррелировали с уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с СД, ассоциированным туберкулезом легких и отражали тяжесть и распространенность заболевания, при этом участники исследования, получавшие метформин, демонстрировали снижение уровня AGE и sRAGE по сравнению с участниками,

не принимавшими метформин [165], что предполагает возможность использования метформина для гипергликемических состояний при ВП.

Результаты исследования [119] показали, что высокие концентрации глюкозы могут привести к повышенной реактивности гладкой мускулатуры дыхательных путей человека, авторы предполагают, что путь Rho/ROCK вместе с мобилизацией внутриклеточного кальция и фосфорилирование MYPT-1 могут играть решающую роль в снижении функции легких, наблюдаемом у пациентов с диабетом, и могут стать новыми мишенями для лечения пациентов с респираторными заболеваниями.

Повышение реактивности гладкой мускулатуры при хронической гликемии, по-видимому, обуславливают уменьшение объема легких и ограничение воздушного потока, при этом, по данным спирометрии показатели снизились более чем на 10% за семь лет, с поправкой на пол, возраст и рост, среди пациентов с СД, по сравнению с пациентами без СД в исследовании [126]. Вместе с тем, проспективное интервенционное исследование с участием 60 пациентов с СД 2 типа показало, что интенсификация сахароснижающей терапии в течение 3 месяцев привели к улучшению спирометрических показателей, отражающих обструкцию центральных дыхательных путей [146].

Результаты исследования «ILERVAS», оценивающего функцию легких на стадии преддиабета (преддиабет определяли по уровню HbA1c от 5,7 до 6,4% в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации) среди 4459 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет, не страдающих ССЗ и ХОБЛ, показали значительную и независимую взаимосвязь между уровнем HbA1c с легочными параметрами (ФЖЕЛ:  $r=-0,113$ ,  $p < 0,001$ ; ОФВ1:  $r=-0,079$ ,  $p=0,003$ ) [214]. Представленные в исследовании данные сопоставимы с другим исследованием, в котором установлено, что ФЖЕЛ отрицательно коррелировало с исходным и лонгитюдным изменением уровня HbA1c [170].

Результаты другого исследования показывают, что соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, которое ассоциировано с повышенным уровнем гликированного

гемоглобина, может быть одним из факторов, предсказывающий будущий риск развития СД у здоровых людей [169].

В отличие от предыдущего, в исследовании [168] показано, что уровень гликемии натощак коррелировал со следующими показателями спирометрии: ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПОС, тогда как концентрация HbA1c коррелировала только со снижением ПОС, авторы приходят к выводу о том, что острая гипергликемия коррелирована с большим количеством спирометрических показателей, чем хроническая гипергликемия.

Подтверждением высказывания об одновременном развитии и прогрессировании патологических процессов во всем организме при СД подтверждается тесной корреляционной взаимосвязью альбуминурии при диабетической нефропатии и рестриктивными нарушениями в легких в исследовании [148].

Установлено, что возникающие в результате хронической гипергликемии нарушения микроциркуляции способствуют развитию тканевой гипоксии, и может приводить к вторичной инфекции, повышает вероятность инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами [182, 183, 201].

Несмотря на имеющиеся исследования, посвященные изучению патофизиологических механизмов развития заболеваний легких при СД, в настоящее время эти процессы еще изучены не до конца [237], вероятнее всего здесь присутствуют множество механизмов, которые еще предстоит изучить.

Таким образом, представленные исследования свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости как ВП, так и СД. Большинство исследователей сходятся во мнении о повышенном риске развития ВП и повышенной летальности от осложнений после ВП среди лиц с СД, однако имеются исследования, опровергающие данное высказывание, что служит основанием для дальнейшего исследования в данном направлении.

Анализируя представленные исследования по изучению патогенетических механизмов, воздействующих на организм при гипергликемических состояниях, включая и среди лиц без СД, отмечается их многообразие и несомненное

патогенное влияние на развитие патологического процесса, в том числе и в структурных элементах легких. Выявление гипергликемических состояний при развитии острых заболеваний инфекционных и неинфекционных, а также при обострении хронических болезней, является необходимым и неотъемлемым этапом лечебного процесса. Назначение или интенсификация гипогликемической терапии будет способствовать более быстрому разрешению патологического процесса.

## **1.2 Диагностика внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом**

Диагностические исследования при ВП направлены на подтверждение диагноза, идентификацию возбудителя, оценку тяжести течения и прогноза, выявления осложнений.

Диагностический алгоритм при подозрении на ВП у больных СД в целом не отличается от такового в общей популяции и включает сбор анамнеза, оценку жалоб, физикальное обследование, комплекс лабораторных и инструментальных исследований, объем которых определяется тяжестью течения ВП, наличием и характером осложнений, а также сопутствующими заболеваниями [64, 193].

Вместе с тем, необходимо помнить, что клиническая картина среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 может быть нетипичная.

Так, в исследовании [128] показано, что среди пациентов с СД, в отличие от пациентов без СД, при ВП чаще наблюдается нарушение сознания при поступлении (19,4% vs 14,5%;  $p=0,01$ ), и не характерно острое начало заболевания (31,4% vs 37,1%;  $p=0,02$ ), кашель (79,5% vs 81,3%;  $p=0,01$ ), выделение гнойной мокроты (37,0% vs 43,2%;  $p=0,01$ ), плевритная боль в груди (29,0% vs 43,3%;  $p < 0,001$ ).

Результаты другого исследования [238] отчасти демонстрирует аналогичную клиническую картину с незначительными отличиями, так лихорадка (63,6% vs 88,7%;  $p=0,003$ ), боль в груди (11,4% vs 45,3%;  $p=0,0002$ ) и

кровохарканье (20,5% vs 45,3%;  $p=0,01$ ) менее характерно для пациентов с ВП, ассоциированной СД, вместе с тем, по уровню сознания (81,8% vs 91,4%;  $p=0,053$ ), выделению мокроты (47,7% vs 49,1%;  $p=0,9$ ), наличию кашля (72,7% vs 83,0%;  $p=0,22$ ) группы между собой не различались.

Аналогичные данные по клинической картине ВП среди пациентов с СД представлены в исследовании [200].

Исследование, проведенное Ниа и соавт. (2021) показало, что среди пожилых пациентов с СД пневмония часто протекает бессимптомно, что затрудняет постановку диагноза с последующим лечением, при этом многофакторная логистическая регрессия показала, что пожилой возраст, сопутствующие заболевания, гипотиреоз, старческое слабоумие и длительный постельный режим являются независимыми факторами риска развития бессимптомной пневмонии у пожилых с СД [155].

Сравнительный анализ клинических рекомендаций по ВП Российского Респираторного Общества от 2021 года [56], руководства по клинической практике по диагностике и лечению ВП у взрослых от 2016 г., разработанного Китайским торакальным обществом и Китайской медицинской ассоциацией [114] и официального руководства по клинической практике Американского торакального общества и Американского общества инфекционных заболеваний по диагностике и лечению взрослых с ВП от 2019 года [195] показал некоторые различия в диагностике ВП. Так, Российские и китайские рекомендации всем пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) рекомендуют исследование уровня прокальцитонина (ПКТ) в крови для оценки прогноза, аргументируя, что уровень ПКТ коррелирует с тяжестью пневмонии, при этом в Китае рекомендуют повторить исследование через 72 часа для оценки эффективности лечения. В американских рекомендациях не рекомендовано исследование ПКТ для дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии, апеллируя необходимостью незамедлительного начала эмпирической АБТ, независимо от уровня ПКТ и необходимости дополнительных исследований в данном направлении.

Для выбора места лечения взрослых с ВП (амбулаторное/стационарное) Российские и китайские рекомендации используют шкалу CURB/CRB-65, вместе с тем, американские рекомендации используют индекс тяжести пневмонии (PSI), имеющего более высокую дискриминационную способность, и не рекомендуют шкалу CURB/CRB-65 в связи с низким качеством доказательств ее эффективности и безопасности, хотя данная шкала более проста в использовании и для оценки прогноза необходимо лишь 5 параметров. Таким образом, необходимы дальнейшие изыскания и тестирования для использования шкалы прогноза CURB/CRB-65 в клинической практике.

По остальным рекомендациям, касаемо диагностике ВП, хотя и имеются некоторые различия между руководствами, но в основном сходные.

В процессе клиничко-лабораторного и инструментального обследования среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, нельзя забывать о сопутствующих заболеваниях, так как они могут оказывать значительное влияние не только на тяжесть инфекционного процесса, но и способствовать декомпенсации СД, что значительно повлияет на тактику лечения [8].

Сопутствующие заболевания у больных СД, включая ВП, могут послужить причиной таких острых осложнений, как диабетический кетоацидоз, а тяжелое течение пневмонии и, как следствие, тканевая гипоксия могут способствовать развитию лактат-ацидоза.

Исследования показывают [96], что среди пациентов с ВП, ассоциированной СД (n=43173), по сравнению с пациентами без СД (n=8012), обратившихся за первичной медико-санитарной помощью в Испании, частота сопутствующей патологии значимо выше, так у них отмечалась более высокая распространенность ССЗ (27,4% vs 9,8%), заболеваний почек (9,4% vs 3,1%), ХОБЛ (18,6% vs 10,0%), анемий (20,4% vs 12,1%), артрозов (13,3% vs 7,3%), деменции (8,9% vs 4,7%), заболевания печени (6,3% vs 3,2%), депрессий (20,0% vs 15,8%), болезни Паркинсона (2,7% vs 1,5%).



Результаты другого исследования демонстрируют межгрупповые различия лишь в ССЗ и отсутствие различий в почечной недостаточности и хронической болезни печени [238].

Важным этапом диагностики ВП является микробиологическое исследование для определения чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП и определение клинически значимых механизмов резистентности, которое должно соответствовать национальным и/или международным рекомендациям, определяющими методологию исследования, интерпретацию и экспертную оценку результатов [54, 135, 227].

Следует также иметь в виду, что предшествующий прием АБП существенно снижает результативность культурального исследования, поэтому как респираторные образцы, так и кровь необходимо получать у пациентов до начала системной АБТ [66, 84].

При СД этиологическая структура ВП может иметь некоторые особенности. В частности, при развитии ВП у лиц с сопутствующим СД возможно изменение привычной структуры возбудителей ВП с увеличением удельного веса грамотрицательной микрофлоры и условно патогенной микрофлоры [95].

Так, по данным исследований, наиболее частыми бактериальными возбудителями ВП у больных СД являлись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, стрептококки группы В, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [111, 183, 202, 230]. Следует отметить, что вирусные инфекции у больных СД нередко осложняются бактериальной ВП, а при инфицировании *S. pneumoniae* и *S. aureus* чаще, чем в общей популяции, наблюдается бактериемия [163].

Результаты испанского сравнительного исследования среди госпитализированных пациентов с ВП (n=2407), из которых 516 (21,4%) пациентов страдали СД, не позволили выявить различия в выявленных возбудителях, так в обеих группах наиболее частым возбудителем был *S. pneumoniae*, затем среди пациентов с СД следовала *L. pneumophila* и *Haemophilus influenzae*, среди пациентов без СД наиболее частым возбудителем также был *S. pneumoniae*, за которым следовали *H. influenzae* и *L. pneumophila*, частота

пневмококковой бактериемии также была одинаковой, другими возбудителями, выявленными в посевах крови у больных СД, были *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Klebsiella pneumoniae*, не идентифицирован патоген в 37,9% и 32,7% ( $p=0,11$ ) случаев, соответственно [128].

В другом исследовании по результатам изучения микрофлоры среди пациентов с СД и бессимптомным течением ВП, установлено, что преобладающими возбудителями являются грамотрицательные бактерии, что сопровождается неблагоприятным прогнозом заболевания [155].

Грамотрицательные бактерии в исследовании [172] также верифицированы в большинстве случаев среди пациентов с ВП, ассоциированной СД (61,8%), в 35,4% случаев установлены грамположительные и в 5,9% случаев грибы, при этом грамотрицательные бактерии представлены *Klebsiella pneumoniae* (25,0%), за ними следовали *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, грамположительные бактерии представлены в основном *Staphylococcus aureus* (17,7%), за которыми следовали *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus haemolyticus*, грибы были представлены *Candida albicans* (4,41%).

Имеются исследования, сообщающие об увеличении заболеваемости ВП среди пациентов с СД, обусловленной *Klebsiella pneumoniae* [213], а также пневмококковой бактериемией [232].

При проведении диагностического поиска у пациентов с ВП и СД не следует забывать о возможном туберкулезе легких, протекающем под маской пневмонии, особенно в случае неэффективности адекватной АБТ или неразрешающейся пневмонии. Так, в когортном наблюдательном исследовании по изучению этиологии ВП у пациентов с СД, в 5,6% случаев при микробиологическом исследовании был выявлен туберкулез легких [202]. И хотя манифестация туберкулеза легких при СД встречается не чаще, чем в общей популяции, в эндемичных по туберкулезу регионах отмечается более высокая доля больных СД [182].

Ослабление механизмов иммунной защиты у декомпенсированных больных СД способствует существенному увеличению активации различных возбудителей, в частности грибов рода *Candida*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*, вследствие развития диабетического гастропареза и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта у лиц с СД также повышается риск аспирации [182, 183, 201].

Вместе с тем, в настоящее время рутинные методы этиологической диагностики ВП недостаточно эффективны и достигают своей цели лишь в 24-50% случаев [50, 60, 75, 174, 191], что затрудняет эффективное этиотропное лечение, которое будет оставаться эмпирическим до разработки точных и доступных тестов, в связи с чем, врачи должны быть осведомлены о спектре микроорганизмов, вызывающих ВП, которые циркулируют на их территории [195]. Тогда как молекулярно-генетические исследования позволяют выявлять маркеры возбудителей ВП в 57,3% случаях [75].

Однако, рекомендованная российскими клиническими рекомендациями методика экспресс-теста на наличие пневмококковой антигенурии, по данным исследований, имеет низкую точность – 27,6% [12,7-47,2], низкую чувствительность – 9,09% [1-29] и относительно высокую специфичность – 85,7% [42-100], авторы, сравнивая две методики показали, что методом ПЦР подтвердилось присутствие *Streptococcus pneumoniae* у 69% пациентов, а методом ИХА – лишь у 3,4% пациентов с ВП [43].

Данные о высокой эффективности ПЦР исследования для обнаружения одновременно восьми респираторных возбудителей продемонстрировали авторы в исследовании [154], при этом методика показала чувствительность более 80% и 100% специфичность для каждого возбудителя.

Успешное использование ПЦР тестирования мокроты, мазков из носоглотки и аспиратов из носоглотки для этиологической верификации ВП вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, с получением результатов в короткие сроки, позволяет

внедрить методику повсеместно [222], что, однако, в условиях ограниченных ресурсов является труднодостижимой задачей.

Представленные данные зарубежных исследований, изучающих особенности клинической картины, лабораторных данных, характерных для пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, имеют некоторые различия, что, по-видимому, обусловлено различиями в дизайне исследования, национальными и географическими особенностями, и свидетельствует о необходимости проведения аналогичных изысканий в отдельных территориях РФ для выявления особенностей клиники ВП среди пациентов с СД, что, безусловно, поможет врачам более целенаправленно проводить диагностические мероприятия.

Данные о структуре возбудителей ВП среди лиц с СД противоречивые и немногочисленные, что, по-видимому, объясняется циркуляцией различных микроорганизмов на отдельных географических территориях, наиболее благоприятных для их существования, разными диагностическими возможностями по выявлению и идентификации потенциальных возбудителей, а также, вероятно, другими факторами, которые в настоящей работе не анализировались, что не позволяют в полной мере суммировать их результаты или проводить сравнительный анализ.

### **1.3 Особенности лечения внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом**

Доказательная база по эффективности и безопасности различных групп АБП у взрослых с ВП, на фоне сопутствующего СД, на сегодняшний день практически отсутствует. Так, в результате поиска, проведенного по ключевым словам «community-acquired pneumonia», «diabetes mellitus», «antimicrobial therapy», «antibiotics» в базе данных MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, базе данных клинических исследований NIH (National Institutes of Health – Национальные институты здоровья США), европейской базе данных клинических исследований EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities

Clinical Trials Database), не было выявлено клинических исследований, посвященных сравнительной эффективности режимов АБТ, срокам разрешения симптомов, частоте излечения при ВП у пациентов с СД, поэтому во многом рекомендации по АБТ ВП в этой популяции больных построены на общих принципах и закономерностях.

Российские клинические исследования за последние пять лет, описывающих принципы диагностики и терапии больных ВП, ассоциированной СД 2 типа, представлены в ограниченном количестве, хотя имеются в достаточном количестве исследования, где в качестве сопутствующего заболевания у пациентов с ВП выступают ССЗ [10, 36, 39, 61], ХОБЛ [41, 81], заболевания печени [11], совокупность коморбидных состояний, где СД представлен малым количеством пациентов [71], или вообще отсутствовали [48].

Вместе с тем, лечение пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа предполагает комплекс мероприятий, включающих назначение АБТ, адекватную респираторную поддержку, применение по показаниям антибактериальных лекарственных средств, обязательную надлежащую коррекцию показателей углеводного обмена, профилактику и лечение осложнений.

Доказано, что повышение концентрации глюкозы крови выше нормы связано с неблагоприятными клиническими исходами ХОБЛ, ИМ и требует жесткого контроля показателя [100], что в условиях декомпенсации углеводного обмена при ВП является сложно для решения задачей.

ВП часто сопровождается декомпенсацией углеводного обмена, что приводит к повышению концентрации глюкозы на поверхности легочной ткани, когда его концентрация в крови превышает порог в 8 ммоль/л [107], что в свою очередь увеличивает восприимчивость организма к респираторным инфекциям [100, 121, 152, 206].

Наиболее изученным при заболеваниях легких пероральным сахароснижающим препаратом является метформин, что обусловлено помимо антидиабетических свойств, еще и антиоксидантными, и противовоспалительными [161]. Вместе с тем, в исследованиях [137, 206]

доказана способность метформина снижать индуцированный гипергликемией рост *S. aureus* и *P. aeruginosa*, регулируя проницаемость глюкозы через эпителий дыхательных путей и подавляя рост бактерий, что по мнению авторов в дальнейшем может способствовать разработке методов лечения инфекций, обусловленных гипергликемией в легочной ткани, без антибиотиков. Также в экспериментальном исследовании [136] установлено, что *S. aureus* напрямую использует глюкозу, присутствующую в слизистой поверхности легких для своего роста.

Повышенная концентрация глюкозы в жидкости на поверхности легочных альвеол и легочных путей у пациентов с СД стимулирует пролиферацию бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие грамотрицательные бактерии), которые используют глюкозу как субстрат, что, по-видимому, играет важную роль в развитии обострений хронических заболеваний легких, между тем авторы указывают, что восстановление уровня глюкозы до нормальных цифр за счет снижения проницаемости плотных контактов посредством приема метформина, а также увеличение транспорта глюкозы эпителиальными клетками (за счет бета-агонистов, инсулина) и/или снижения уровня глюкозы в крови (например, дапаглифлозин) в животных моделях приводит к ограничению роста микроорганизмов, предотвращая развитие инфекционного процесса [98].

Результаты исследований демонстрируют высокую частоту гипергликемии у госпитализированных пациентов без СД в анамнезе [34]. Так, в исследовании [142] показано, что из 210 госпитализированных пациентов в возрасте  $60 \pm 19$  лет, у 113 пациентов (54%) развилась гипергликемия  $\geq 140$  мг/л, и только среди 31% из них в анамнезе был диабет, у остальных развилась стрессовая гипергликемия (СГГ), при этом гипергликемия была связана с более длительным сроком пребывания в стационаре.

СГГ часто сопровождает септических больных в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и связана с большей тяжестью заболевания и более высокими показателями смертности [95], вместе с тем, лечение ССГ является одной из самых обсуждаемых тем в последние годы. Получены данные о лучшем исходе у

критических больных гликемическим контролем и сахароснижающей терапией [105], что и актуально для госпитализированных пациентов с ВП, в том числе и не ассоциированной СД 2 типа.

Острыми и потенциально опасными для жизни осложнениями СД являются диабетический кетоацидоз (ДКА), гипергликемическое гиперосмолярное состояние (ГГС), лактоацидоз (ЛА) и гипогликемия [212].

Результаты исследования [218] показали, что наиболее частыми провоцирующими факторами развития ДКА среди пациентов с СД (73,3% случаев СД 2 типа), являются инфекции, частота которых составила 69,0%, при этом среди различных инфекций чаще встречались пневмония (38,7%), инфекции мочевыводящих путей (30,6%), туберкулез легких (10,2%).

Аналогичное исследование демонстрирует практически сходные результаты, так основной причиной ДКА среди пациентов с СД были инфекции (73,3%), из которых наиболее часто выявлялась пневмония 40,9% [215].

В этой связи врачам необходимо помнить об острых осложнениях ВП при СД и контролировать параметры организма с целью их предупреждения.

В современном мире устойчивость к противомикробным препаратам является одной из самых серьезных угроз системы общественного здравоохранения [7, 51, 105, 129, 153, 159].

Так, проведенный в 2022 систематический обзор и метаанализ показал, что у людей с СД 2 типа в два раза чаще встречаются инфекционные заболевания мочевыводящих путей (ОШ 2,42, 95% ДИ от 1,83 до 3,20;  $I^2$  19,1%) и органов дыхания (ОШ 2,35; 95% ДИ от 1,49 до 3,69;  $I^2$  58,1%), вызванные резистентными штаммами микроорганизмов [116].

Вместе с тем, руководство Американского торакального общества для начального амбулаторного лечения ВП пациентов с СД рекомендует комбинированную терапию амоксициллином/клавулановой кислотой/цефалоспорином и макролидом/доксциклином или монотерапию респираторными фторхинолонами, а в стационарных условиях бета-лактама+макролид или бета-лактама+фторхинолон [195].

Согласно российским клиническим рекомендациям [57], антибактериальную терапию ВП у госпитализированных пациентов с СД целесообразно начинать с внутривенных лекарственных форм (внутримышечное введение крайне нежелательно из-за повышенного риска инфекций кожи и мягких тканей у таких больных); при тяжелой ВП внутривенный путь введения АБП для стартовой терапии является обязательным, в тех же рекомендациях для пациентов с СД при нетяжелом течении ВП в качестве антибактериальных препаратов рекомендуют ИЗАП, цефалоспорины (ЦС) III поколения с достаточной антипневмококковой активностью (цефотаксим, цефтриаксон), респираторных фторхинолонов [57].

Результаты изучения устойчивости к противомикробным препаратам к ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae* среди 156 пациентов с СД и 300 пациентов без СД выявили, что *Klebsiella pneumoniae* показала меньшую антимикробную резистентность ко множеству противомикробных препаратов при ВП у диабетиков, чем у недиабетиков (азтреонаму, цефотетану, сульперазону, меропенему, амикацину, тобрамицину, сульфаметоксазолу и фосфомицину), кроме этого, резистентная к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* была более распространена среди недиабетиков, чем среди диабетиков, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ) (63,0% против 45,1%,  $p=0,038$ ) [179].

Представленные данные, вопреки противоположным ожиданиям авторов вышеуказанного исследования, обусловлены, по-видимому, тем, что глюкоза может стимулировать поглощение аминогликозидных противомикробных препаратов, способствуя циклу ТСА, что, в свою очередь, увеличивает выработку НАДН и стимулирует поглощение антибиотиков бактерией *Edwardsiella tarda*, как указано в исследовании [207], аналогичные результаты авторы получили с другими грамотрицательными (*Vibrio parahaemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительной (*Staphylococcus aureus*) бактериями.

Результаты другого исследования (*in vitro*) также показали, что глюкоза повышает уровень внутриклеточного амикацина в 1,63 раза среди устойчивых к



АБП штаммов *P. aeruginosa*, указывая на то, что совместное использование глюкозы и амикацина может быть довольно эффективным [225].

В регионах с высокой распространенностью пенициллинрезистентных *S. pneumoniae* (PRSP), а также при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования PRSP преимущество может иметь цефтаролин, который также обладает высокой активностью *in vitro* против стафилококков, включая MRSA [115].

Низкая эффективность этиологической диагностики ВП приводит к тому, что врачи для стартовой эмпирической терапии назначают этиотропную терапию антибиотиками широкого спектра действия или антибиотики второй линии, однако такая тактика не всегда оправдана.

Так в исследовании [80] показано, что терапия АБТ широкого спектра действия при ВП сопровождается более высокой летальностью, более длительным пребыванием в стационаре, более высокой стоимостью лечения и более высоким риском инфекции *Clostridium difficile*, что диктует необходимость более осмотрительного подхода к выбору АБТ при ВП.

Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт из 4 филиалов поликлиники ВАО г. Москвы 650 пациентов, получавших антипикробный препарат (АМП) по поводу ВП показал, что выбор АМП стартовой терапии ВП в большинстве случаев не соответствовал клиническим рекомендациям, при этом медицинские работники изначально рекомендовали АМП второй линии (амоксциллин/клавуланат, цефалоспорины, фторхинолоны), что обусловлено недостаточными знаниями рациональной АБТ для лечения ВП [24].

По результатам анкетирования 144 врачей терапевтического профиля Воронежской области исследователями установлено несоответствие знаний в вопросах ведения пациентов с ВП актуальными клиническими рекомендациям, лишь 13,3% из опрошенных знали принципы стартовой терапии, 58,1% врачей для лечения ВП без факторов риска в качестве первой линии АБТ выбрали защищенные пенициллины, 23% – цефалоспорины, 18,5% – респираторные фторхинолоны, 46,1% – вписали неверную дозу, кратность, продолжительность

приема либо указали парентеральный вместо перорального путь введения препарата [63].

Результаты, представленные другими аналогичными исследованиями, также показали неадекватное назначение антибиотиков для лечения ВП в амбулаторных и стационарных условиях и недостаточное следование существующим клиническим рекомендациям [5, 6, 16, 32, 63].

В связи с тем, что при интеркуррентных заболеваниях, включая ВП, у пациентов с СД увеличивается потребность в инсулине, рекомендуется временный перевод пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, на инсулин, а для пациентов, получающих инсулин, – коррекция режимов дозирования в зависимости от уровня гликемии, при этом инсулин короткого действия является наиболее предпочтительным препаратом, так как позволяет точно регулировать дозу и отмечать изменения в статусе пациента [1, 53].

Необходимо отметить, что на обмен глюкозы и потребность в инсулине оказывают влияние и другие лекарственные средства, например, системные глюкокортикостероиды, поэтому при их назначении у лиц с ВП и СД необходим более частый мониторинг гликемии.

Пациенты с СД относятся к группе высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций и осложненного течения гриппа [13, 29, 33]. Доказано, что наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины [39, 58].

#### **1.4 Обзор прогностических моделей, используемых у пациентов с внебольничной пневмонией**

Разработка медицинских информационных систем, необходимых для помощи врачам в работе с целью принятия клинических решений, является актуальной в наше время задачей. Система поддержки принятия врачебных

решений (СППВР) в настоящее время используются в разных направлениях клинической медицины.

Различные прогностические модели и шкалы оценки тяжести состояния пациентов с ВП облегчают врачу принятие определенной тактики ведения пациентов и могут улучшить исходы заболевания, при этом высокая распространенность сопутствующей патологии среди пациентов с ВП, делает актуальным внесение новых показателей в шкалы оценки тяжести пневмонии [44].

Так, в 2021 году опубликована статья китайских исследователей, в которой описывается новый прогностический индекс (PDPI) риска развития пневмонии у пациентов с СД, разработанный на основе сравнения двух выборок пациентов, в первую выборку включили 417 пациентов с СД и пневмонией, во вторую выборку – 626 пациентов с СД без пневмонии, в результате, при помощи многомерной логистической регрессии разработана модель прогнозирования развития пневмонии у пациентов с СД, в которой предикторами были мужской пол (ОШ 1,72, 95% ДИ от 1,27 до 2,33,  $p < 0,001$ ), возраст  $\geq 75$  лет (ОШ 2,31, 95% ДИ от 1,61 до 3,31,  $p < 0,001$ ), индекс массы тела  $< 25$  (ОШ 2,59, 95% ДИ от 1,92 до 3,50,  $p < 0,001$ ), ХОБЛ (ОШ 6,58, 95% ДИ от 2,09 до 20,7,  $p=0,001$ ), АГ (ОШ 4,27, 95% ДИ от 3,12 до 5,85,  $p < 0,001$ ), ИБС (ОШ 2,98, 95% ДИ от 1,6 до 5,52,  $p < 0,001$ ), почечная недостаточность (ОШ 1,82, 95% ДИ от 1,002 до 3,29,  $p=0,049$ ), рак (ОШ 3,57, 95% ДИ от 1,80 до 7,06,  $p < 0,001$ ), применение инсулина (ОШ 2,28, 95% ДИ от 1,60 до 3,25,  $p < 0,001$ ), HbA1c  $\geq 9\%$  (ОШ 2,70, 95% ДИ от 1,89 до 3,85,  $p < 0,001$ ), модель показала чувствительность и специфичность 0,717 и 0,780 [145].

Широко распространенные шкала прогноза CRB-65/CURB-65, а также шкала PORT (PSI) используется для оценки риска неблагоприятного исхода (летальности) среди пациентов с ВП [134, 175], разработанные в 2003 и 2007 году соответственно и рекомендованы Российским Респираторным Обществом (РРО) и представлены в Российских клинических рекомендациях [57], а также рекомендованы Китайским торакальным обществом и Китайской медицинской

ассоциацией [114] при этом, как указывалось выше, шкала CRB-65/CURB-65 не рекомендована ассоциацией Американского торакального общества и Американского общества инфекционных заболеваний по диагностике и лечению взрослых с ВП от 2019 года [195]. Тем не менее, PSI включает в себя множество переменных, что усложняет его использование на практике, особенно в условиях ограниченных ресурсов, также условием использования PSI является проживание в доме престарелых, что в российских реалиях ограничивает его использование.

Впоследствии (в 2021 году) шкалы CURB-65 и PSI были оценены на возможность использования для прогнозирования внутрибольничной смертности от ВП у пациентов с СД 2 типа [188], в результате которой установлено, что по сравнению с пациентами без СД (CRB-65: AUC 0,728, CURB-65: AUC 0,757; PSI: AUC 0,798) прогностическая эффективность CURB-65 и PSI у пациентов с СД 2 типа была значимо ниже (CRB-65: 0,641; CURB-65: 0,677; PSI: 0,716), что свидетельствует о необходимости разработки новых шкал для категории лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Авторы, анализируя низкую эффективность шкал, разработанных изначально для пациентов с ВП без СД, отмечают, что их дискриминационная способность с увеличением возраста снижается, а пациенты с СД участвующие в исследовании изначально были старше, второй причиной является то, что у пациентов с СД значимо больше сопутствующих заболеваний, причиной которых и является сам СД [188].

По данным опубликованного в 2020 году исследования [124] для прогноза риска госпитальной летальности у больных с ВП, ассоциированной СД 2 типа, разработана модель (T2DMCAP), содержащая девять параметров: нейтрофильное-лимфоцитарное отношение (NLR)  $\geq 4$ , частота пульса  $\geq 125$  ударов в минуту, изменение состояния сознания, рН артериальной крови  $\leq 7,35$ , возраст  $\geq 65$  лет, сывороточный натрий  $\leq 130$  ммоль/л, исходный уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 9$  ммоль/л, многодолевое поражение и диабетическая нефропатия, которая превосходила по дифференцирующей способности шкалы CURB-65 и PSI (AUC составил 0,858, 0,774 и 0,831, соответственно, для трех шкал).

В другом исследовании [156], также китайском в 2021 году разработана новая модель прогнозирования госпитальной смертности у пациентов с тяжелой ВП среди пациентов с СД 2 типа, так авторы при используя логистический регрессионный анализ установили независимые факторы риска госпитальной летальности, к которым относились повышенное количество сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с СД; повышенный С-реактивный белок, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и лактат крови, снижение артериального давления при поступлении. Индекс ROC-кривой модели составил 0,907 (95% ДИ от 0,89 до 0,93), что значимо превосходило индекс тяжести пневмонии (PSI, AUC: 0,809, 95% ДИ от 0,79 до 0,83). Основываясь на разработанной модели, авторы рекомендуют более интенсивное и индивидуальное наблюдение за пациентами с тяжелой ВП, поступившими в ОРИТ, однако они также рекомендуют использование модели только после дополнительной внешней проверки [156].

Российскими исследователями разработана прогностическая модель оценки степени тяжести пневмонии с хорошей дискриминирующей способностью (AUC: 0,88) и включающая возраст > 40 лет; ЧСС > 93 уд/мин; наличие ВИЧ; наличие заболеваний печени; поражение > 1 доли по данным рентгенографии; СРБ > 156 мг/л; креатинин > 123 мкмоль/л, данная модель содержит 7 переменных [68]. Однако, несмотря на то, что авторы анализировали сопутствующие заболевания у пациентов с ВП, доля лиц с СД была незначительной (8,2% среди пациентов с нетяжелой ВП и 12,6% среди пациентов с тяжелой ВП), что препятствует ее использованию для прогноза тяжести ВП среди пациентов с СД.

Вместе с тем, разработанные зарубежными исследователями модели для прогноза риска развития ВП и прогноза риска госпитальной летальности среди пациентов с СД 2, не валидизированы среди пациентов, проживающих в различных регионах РФ, что ставит под сомнение их диагностическую точность, более того, авторы, разработавшие современные модели сами указывают на необходимость их внешней проверки.

Российскими исследователями разработана одна модель прогноза для оценки степени тяжести пневмонии, однако, дальнейшее ее использование также требует проверки дискриминирующей способности на когорте с ВП, ассоциированной СД 2 типа.

Целесообразно провести дальнейшие исследования по установлению наиболее информативных маркеров, обеспечивающих более точный прогноз риска развития неблагоприятных исходов в процессе терапии ВП среди пациентов с СД 2 типа, что будет способствовать выбору адекватного подхода к тактике ведения пациента, поступающего в стационар.

Таким образом, данные анализа литературы свидетельствуют о том, что СД относится к значимому хроническому заболеванию, существенно повышающему риск развития ВП у взрослых. У лиц с СД имеют место некоторые особенности структуры возбудителей ВП, течение пневмонии отличается более высокой частотой осложнений, что, в свою очередь, нередко приводит к выраженной и длительной декомпенсации углеводного обмена и сопровождается более высокой летальностью в сравнении с общей популяцией.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева МИ ФГАОУ ВО РУДН в период с 2018 по 2022 гг.

Клинической базой для исследования послужила ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш.Ш. Эпендиева» г. Грозный. Клинический материал собирался в пульмонологическом отделении больницы в период 2018-2019 гг.

Работа состоит из 3-х этапов:

Первый этап – одномоментное ретроспективное исследование по анализу соответствия практики ведения госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, национальным клиническим рекомендациям.

Второй этап – одноцентровое проспективное исследование случай-контроль с участием госпитализированных пациентов с ВП, отличающихся по наличию или отсутствию в анамнезе СД 2 типа.

Третий этап – одноцентровое проспективное исследование случай-контроль, с включением в экспериментальную группу госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, у которых в процессе лечения ВП использована система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), группа сравнения состояла из пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, из второго этапа исследования.

Диссертационное исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом Медицинского Института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 30 от 17.06.2021 г.).

## 2.2 Характеристика первого этапа исследования

На первом этапе проводился анализ историй болезней пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, с целью оценки соответствия практики стационарного лечения «Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых», а также «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» [1, 57].

Протокол исследования на первом этапе включал регистрацию возраста, пола, тяжести ВП, а также данные из медицинской карты стационарного больного в соответствии со следующими показателями: наличие оценки прогноза по одной из шкал – PORT, CURB/CRB-65; наличие оценки тяжести ВП; госпитализация/перевод пациента с ТВП в течение 1 часа с момента поступления в стационар в ОРИТ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях в течение 24 часов с момента госпитализации (если не выполнялось на амбулаторном этапе); выполнение развернутого общего анализа крови в течение 24 часов с момента госпитализации; выполнение пульсоксиметрии при первичном осмотре; проведение бактериологического исследования мокроты или другого респираторного образца с получением материала до начала АБТ; наличие бактериологического исследования крови с получением клинических образцов до начала АБТ (при тяжелой ВП); использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии (при тяжелой ВП); наличие ежедневного мониторинга гликемии (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена); введение первой дозы системного антибиотика < 8 часов с момента госпитализации (< 1 часа при тяжелой ВП); соответствие стартового режима АБТ национальным клиническим рекомендациям; использование ступенчатой АБТ; перевод на препараты инсулина (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена); назначение оксигенотерапии или другого вида респираторной поддержки при сатурации < 90%; наличие рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа при выписке пациента из стационара (если не выполнена ранее).



В исследование включались истории болезни пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение за период с 01.01.2018 по 31.12.2018 гг., соответствующие следующим критериям отбора:

**Критерии включения:**

- возраст 18 лет и старше;
- установленный диагноз ВП в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.
- наличие СД 2 типа в анамнезе.

**Критерии исключения:**

- наличие другого инфекционного заболевания, требующего назначения системной АБТ;
- соматические заболевания в фазе декомпенсации или обострения;
- наличие туберкулеза, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани;
- наличие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения на момент включения в исследование;
- перенесенный в течение последних 6 месяцев острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- другие виды СД кроме СД 2 типа.

Протокол исследования включал регистрацию возраста, пола, тяжести ВП, а также данные из медицинской карты стационарного больного в соответствии с показателями, представленными в Приложении №1.

Согласно протоколу, критериям исследования соответствовало 48 пациентов, которые были включены в анализ (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Блок-схема протокола проведения исследования

По результатам первого этапа исследования будет проведен анализ и коррекция допущенных ошибок фармакотерапии и ведения пациентов с ВП и СД 2 типа с последующей разработкой программы поддержки принятия врачебных решений, оптимизирующей выбор стартовой АБТ ВП.

### 2.3 Характеристика второго этапа исследования

Во второй этап исследования включались госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш. Ш. Эпендиева» г. Грозный пациенты с ВП за период с 01.01.2019 по 01.07.2019 гг., соответствующие следующим критериям отбора:

#### **Критерии включения:**

- возраст 18 лет и старше;
- установленный диагноз ВП в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.
- наличие СД 2 типа в анамнезе.

#### **Критерии исключения:**

- наличие другого инфекционного заболевания, требующего назначения системной АБТ;

- соматические заболевания в фазе декомпенсации или обострения;
- наличие туберкулеза, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани;
- наличие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения на момент включения в исследование;
- перенесенный в течение последних 6 месяцев острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- другие виды СД кроме СД 2 типа.

Пациенты разделены на две группы, в первую группу вошли пациенты с ВП, ассоциированной СД 2 типа, во вторую группу – пациенты с ВП, без СД 2 типа. У пациентов из сравниваемых групп проводилась оценка данных из истории болезни о физическом обследовании при поступлении, о терапии на амбулаторном этапе, госпитальной терапии. У всех пациентов проводился анализ лабораторных данных, доступных в рамках рутинной клинической практики.

Диагноз ВП являлся подтвержденным в случае [57]:

- наличия у пациента рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
- наличия двух клинических симптомов и признаков из перечисленных: остро возникшая лихорадка в начале заболевания ( $t^0 > 38,0^{\circ}\text{C}$ ); кашель с мокротой; физические признаки (фокус крепитация/мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг  $> 10\%$ ).

Тяжесть ВП определялась с использованием критериев IDSA/ATS, при наличии одного основного критерия (септический шок; выраженная ДН, требующая ИВЛ) или 3 малых критериев ( $\text{ЧДД} \geq 30/\text{мин}$ ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ ; мультилобарная инфильтрация; нарушение сознания; уровень азота мочевины крови  $\geq 20$  мг/дл; количество лейкоцитов  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ ; количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ; температура тела  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии) [57].

Диагноз СД 2 типа был основан на анамнестических данных, подтвержденных медицинской документацией о наличии СД 2 типа, или в случае, если пациенту назначено лечение пероральными противодиабетическими средствами или инсулином.

Наличие поздних осложнений СД 2 типа, таких как микрососудистые (ретинопатия, нефропатия и соматическая невропатия) или макрососудистые (заболевание периферических сосудов, ишемическая болезнь сердца и инсульт) определялись на основании результатов консультации врача-эндокринолога в процессе госпитального лечения, в соответствии с «Алгоритмом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1]. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2 и Рисунке 3.

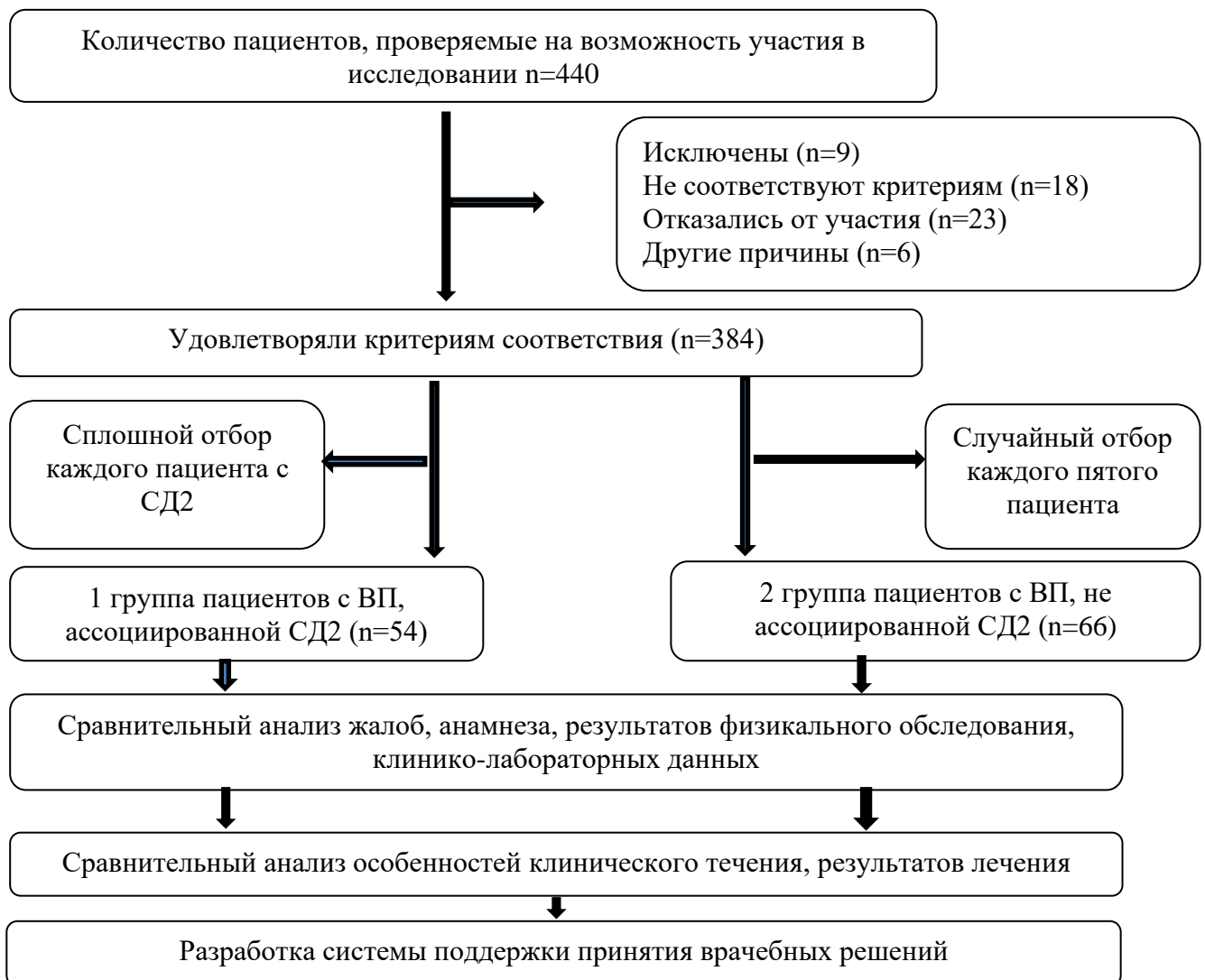


Рисунок 2 – Блок-схема дизайна проспективного исследования

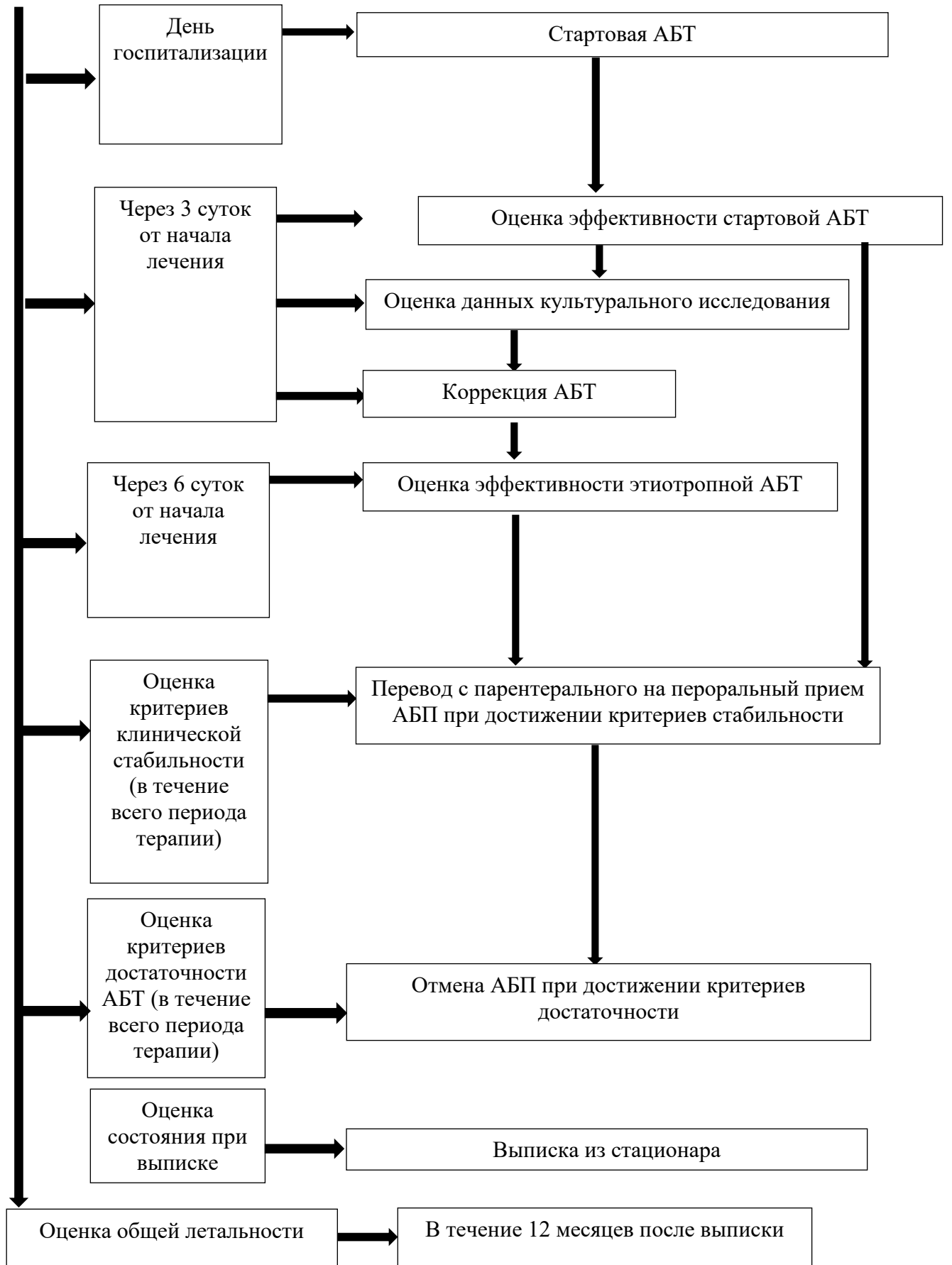


Рисунок 3 – Блок-схема дизайна проспективного исследования

Протокол исследования включал контроль за назначением АБТ с учетом клинических рекомендаций по лечению ВП [57] и профиля безопасности лекарственных средств, а также в зависимости от имеющихся факторов риска у пациентов с ВП, к которым относятся: системная АБТ  $\geq 2$  дней в предшествующие 3 месяца до госпитализации; госпитализация по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в течение 3 месяца; наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХСН, СД, ХБП); аллергические реакции, индуцированные АБП в анамнезе; другие индивидуальные факторы риска.

Для лечения пациентов с ВП назначались схемы стартовой эмпирической АБП с учетом индивидуальных особенностей пациентов (аллергические реакции, индуцированные АБП), наличия сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХСН, СД, ХБП) и других факторов риска (Таблица 1).

Таблица 1 – Схемы стартовой эмпирической АБТ пациентов с ВП [56]

Группы пациентов	Схема стартовой эмпирической АБТ
Пациенты с нетяжелой ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других ФР	<p><i>Терапия выбора:</i>  Ампициллин в/м, в/в 1-2 г 4 р/с  Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3-4 р/с  Ампициллин/сульбактам в/м, в/в 1,5-3 г 3-4 р/с</p> <p><i>Альтернативная терапия:</i>  Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с  Левифлоксацин в/в 0,75 г 1 р/с  Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с</p>
Пациенты с нетяжелой ВП с СД 2 типа	<p><i>Терапия выбора:</i>  Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3-4 р/с;  Ампициллин/сульбактам в/в, в/м 1,5-3 г 3-4 р/с; Цефотаксим в/в, в/м 1,0-2,0 г 3-4 р/с; Цефтриаксон в/в, в/м 2,0 г 1-2 р/с;  Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с; Левифлоксацин в/в 0,75 г 1 р/с;  Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с; Цефтаролина фосамил в/в 0,6 г 2 р/с; Эртапенем в/в, в/м 1 г 1 р/с.</p> <p><i>Альтернативная терапия:</i>  Цефотаксим/сульбактам в/в, в/м 1-2 г. (по цефотаксиму) 3-4 р/с</p>
Пациенты с тяжелой ВП без	<p>Цефтаролина фосамил в/в 0,6 г 2 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с;  +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с;</p>

ФР*	<p>Цефотаксим в/в 1-2 г 3-4 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с;  +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с; Цефтриаксон в/в 2 г 1-2 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с;  Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3-4 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с  Ампициллин/сульбактам в/в 1,5-3 г 3-4 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с  Эртапенем в/в 1 г 1 р/с+Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с;  +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с  Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с  +Цефтриаксон в/в 2 г 1-2 р/с; +Цефотаксим в/в 1-2 г 3-4 р/с  Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с  +Цефтриаксон в/в 2 г 1-2 р/с; +Цефотаксим в/в 1-2 г 3-4 р/с</p>
Пациенты с тяжелой ВП с ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 3-4 р/с +Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с; +Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с; +Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с; +Ципрофлоксацин в/в 0,6 г 2 р/с; ±Амикацин в/в 15-20 мг/кг 1 р/с; ±Гентамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с; ±Тобрамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с; Меропенем в/в 1-2 г 3 р/с +Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с; +Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с; +Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с; +Ципрофлоксацин в/в 0,6 г 2 р/с; ±Амикацин в/в 15-20 мг/кг 1 р/с; ±Гентамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с; ±Тобрамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с; Имипенем в/в 1-2 г 3-4 р/с +Азитромицин в/в 0,5 г 1 р/с; +Кларитромицин в/в 0,5 г 2 р/с; +Левифлоксацин в/в 0,5 г 2 р/с; +Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/с; +Ципрофлоксацин в/в 0,6 г 2 р/с; ±Амикацин в/в 15-20 мг/кг 1 р/с; ±Гентамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с; ±Тобрамицин в/в 3-5 мг/кг 1 р/с
Пациенты с тяжелой ВП с предполагаемой/документированной аспирации	Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3-4 р/с; Ампициллин/сульбактам в/в 1,5-3 г 3-4 р/с; Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 3-4 р/с; Эртапенем в/в 1 г 1 р/с; Меропенем в/в 1-2 г 3 р/с; Имипенем в/в 1-2 г 3-4 р/с; Цефтриаксон в/в 2 г 1-2 р/с +Клиндамицин в/в 0,6-0,9 г 3 р/с; +Метронидазол в/в 0,5-1,0 г 2-3 р/с; Цефотаксим в/в 1-2 г 3-4 р/с; +Клиндамицин в/в 0,6-0,9 г 3 р/с; +Метронидазол в/в 0,5-1,0 г 2-3 р/с

В процессе терапии проводилась оценка эффективности стартовой эмпирической АБТ, оценка клинической стабильности для реализации принципа ступенчатой АБТ, оценка критериев достаточности АБТ. Эффективность оценивалась по динамике клинических данных и динамике показателей лабораторно-инструментальных методов обследования.

Критериями эффективности стартовой эмпирической АБТ, оцениваемыми через 72 часа после начала лечения являлись [57]: снижение  $t^0$  тела, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и основных клинических симптомов ВП.

Критериями клинической стабильности для перевода с парентерального на пероральный прием АБП явились [57]: снижение  $t^0$  тела  $< 37,8^{\circ}\text{C}$  при двух измерениях с интервалом 8 ч; отсутствие нарушений сознания; ЧДД  $< 24/\text{мин}$ ; ЧСС  $< 100/\text{мин}$ ; САД  $> 90$  мм рт. ст.;  $\text{SpO}_2 > 90\%$  или  $\text{PaO}_2 > 60$  мм рт. ст. (артериальная кровь); отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ.

Критериями достаточности АБТ явились [57]: стойкое снижение  $t^0$  тела  $< 37,2^{\circ}\text{C}$  в течение не менее 48 ч; отсутствие интоксикационного синдрома; ЧДД  $< 20/\text{мин}$  (у пациентов без хронической ДН); отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); количество лейкоцитов в крови  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$ .

Всем пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, при поступлении назначался инсулин, в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД» [1], который контролировался в процессе терапии по уровню глюкозы плазмы 2 раза в сутки, дозу инсулина подбирали, так, чтобы достигались индивидуальные целевые показатели гликемического контроля.

Общий период наблюдения за пациентами для оценки общей летальности составил 1 год. Долгосрочные исходы (смерть пациентов), а также потерю пациентов из наблюдения оценивали посредством телефонного опроса.

На основании данных, полученных на втором этапе исследования, проводилась разработка системы помощи принятия врачебных решений (СППРВ)



с использованием математических методов бинарного логистического регрессионного анализа.

## **2.4 Характеристика третьего этапа исследования**

На третьем этапе исследования проводился анализ эффективности проводимого лечения ВП среди пациентов с СД 2 типа с учетом использования СППРВ. Для этого осуществлялся набор пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа (экспериментальная группа), не различающихся по клинико-демографическим и анамнестическим характеристикам с пациентами с ВП, ассоциированной СД 2 типа, из второго этапа исследования (контрольная группа), для сравнения и оценки эффективности, разработанной СППВР. В процессе исследования сравнивались следующие параметры: длительность лечения до достижения критериев клинической стабильности при стартовой эмпирической АБТ, длительность лечения до достижения критериев достаточности АБТ, потребность смены/коррекции АБТ в процессе госпитализации, развитие острых диабетических и недиабетических осложнений, возникших в процессе терапии.

В экспериментальную группу включались госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш. Ш. Эпендиева» г. Грозный пациенты с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, за период с 01.09.2019 по 31.12.2019 гг., соответствующие следующим критериям отбора:

**Критерии включения:** возраст 18 лет и старше; установленный диагноз ВП в соответствии с российскими клиническими рекомендациями; наличие СД 2 типа в анамнезе.

**Критерии исключения:** наличие другого инфекционного заболевания, требующего назначения системной АБТ; соматические заболевания в фазе декомпенсации или обострения; наличие туберкулеза, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани; наличие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения на момент

включения в исследование; перенесенный в течение последних 6 месяцев острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения; другие виды СД кроме СД 2 типа.

Протокол исследования включал использование разработанной системы поддержки принятия врачебных решений, контроль за назначением АБТ с учетом клинических рекомендаций по лечению ВП [57] и профиля безопасности лекарственных средств, а также в зависимости от имеющихся факторов риска у пациентов с ВП. Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 4.

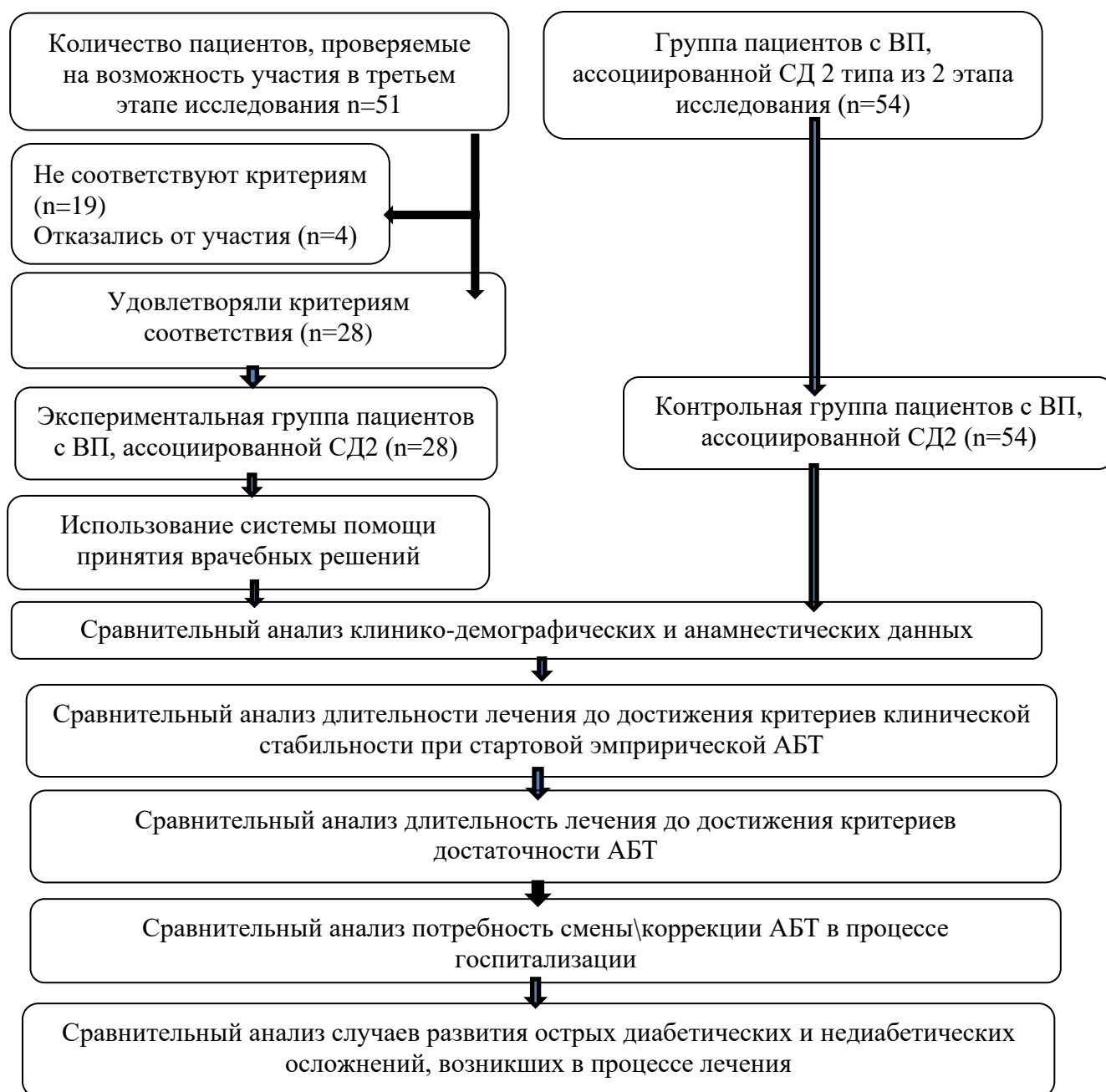


Рисунок 4 – Блок-схема дизайна проспективного исследования

## 2.5 Методы обследования пациентов

На первом этапе исследования методы обследования пациентов не регламентировались, поскольку проводился ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, лечившихся в пульмонологическом отделении ГБУ «Республиканская клиническая больница имени Ш. Ш. Эпендиева» г. Грозный.

На втором этапе исследования всем пациентам проводилось измерение артериального давления (АД), которое выполнялось при помощи автоматического осциллометрического тонометра НЕМ-5001 (Omron Healthcare, Kyoto, Japan) в комплекте с универсальной манжетой размера 22-42 см. Измерение проводилось на обеих руках пациента, в покое в положении сидя после 10-минутного отдыха трехкратно с интервалами длительностью 2 минуты между измерениями. Оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилась в течение 1 минуты после каждого измерения АД. Диагноз АГ устанавливался при уровне артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

Всем пациентам выполняли рентгенографию органов грудной клетки в двух (прямой и боковой) проекциях на цифровом рентген-аппарате российского производства (АМИКО). В случае, если пациенту рентгенологическое исследование проводилось на амбулаторном этапе, для анализа и подтверждения ВП, в медицинских организациях запрашивались рентгенологические снимки, при невозможности их предоставления, участники исключались из исследования. Очаги поражения были описаны в соответствии с локализацией и характером. Очаги поражения были либо односторонними (правое или левое легкое), либо двусторонними.

Измерение процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови и частоту пульса (ЧП) проводили при помощи пульсоксиметрии пульсоксиметром Армед YX200 в соответствии с рекомендациями ВОЗ [69].

Лабораторные исследования проводились в локальной лаборатории: клинический анализ крови (эритроциты, лейкоциты, палочкоядерные

нейтрофилы, тромбоциты), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, азот мочевины крови, электролиты, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин), исследование газового состава артериальной крови из лучевой артерии (рН, PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), коагулограмма (при тяжелой ВП), в сыворотке крови определялись биомаркеры воспаления (СРБ), гликированный гемоглобин. СКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI (KDIGO) [224]. Клинический анализ крови проводился на аппарате ALTA (Швейцария), биохимические исследования проводились на аппарате RAL Clima MC-15.

Биологические образцы для микробиологического исследования мокроты и крови отбирались в день поступления в стационар до начала антибиотикотерапии.

У всех пациентов после установления диагноза ВП, до назначения системных АБП для этиологической верификации собирались образцы свободно отделяемой, или при необходимости – индуцированной мокроты, у пациентов перед началом ИВЛ собирался трахеальный аспират. При тяжелой ВП отбирались два образца венозной крови из разных периферических вен с соблюдением правил асептики с интервалом 30 мин, отбирали 10 мл крови в два флакона, один образец крови для аэробной культуры, второй образец крови для анаэробной культуры с последующим исследованием, после появления признаков роста содержимое флакона высевали на плотные питательные среды (5% кровяной агар, *Candida Agar*). Собранные биологические образцы направлялись в локальную лабораторию для культурального и ПЦР исследования. Культуральному исследованию подвергались образцы мокроты, соответствовавшие критериям качества (> 25 с/я лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре 20 полей зрения (под увеличением X100). Исследование чувствительности микроорганизмов к АМП проводилось диско-диффузионным методом в соответствии со стандартом EUCAST: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* питательная среда: агар Мюллера-Хинтон, инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, инкубация: обычная атмосфера, 35±1<sup>0</sup>С, 18±2 ч, учет результатов: чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45<sup>0</sup>

(учет в отраженном свете), контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* питательная среда: агар Мюллера-Хинтон+5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л  $\beta$ -НАД (МХ-П), инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, инкубация: 5% CO<sub>2</sub>, 35±1<sup>0</sup>С, 18±2 ч, учет результатов: чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45<sup>0</sup> (учет в отраженном свете), крышку снимают, контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Haemophilus influenzae* ATCC 49766; *Streptococcus pneumoniae* питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л  $\beta$ -НАД (МХ-П), инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда при приготовлении с кровяного агара или 1,0 – с шоколадного агара, инкубация: 5% CO<sub>2</sub>, 35±1<sup>0</sup>С, 18±2 ч, учет результатов: чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45<sup>0</sup> (учет в отраженном свете), снимают крышку, контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Установление *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* проводилось при помощи метода ПЦР в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чеченской Республике».

## 2.6 Статистический анализ результатов исследования

Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), 25%-ного и 75%-ного квартилей. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел и долей.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с использованием t-критерия Стьюдента ( $t_{st}$ ). Сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих

условиям нормального распределения, проводилось с использованием критерия Манна-Уитни (U). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с использованием критерия  $\chi^2$ -Пирсона, в случае если ожидаемая частота в любой из ячеек таблицы сопряженности была менее 10, применялась поправка Йетса на непрерывность. В случае невыполнения условия применимости критерия  $\chi^2$ -Пирсона (независимость групп, более 25% ячеек в четырехпольной таблице сопряженности имеют ожидаемую частоту менее 5, доля ячеек с ожидаемой частотой менее 5 превышает 20% для многопольных таблиц), анализ проводился попарно по двустороннему точному критерию Фишера ( $2p(F)$ ).

Систему поддержки принятия врачебных решений для помощи врачам пульмонологического отделения в тактике ведения больных с ВП, ассоциированной СД 2 типа, разрабатывали при помощи метода бинарного логистического регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной был показатель эффективности лечения, в качестве независимых переменных использованы результаты изученных клинических, лабораторно-инструментальных и микробиологических исследований, с последующей проверкой качества построенной модели при помощи ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic).

Изучение различий в выживаемости между анализируемыми группами пациентов проводился при помощи построения графиков Каплана-Майера с логарифмической ранговой статистикой, также при этом рассчитывали уровень накопленного риска летального исхода, в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска. Статистическую значимость различий в продолжительности времени нахождения в двух группах пациентов (с наличием и отсутствием фактора риска) рассчитывали при помощи лог-рангового критерия, критерия Бреслоу, критерия Tarone-Ware.

Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica 10, IBM SPSS Statistics 23.0.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Анализ и оценка качества оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа

В исследовании включено 48 пациентов с документально подтвержденным диагнозом ВП, ассоциированной СД 2 типа, в возрасте  $63,9 \pm 10,5$  [43, 82], доля женщин составила 65%.

Большинство пациентов представлено ВП нетяжелого течения (39 случаев). Среди осложнений пневмонии наиболее часто регистрировались дыхательная недостаточность (ДН) и плеврит (11 и 6 случаев соответственно).

Результаты проведенного анализа показали, что прогностическая оценка по одной из шкал (PORT/CURB/CRB-65) имелась в медицинской документации 8 из 48 пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа. Оценка критериев тяжести пневмонии присутствовала в истории болезни у 29 (60%) пациентов.

Всего 4 из 9 больных с тяжелой ВП были госпитализированы в ОРИТ в течение первого часа с момента поступления в стационар.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) и развернутый анализ крови в течение 24 ч с момента госпитализации были выполнены у всех пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа.

Пульсоксиметрия проведена всем 48 пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, исследование проводилось при первичном осмотре, среднее значение времени, прошедшего с момента поступления пациента до пульсоксиметрии составило  $0,59 \pm 0,32$  [0,33; 60,0] мин, у одного пациента в медицинской документации отсутствовали данные о времени проведения исследования.

Всего у 9 из 48 пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, собран респираторный образец для культурального исследования, точное время его получения в истории болезни не указывалось, что не позволяло оценить правильность сбора материала, который должен был проводиться до антибиотикотерапии (АБТ). Остальным 39 пациентам с ВП, ассоциированной СД

2 типа, культуральное исследование для выявления чувствительности к антибиотикам (АБ) не проводилось, в связи с чем этиотропное лечение назначалось эмпирически, что, однако, требует знаний принципов назначения АБТ.

Бактериологическое исследование крови выполнено 1 из 9 пациентов с ТВП, ассоциированной СД 2 типа, экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию ни одному из 9 пациентов с ТВП, ассоциированной СД 2 типа, не проводилось.

Мониторинг гликемии проводился ежедневно у 13 (27%) пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.

В течение первых 8 ч с момента верификации диагноза первую дозу АБ получили 100% пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Вместе с тем, в медицинской документации лишь у 20 пациентов указано точное время начала АБТ, которое в среднем составило  $1,01 \pm 0,41$  ч, с минимальным значением 20 мин., максимальным – 2 ч.

В структуре назначавшихся АБ преобладали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) и карбапенемы, более чем у половины пациентов (56,3%) режим стартовой АБТ соответствовал клиническим рекомендациям (Рисунок 5).

Основными ошибками явились следующие варианты АБТ нетяжелой ВП у пациентов с СД 2 типа, не соответствующие клиническим рекомендациям по лечению ВП:

1. Ампициллин+цефалоспорины – не должны применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков (28,6% случаев).

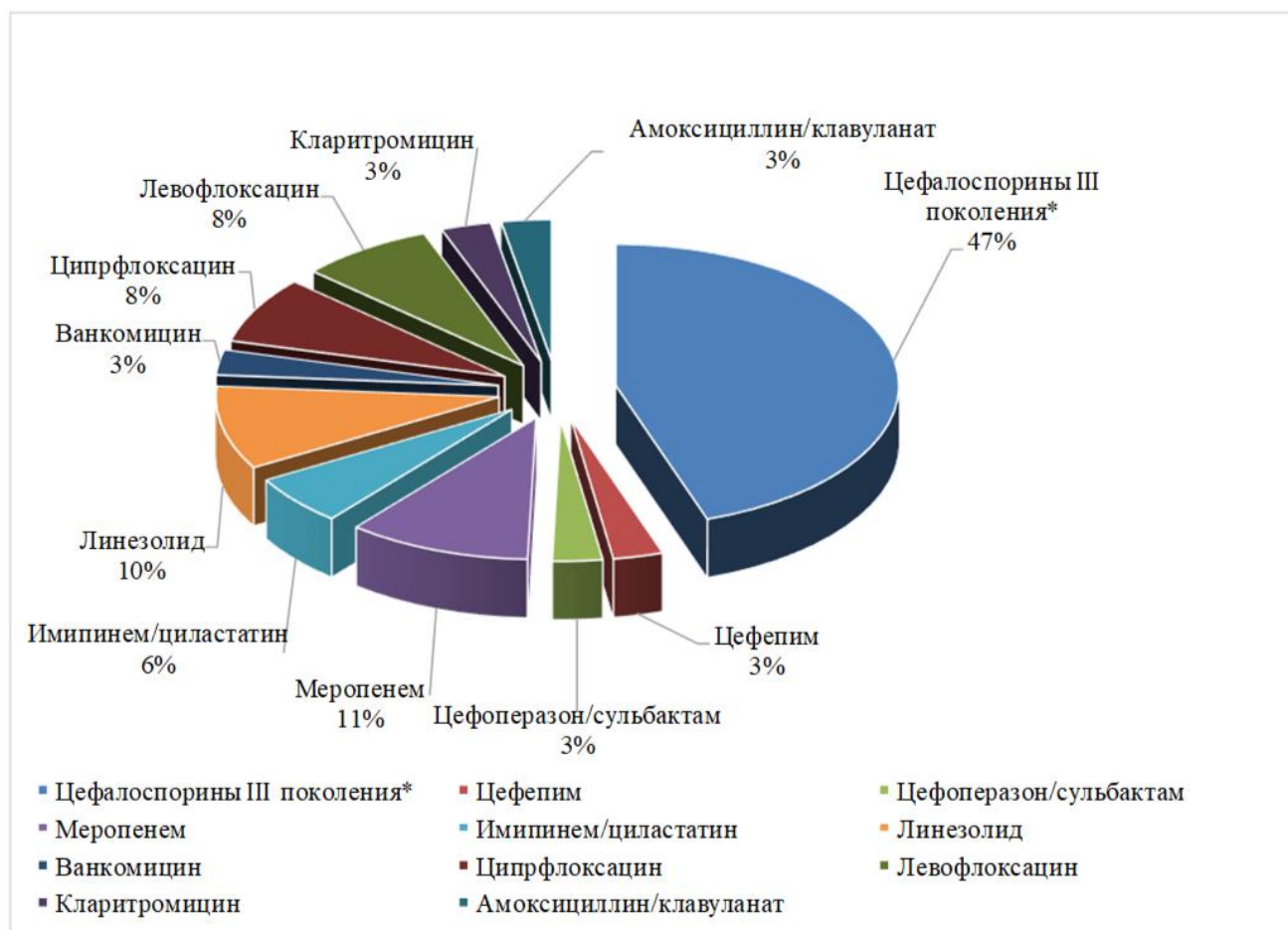
2. Ципрофлоксацин малоактивен в отношении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* (23,8% случаев).

3. Неуклонный рост антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* к кларитромицину делает нецелесообразным назначение его как монотерапии в условиях стационара у коморбидных пациентов (19,0% случаев).



4. Нецелесообразно назначение в качестве препаратов выбора карбапенемов и линезолида (19,0% случаев).

5. Комбинации антибиотиков не следует назначать эмпирически при нетяжелом течении пневмонии (14,3% случаев).



Примечание: \* - цефтриаксон, цефотаксим

Рисунок 5 – Структура АБ, назначавшихся для стартовой терапии пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Основными ошибками явились следующие варианты АБТ тяжелой ВП у пациентов с СД 2 типа:

1. Назначение АБТ в ОРИТ без учета данных микробиологического исследования мокроты и данных региональной (стационарной) ситуации с антибиотикорезистентностью (9,5% случаев);

2. Назначение макролидов в условиях реанимационного отделения как стартовой терапии (4,8% случаев).

Общий процент несоответствия АБТ составил 118,7% в связи с тем, что у одного пациента могут быть выявлены несколько ошибок.

Во всех случаях стартовая АБТ проводилась парентерально.

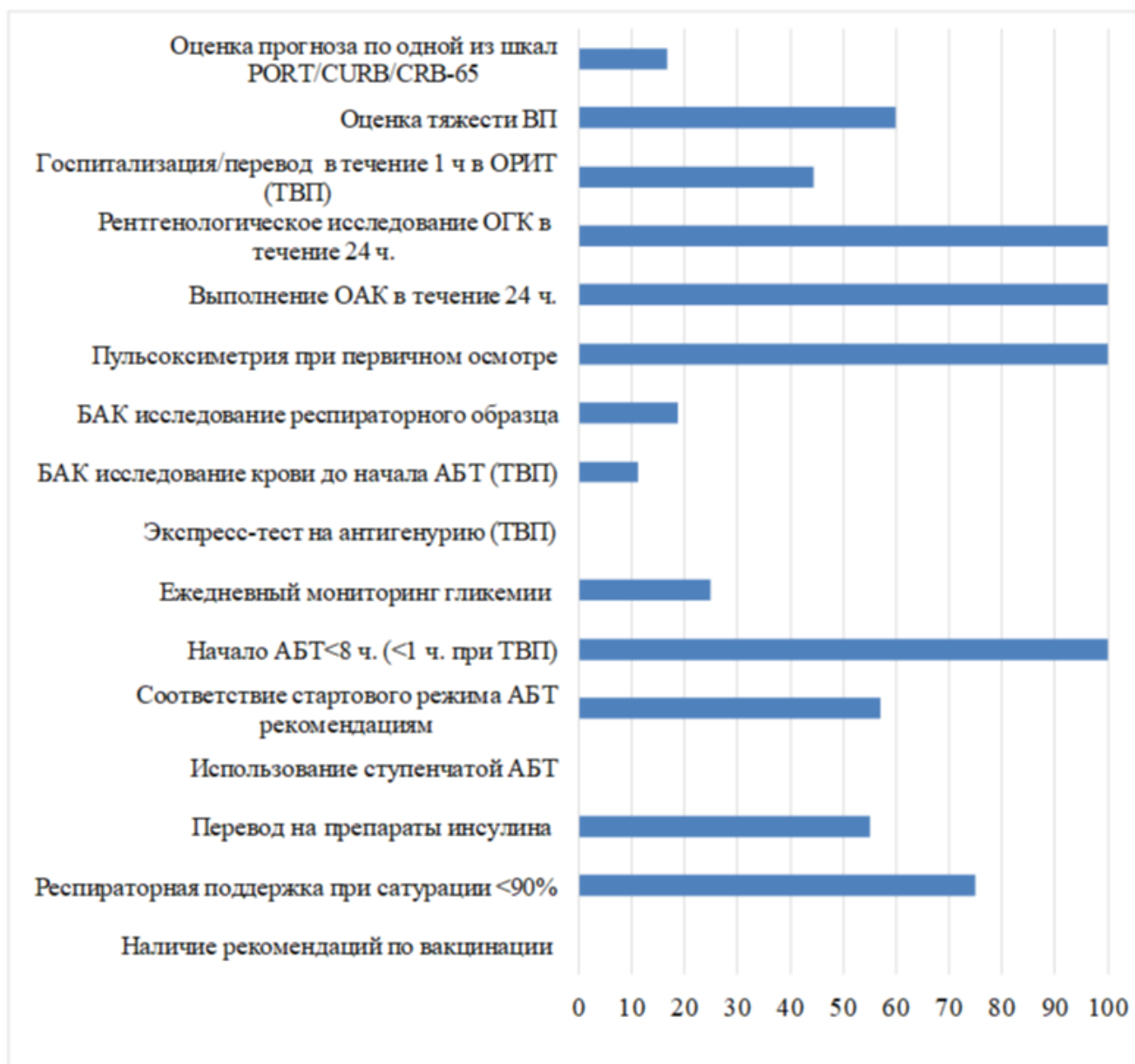
Ступенчатая АБТ не применялась ни у одного пациента, соответственно, обоснования для перевода на пероральный прием АБ в историях болезни отсутствовали.

Всего 17 (55%) пациентов были переведены в процессе стационарного лечения с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию. С учетом того, что у большинства пациентов не проводилось регулярного мониторинга гликемии, целесообразность продолжения приема пероральных препаратов/инициации инсулинотерапии оценить не представлялось возможным.

Оксигенотерапию или другой вид респираторной поддержки получали 16 (34%) пациентов, в 8 из 11 случаев (73%) при низкой сатурации проводилась ее коррекция до целевых значений.

Ни одному пациенту не были даны рекомендации о необходимости вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа.

Обобщенные результаты оценки качества оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, представлены на Рисунке 6.



Примечание: ВП – внебольничная пневмония; ТВП – тяжелая внебольничная пневмония; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОГК – органы грудной клетки; ОАК – общий анализ крови; БАК – бактериологическое исследование; АБТ – антибиотикотерапия

Рисунок 6 – Соответствие оказанной медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, клиническим рекомендациям

Таким образом, результаты анализа показали, что ни одна история болезни по объему и полноте диагностических исследований при ВП, ассоциированной СД 2 типа, не соответствовала клиническим рекомендациям.

Результаты фармакотерапии ВП показали, что лишь среди 27 пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа (56,3%), стартовая эмпирическая АБТ соответствовала клиническим рекомендациям (Таблица 2).

Таблица 2 – Анализ соответствия АБТ ВП, ассоциированной СД 2 типа, клиническим рекомендациям в рутинной практике

Признак	Соответствие клиническим рекомендациям	
	Соответствие, абс (%)	Не соответствие, абс (%)
Диагностические исследования	0 (0)	48 (100)
Стартовая фармакотерапия АБП	27 (56,3)	21 (43,7)
Ступенчатая АБТ	0 (0)	48 (100)

### **3.2 Анализ клинико-демографических особенностей и инструментально-лабораторных данных госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа**

Во вторую часть исследования по установленным критериям включено 120 пациентов с верифицированным диагнозом ВП, средний возраст которых составил  $61,5 \pm 12,2$  [52,3; 69,8] лет, 52,5% мужчин. Исследуемая когорта лиц на основании анамнестических данных о наличии СД 2 типа, была разделена на группу с имеющимся диагнозом СД 2 типа (n=54), которая составила группу наблюдения, и без диагноза СД 2 типа (n=66), составившей группу сравнения, между которыми проводился последующий сравнительный анализ.

### 3.2.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов

Результаты анализа позволили установить, что в наблюдаемой группе пациенты были значимо старше на 5,6 лет, по сравнению с группой наблюдения ( $t_{st}=2,579$ ;  $p=0,01$ , Таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

Показатель		Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП- СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Возраст, годы M±SD		65,1±8,6 [59,0; 69,0]	58,8±13,4 [49,0; 68,3]	0,002	1,05 (1,02-1,09)
Возрастные группы, лет n (%)*	18-44	0	8 (12,1)	< 0,05	-
	45-59	15 (27,8)	28 (42,4)	> 0,05	1
	60-74	31 (57,4)	23 (34,8)	< 0,05	2,52 (1,1-5,8)
	75-90	8 (14,8)	7 (10,6)	> 0,05	2,13 (0,65-7,03)
Возраст ≥ 60 лет, n (%)		38 (70,4)	29 (43,9)	0,01	0,32 (0,15-0,69)
Доля женщин, n (%)		26 (48,1)	29 (43,9)	0,33	1,43 (0,69-2,95)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD		30,1±3,4 [27,5; 33,2]	27,6±3,9 [24,7; 30,4]	< 0,01	1,20 (1,08-1,33)
Курение, n (%)		23 (42,6)	16 (24,2)	0,03	2,32 (1,06-5,06)
Образование, n (%)		16 (29,6)	19 (28,8)	0,78	1,04 (0,47-2,3)
Тяжелая ВП, n (%)		18 (33,3)	10 (15,2)	0,02	2,80 (1,16-6,75)

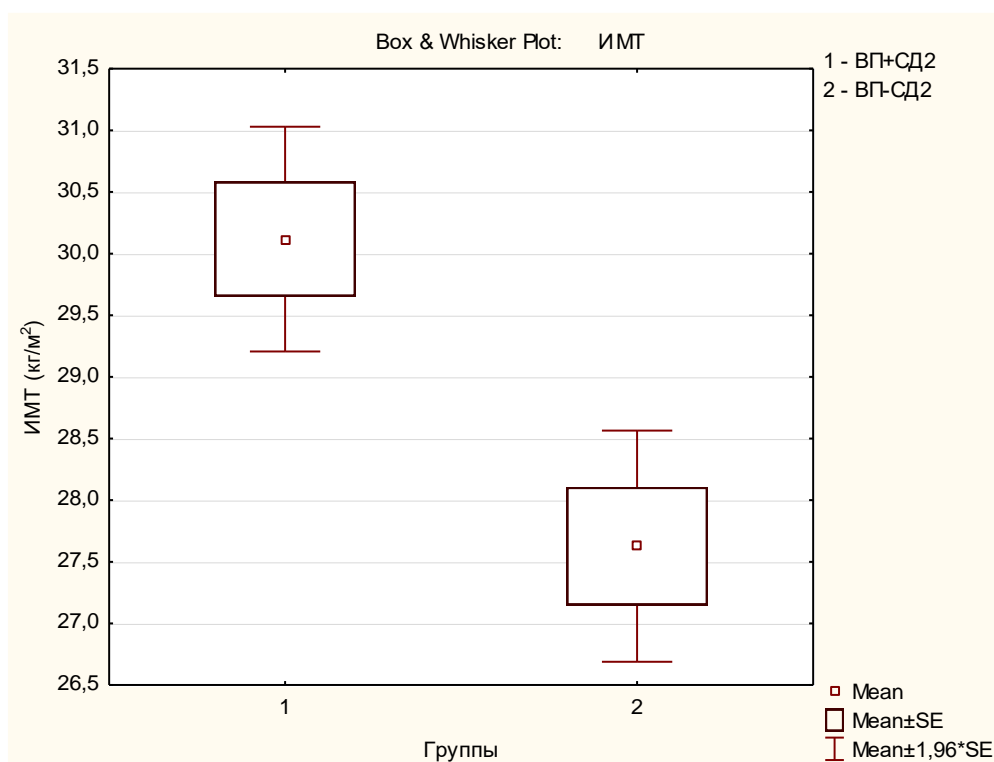
Примечание: \*сравнение пропорций столбцов по z-критерию с корректировкой p-значений методом Бонферрони; ИМТ – индекс массы тела; ВП – внебольничная пневмония; СД – сахарный диабет

Изучение возрастных групп пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа, показало отсутствие различий по количеству в среднем и старческом возрасте, однако в пожилом возрасте наблюдается большее количество лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в молодом возрасте лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа, отсутствуют. Также установлено, что в наблюдаемой

группе, количество пациентов в возрасте 60 лет и старше значительно больше, по сравнению количеством в сравниваемой группе лиц.

Также между анализируемыми группами пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и группой ВП, не ассоциированной СД 2 типа, отсутствуют гендерные различия ( $X^2$ Пирсона=0,948;  $p=0,330$ ) и различия по уровню образования ( $X^2$ Пирсона=0,081;  $p=0,776$ ), однако, в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа наблюдалось значительно больше пациентов с никотиновой зависимостью ( $X^2$ Пирсона=4,559;  $p=0,033$ ).

В группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, индекс массы тела (ИМТ) превышал норму, и пациенты по уровню среднего веса относились к группе с ожирением, что значительно превышало значения ( $t_{st}=3,685$ ;  $p < 0,01$ ) в группе пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, которые по уровню среднего веса относились к группе с избыточной массой тела (Рисунок 7).



Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Рисунок 7 – Различия в средних значениях ИМТ в группах пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа и не ассоциированной СД 2 типа

Степень тяжести ВП определяли в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике тяжелой ВП у взрослых [87], с использованием критериев IDSA/ATS, результаты которого показали, что среди пациентов из группы наблюдения значимо чаще выявлялась ВП с тяжелым течением при поступлении в стационар (33,3% vs 15,2%,  $p=0,019$ ).

Сравнение показателей, вошедших в критерии IDSA/ATS для установления тяжести ВП, позволило установить, что для лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа, чаще сопутствует выраженная дыхательная недостаточность (ДН), требующая ИВЛ, многодолевая инфильтрация, уремия и лейкопения (Таблица 4).

Таблица 4 – Различия в критериях IDSA/ATS среди пациентов с ВП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)	P
Выраженная ДН, требующая ИВЛ, n (%)	6 (11,1)	1 (1,5)	0,045*
Септический шок, n (%)	5 (9,3)	2 (3,0)	0,241
ЧДД $\geq 30$ /мин, n (%)	10 (18,5)	13 (19,7)	0,870
$PaO_2/FiO_2 \leq 250$ , n (%)	9 (16,7)	5 (7,6)	0,123
Многодолевая инфильтрация, n (%)	29 (53,7)	20 (30,3)	0,009
Нарушение сознания, n (%)	3 (5,6)	3 (4,5)	1,0
Уремия (мочевина $\geq 20$ мг/дл.), n (%)	8 (14,8)	2 (3,0)	0,041*
Лейкопения (лейкоциты $< 4 \cdot 10^9$ /л), n (%)	10 (18,5)	4 (6,1)	0,034
Тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л), n (%)	3 (5,6)	5 (7,6)	0,729*
Гипотермия ( $< 36^{\circ}C$ ), n (%)	3 (5,6)	2 (3,0)	0,656*
Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии, n (%)	6 (11,1)	5 (7,6)	0,540*

Примечание: \* критерий Фишера; ДН – дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЧДД – частота дыхательных движений;  $PaO_2/FiO_2$  – индекс оксигенации

### 3.2.2 Особенности сопутствующей патологии среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Оценка наличия сопутствующих заболеваний в анализируемых группах показала, что пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, значимо чаще сопутствуют хронические заболевания, по сравнению с пациентами без СД 2 типа (70,4% vs 43,9%, соответственно;  $\chi^2$ Пирсона=11,037;  $p=0,004$ ).

Из числа хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, значимо чаще сопутствуют гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН). Острые сердечно-сосудистые события в анамнезе, такие как инфаркт миокарда (ИМ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) также имеют значимые межгрупповые различия (Таблица 5).

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания среди пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	38 (70,4)	29 (43,9)	0,004	3,03 (1,42-6,48)
ГБ, n (%)	31 (57,4)	21 (31,8)	0,005	2,89 (1,37-6,10)
ИБС, n (%)	23 (42,6)	14 (21,2)	0,012	2,76 (1,24-6,13)
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (14,8)	2 (3,0)	0,020	5,57 (1,13-27,4)
СН, n (%)	15 (27,8)	3 (4,5)	0,0001	8,08 (2,20-29,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	13 (24,1)	3 (4,5)	0,002	6,66 (1,79-24,8)
ХОБЛ, n (%)	12 (22,2)	7 (10,6)	0,083	2,41 (0,88-6,63)
БА, n (%)	5 (9,3)	4 (6,1)	0,508	1,58 (0,41-6,21)
ХБП, n (%)	16 (29,6)	4 (6,1)	0,001	6,53 (2,03-20,9)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит легких; БА – бронхиальная астма; ХБП – хроническая болезнь почек



Представленные различия в ССЗ обусловлены формированием среди пациентов с СД 2 типа поздних сосудистых осложнений. Высокая частота хронической болезни почек (ХБП) в группе наблюдения, по сравнению с группой сопоставления, по-видимому, также обусловлено поражением почек как органа-мишени при СД 2 типа. Для хронических заболеваний легких отсутствуют значимые ассоциации с СД 2 типа.

### **3.2.3 Анализ анамнестических данных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа**

Сроки госпитализации и начало адекватной терапии являются решающими в успешном лечении пациентов с ВП. Вместе с тем установлено, что среднее значение времени от начала заболевания до госпитализации в стационар среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, составив  $6,2 \pm 2,4$  [3; 6] дня, не различаются ( $t_{st}=0,193$ ;  $p=0,85$ ) с пациентами из группы сравнения, среди которых среднее время до госпитализации также составило  $6,1 \pm 2,7$  [4; 8] дней.

Системную АБТ  $\geq 2$  дней в предшествующие 3 месяца до госпитализации получали 5 пациентов ВП, ассоциированной СД 2 типа, и 6 пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа (9,3% vs 9,1%, соответственно;  $p=0,98$ ).

По количеству госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в течение 3 месяца, причиной которого явились сердечно-сосудистые события, сравниваемые группы также не имели значимых различий (5,6% vs 3,0% соответственно;  $p=0,49$ ).

Вакцинация является довольно эффективным методом профилактики заболеваний, в том числе и вакцинация против гриппа и пневмококковой пневмонии, однако, подавляющая часть пациентов с ВП, участвующих в исследовании, не вакцинировано от гриппа (94,4%) и от пневмококка (100%), рекомендаций о необходимости вакцинации пациенты от медицинских работников до настоящей госпитализации не получали.

### 3.2.4 Оценка статуса СД 2 типа среди пациентов с ВП

Продолжительность СД 2 типа в исследуемой группе лиц составила в среднем более девяти лет (Таблица 6), при этом среди пациентов с тяжелым течением ВП, длительность СД 2 типа значительно превышало таковой пациентов с нетяжелым течением ВП ( $11,7 \pm 7,1$  [5,5; 17,3] лет vs  $7,9 \pm 6,1$  [3,0; 11,8] лет соответственно;  $t_{st}=2,040$ ;  $p=0,01$ ).

Таблица 6 – Характеристика группы пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)
Длительность СД 2 типа, годы $M \pm SD$	$9,2 \pm 6,6$ [3,8; 14,0]
Длительность СД 2 типа $\geq 5$ лет, n (%)	37(68,5)
Длительность СД 2 типа $\geq 10$ лет, n (%)	22 (40,7)
HbA1c, %	$9,5 \pm 1,4$ [8,6; 10,1]
HbA1c $\geq 7\%$ , n (%)	51 (94,4)
HbA1c $\geq 9\%$ , n (%)	30 (55,6)
HbA1c $\geq 11\%$ , n (%)	13 (24,1)
Соблюдение диеты, n (%)	6 (11,1)
ППСП, n (%)	19 (35,2)
Инсулинотерапия, n (%)	15 (27,8)
ПССП+Инсулинотерапия, n (%)	3 (5,6)
Не принимали сахароснижающие препараты, n (%)	17 (31,5)
Контроль гликемии не менее 2 раз в сутки, n (%)	12 (22,2)
Хронические осложнения СД 2 типа, n (%)	36 (66,7)

Примечание: СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

Более двух трети пациентов с ВП страдали СД 2 типа более 5 лет, почти половине пациентов диагноз СД 2 типа установлен более 10 лет назад, при этом среди пациентов с ВП, со стажем СД 2 типа  $\geq 10$  лет, наблюдается больше случаев тяжелого течения ВП (61,1% vs 30,6% соответственно,  $\chi^2$ Пирсона=4,641;  $p=0,031$ ).

Согласно «Алгоритму специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1] пациентам, страдающим СД 2 типа, рекомендован

контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) не реже 1 раза в 3 месяца, вместе с тем установлено, что большей части пациентов, госпитализированных с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в ближайшие 3 месяца данное исследование не проводилось или пациенты не знают его результата, что косвенно отражает отношение пациента к своему здоровью, а также низкий уровень доступности медицинской помощи по месту проживания. Вместе с тем, результаты исследования уровня гликированного гемоглобина при поступлении пациента на стационарное лечение, показали значительное превышение целевых значений.

Также установлены значимые различия в уровне гликированного гемоглобина среди пациентов с тяжелым течением ВП и нетяжелым. Так, среди пациентов с ВП тяжелого течения среднее значение уровня гликированного гемоглобина составляя  $10,1 \pm 1,1\%$  [9,4; 11,1], превышает аналогичный показатель среди пациентов с ВП нетяжелого течения, составивший  $8,9 \pm 1,2\%$  [8,2; 9,9] (Рисунок 8).

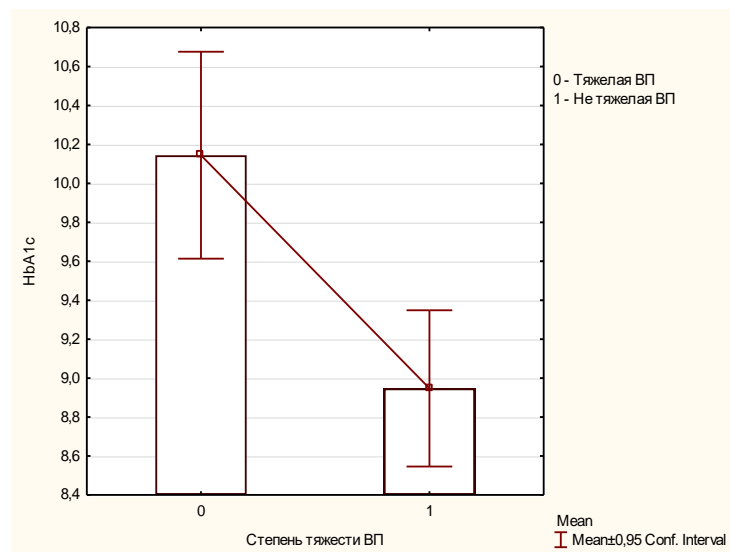


Рисунок 8 – Различия в уровне гликированного гемоглобина среди пациентов с тяжелой и нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа (n=54)

К наиболее часто принимаемым пероральным сахароснижающим препаратам (ППСП) относился метформин (14/19), остальные принимали препараты сульфонилмочевины (5/19). Инсулинотерапию, в том числе и в комбинации с ППСП получали 27,8% пациентов из исследуемой группы лиц с СД

2 типа. Однако, практически треть пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, не принимали сахароснижающих препаратов.

### 3.2.5 Анализ клинических особенностей пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

У госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, реже отмечались острое начало заболевания, повышение температуры тела (чаще наблюдался субфебрилитет) и кашель, была выше средняя частота сердечных сокращений, в то время как частота слабости и утомляемости, одышки и болей в грудной клетке, частота дыхательных движения и степень насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) достоверно не отличались между двумя группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Острое начало, n (%)	32 (59,3)	51 (77,3)	0,03	0,43 (0,19-0,94)
Повышение температуры тела, n (%)	29 (53,7)	48 (72,7)	0,03	0,44 (0,20-0,93)
Лихорадка, n (%)*	8 (27,6)	27 (56,3)	0,01	0,30 (0,11-08)
Слабость, утомляемость, n (%)	43 (79,6)	42 (63,6)	0,06	2,23 (0,97-5,13)
Кашель, n (%)	39 (72,2)	59 (89,4)	0,02	0,31 (0,12-0,83)
Кашель с мокротой, n (%)	15 (38,5)	33 (55,9)	0,09	2,03 (0,89-4,63)
Одышка, n (%)	20 (37,0)	21 (31,8)	0,55	0,79 (0,37-1,69)
Боли в грудной клетке, n (%)	8 (14,8)	12 (18,2)	0,62	0,72 (0,29-2,08)
ЧДД (мин.), M±SD	22,8±6,9 [17; 29,3]	22,4±6,2 [18; 28,3]	0,77	1,47 (0,94-1,55)
SpO <sub>2</sub> %, M±SD	90,3±5,6 [87; 95]	91,5±6,1 [90,8; 95]	0,26	0,05 (0,97-1,10)
САД (мм. рт. ст.), M±SD	138±25,4 [127,8; 154]	133,7±15,2 [128;143,5]	0,38	5,12 (0,97-6,01)
ДАД (мм. рт. ст.), M±SD	94,8±17,8 [84; 110,8]	88,9±11,0 [82,8; 95]	0,03	1,028 (1,002-1,055)
ЧСС (уд/мин), M±SD	96,4±18,0 [81,8; 110,5]	89,6±17,6 [76,8;103,3]	0,04	1,022 (1,001-1,043)

Примечание: \*повышение температуры тела выше 38,0<sup>0</sup>С; ЧДД – частота дыхательных движений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом

Среднее значение систолического артериального давления (САД) не превышая референсных значений в обеих группах не различаются между собой. В отличие от САД, диастолическое артериальное давление (ДАД) в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, превышая референсных значений, значительно отличалось от средних значений ДАД в группе пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, что объясняется патогенным действием гипергликемии на стенки сосудов вследствие чего повышается их ригидность.

### **3.2.6 Изучение данных лабораторно-инструментальных методов исследования среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа**

При оценке рентгенологической картины ВП установлено, что среди пациентов с СД 2 типа, в большей степени наблюдается двустороннее поражение легких, в отличие от пациентов без СД (29,6% vs 12,1%, соответственно) (Таблица 8).

Таблица 8 – Локализация инфильтрата среди пациентов с ВП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

<b>Локализация инфильтрата</b>	<b>Группа ВП+СД2 (n=54)</b>	<b>Группа ВП-СД2 (n=66)</b>	<b>p</b>
Одностороннее поражение, n (%)	38 (70,4)	58 (87,9)	0,02
Двустороннее поражение, n (%)	16 (29,6)	8 (12,1)	

На следующем этапе оценивались полученные в первый день госпитализации пациентов с ВП результаты общего и биохимического анализа крови.

Установлено, что уровень эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов находятся в пределах референсных значений и не различаются в группах сравнения.

Наиболее важным показателем общего анализа крови, характеризующего системный воспалительный ответ организма, является уровень лейкоцитов, незрелых нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Средний уровень лейкоцитов и палочкоядерных (п/я) нейтрофилов превышал референсные значения в сравниваемых группах, вместе с тем, в группе пациентов с ВП,

ассоциированной СД 2 типа, уровень как лейкоцитов, так п/я нейтрофилов был значимо ниже, по сравнению с пациентами с ВП, не ассоциированной СД 2 типа (Таблица 9).

Таблица 9 – Лабораторные показатели периферической крови при поступлении пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ ), М $\pm$ SD	4,43 $\pm$ 0,6 [3,9; 5,0]	4,51 $\pm$ 0,5 [4,0; 5,0]	0,644	1,76 (0,41-1,73)
Гемоглобин (г/л), М $\pm$ SD	136,9 $\pm$ 13,0 [126,8; 147]	134,2 $\pm$ 12,9 [128,8; 146]	0,982	1,24 (0,97-1,03)
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ ), М $\pm$ SD	11,1 $\pm$ 5,6 [5,6; 16]	14,2 $\pm$ 4,3 [11,8; 17,4]	0,001	0,88 (0,82-0,95)
Нейтрофилы п/я ( $\times 10^9/л$ ), М $\pm$ SD	7,2 $\pm$ 3,6 [3,5; 9,9]	10,2 $\pm$ 3,3 [8,6; 12,0]	0,0001	0,78 (0,69-0,88)
Лимфоциты ( $\times 10^9/л$ ), М $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 1,9 [1,08; 4,5]	3,8 $\pm$ 1,9 [2,4; 4,8]	0,01	0,77 (0,63-0,95)
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ ), М $\pm$ SD	225,8 $\pm$ 65,4 [182,8; 282,5]	208,3 $\pm$ 75,4 [150,8; 276,5]	0,183	0,997 (0,991-1,002)
СОЭ (мм/ч) М $\pm$ SD	21,5 $\pm$ 7,6 [16; 28,3]	22,4 $\pm$ 7,5 [16,8; 28]	0,561	1,001 (0,95-1,05)

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; п/я – палочкоядерные

Уровень лимфоцитов в сравниваемых группах находится в пределах нормального диапазона значений, вместе с тем, в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, их средние значения были значимо ниже показателей в группе пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, что может свидетельствовать о нарушении иммунного ответа на воспаление среди лиц, страдающих СД 2 типа. Уровень СОЭ, превышая референсные показатели, не различался в сравниваемых группах.

Сравнительная оценка показателей биохимического анализа крови, исследованной в первые сутки после поступления пациентов с ВП в стационар, позволила установить следующие результаты.

Так, в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, уровень случайно определяемой глюкозы значительно превышал нормативные значения,

т.е. характерна гипергликемия, в отличие от пациентов из группы с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, средний уровень глюкозы среди которых не превышал референсные значения (Таблица 10).

Таблица 10 – Биохимические показатели крови в день поступления в стационар среди пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ ОШ)
Глюкоза (ммоль/л)*, М±SD	10,5±2,9 [8,4; 12,4]	5,6±1,4 [4,7; 6,2]	< 0,01	3,47 (2,21-5,46)
Общий белок (г/л), М±SD	67,1±8,1 [61; 74]	71,2±9,9 [65; 79]	0,02	0,95 (0,91-0,99)
Альбумин (г/л), М±SD	39,0±7,0 [33; 44]	42,4±7,2 [38; 48]	0,01	0,93 (0,89-0,98)
Азот мочевины (мг/дл), М±SD	14,7±4,6 [10,2; 17,6]	13,0±3,0 [10,3; 15,4]	0,02	1,21 (1,096-1,34)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), М±SD	87,1±14,6 [77; 96]	72,0±15,4 [63,8; 75,3]	0,0001	0,94 (0,91-0,96)
СКФ** (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), М±SD	70,1±14,9 [57; 81]	90,1±18,4 [75; 102,8]	0,0001	0,94 (0,91-0,96)
СРБ (мг/л), М±SD	89,8±54,9 [47,0; 137,7]	111,3±53,8 [64,5; 155,5]	0,03	0,992 (0,985-0,999)

Примечание: \*случайное определение глюкозы;

\*\*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ; СРБ – С-реактивный белок

Средняя концентрация общего белка в сыворотке в сравниваемых группах пациентов не превышал референсных значений, вместе с тем, в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, его уровень был значимо ниже на 4,1 г/л, по сравнению с группой пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа.

Аналогичная тенденция наблюдается для средней концентрации альбумина сыворотки, которая также в сравниваемых группах не выходит за рамки референсных значений, вместе с тем, среди пациентов в наблюдаемой группе показатель значимо ниже.

Результаты исследования показателей азотистого обмена, отражающих функциональное состояние почек, показали, что уровень мочевины сыворотки и

креатинина сыворотки не превышают нормативных значений среди пациентов в исследуемых группах, однако в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, их концентрация значимо превышает аналогичные показатели в группе пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа.

Среднее значение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле СКД-ЕРІ, в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, характеризовалось незначительным снижением, что соответствовало стадии С2 хронической болезни почек (ХБП), в отличие от группы пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, в которой изучаемый показатель характеризовался высокой и оптимальной СКФ, что соответствовало стадии С1 ХБП.

Результаты сравнительного исследования других биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, калий, натрий) показали, что их средние значения не выходят за пределы референсных значений и не различаются между сравниваемыми группами пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа.

### **3.3 Клинические особенности течения ВП у пациентов с СД 2 типа**

#### **3.3.1 Оценка эффективности стартовой АБТ ВП у госпитализированных больных с СД 2 типа**

Выбор стартовой АБТ ВП в своем большинстве зависел от нескольких факторов, к которым относится предшествующая амбулаторная АБТ, назначенной врачом поликлиники, самостоятельный прием антибиотиков, без назначения врача, наличие сопутствующих заболеваний и других факторов риска, аллергии на АБТ.

По результатам анализа установлено, что в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, 100% лиц имели дополнительные факторы риска наличия антибиотикорезистентных возбудителей, влияющие на выбор терапии АБП. Среди пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, таких пациентов оказалось 22,7% (Таблица 11).



Таблица 11 – Установленные факторы риска наличия антибиотикорезистентных возбудителей, влияющие на выбор терапии системными АБП

Факторы риска	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)
Системная АБТ $\geq$ 2 дней в предшествующие 3 месяца до госпитализации	5	6
Госпитализация по любому поводу в течение $\geq$ 2 суток в течение 3 месяца	3	2
Наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХСН, ХБП) за исключением СД 2 типа	54	6
Наличие факторов риска (всего пациентов)	54	15

В день госпитализации, после установления диагноза ВП в соответствии с критериями IDSA/ATS [87], проводилась оценка тяжести ВП, затем в соответствии с разработанным протоколом исследования назначалась стартовая эмпирическая АБТ (Таблица 12).

Таблица 12 – Схемы стартовой эмпирической АБТ у пациентов с ВП [56]

Группы пациентов	Схема стартовой эмпирической АБТ	Частота назначения, абс. (%)	
		Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)
Пациенты с нетяжелой ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других ФР	Амоксициллин + клавулановая к-та в/в 1,2 гр. 4 р/сутки	0	32
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	0	2
Пациенты с нетяжелой ВП со значимыми сопутствующими заболеваниями и другими ФР	Амоксициллин + клавулановая к-та в/в 1,2 гр. 4 р/сутки	17	19
	Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки	17	2
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	2	1
Пациенты с тяжелой ВП без ФР	Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки + азитромицин в/в 0,5 гр. 1 р/сут	12	7
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки + Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки	4	2
Пациенты с тяжелой ВП с ФР	Меропенем в/в 2 гр. 3 р/сут + левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	2	1

Результаты оценки эффективности эмпирической АБТ через 72 часа после

госпитализации показали, что в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, значимо меньше лиц с положительной динамикой ( $X^2$  Пирсона=9,812;  $p=0,002$ ), что наглядно представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ пациентов с ВП в сравниваемых группах

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=54)	Группа ВП-СД2 (n=66)
Улучшение, n (%)	25 (46,3)	49 (74,2)
Без динамики или ухудшение, n (%)	29 (53,7)	17 (25,8)

Оценка эффективности терапии пациентов с ВП с учетом схемы стартовой эмпирической АБТ представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты оценки эффективности терапии пациентов с ВП с учетом схемы стартовой эмпирической АБТ

Группы пациентов	Схема стартовой эмпирической АБТ	Частота назначения, абс. (%)	
		Группа ВП+СД2 (улучшение/ всего)	Группа ВП-СД2 (улучшение/ всего)
Пациенты с нетяжелой ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других ФР	Амоксициллин+клавулановая к-та в/в 1,2 гр. 4 р/сутки	-	25/32 (78,1)
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	-	2/2 (100)
Пациенты с нетяжелой ВП со значимыми сопутствующими заболеваниями и другими ФР	Амоксициллин + клавулановая к-та в/в 1,2 гр. 4 р/сутки	10/17 (52,9)	13/19 (68,4)
	Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки	6/17 (35,3)	2/2 (100)
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	1/2 (50)	1/1 (100)
Пациенты с тяжелой ВП без ФР	Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки + азитромицин в/в 0,5 гр. 1 р/сут	5/12 (41,7)	3/7 (42,9)
	Левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки + Цефтриаксон в/в 2 гр. 2 р/сутки	1/4 (25)	2/2(100)
Пациенты с тяжелой ВП с ФР	Меропенем в/в 2 гр. 3 р/сут + левифлоксацин в/в 0,5 гр. 2 р/сутки	2/2 (100)	1/1 (100)

Количество пациентов с высокой эффективностью стартовой эмпирической АБТ нетяжелой ВП среди пациентов с СД 2 типа значительно ниже, по сравнению с пациентами, без СД 2 типа (47,2% (17/36) vs 76,8% (43/56), соответственно;  $X^2$ Пирсона=8,443,  $p=0,004$ ) при этом показатель ОШ составило 3,7 (95% ДИ от 1,5 до 9,1), среди пациентов с тяжелой ВП таких различий нет (44,4% (8/18) vs 60,0% (6/10), соответственно,  $X^2$ Пирсона=0,622,  $p=0,430$ ), ОШ составило 1,88 (95% ДИ от 0,39 до 9,01).

Пациентам с ВП из сравниваемых групп, оценка эффективности стартовой АБТ, у которых показала положительный результат (46,3% vs 74,2%), продолжена терапия, назначенная при поступлении, в соответствии с разработанным протоколом исследования.

Среди пациентов с ВП из наблюдаемой группы и группы сопоставления, у которых стартовая эмпирическая АБТ оказалась эффективной (25 и 49 пациентов, соответственно), впоследствии проводилась оценка возможности ступенчатой АБТ ВП и перевода на второй этап со сменой парентерального на пероральный прием АБП.

Так, среди пациентов с эффективной стартовой эмпирической АБТ нетяжелой ВП, в группе лиц с СД 2 типа, достижение критериев клинической стабильности наступило значительно позже, по сравнению с группой лиц без СД 2 типа ( $5,6 \pm 1,1$  дней vs  $4,8 \pm 1,3$  дней, соответственно;  $U_{\text{Манна-Уитни}}=226,0$ ;  $p=0,019$ ). Вместе с тем, для тяжелой ВП, разница в длительности до достижения критериев стабильности не значимая ( $7,7 \pm 1,0$  дней vs  $6,5 \pm 0,8$  дней, соответственно;  $U_{\text{Манна-Уитни}}=9,5$ ;  $p=0,052$ ) (Рисунок 9).

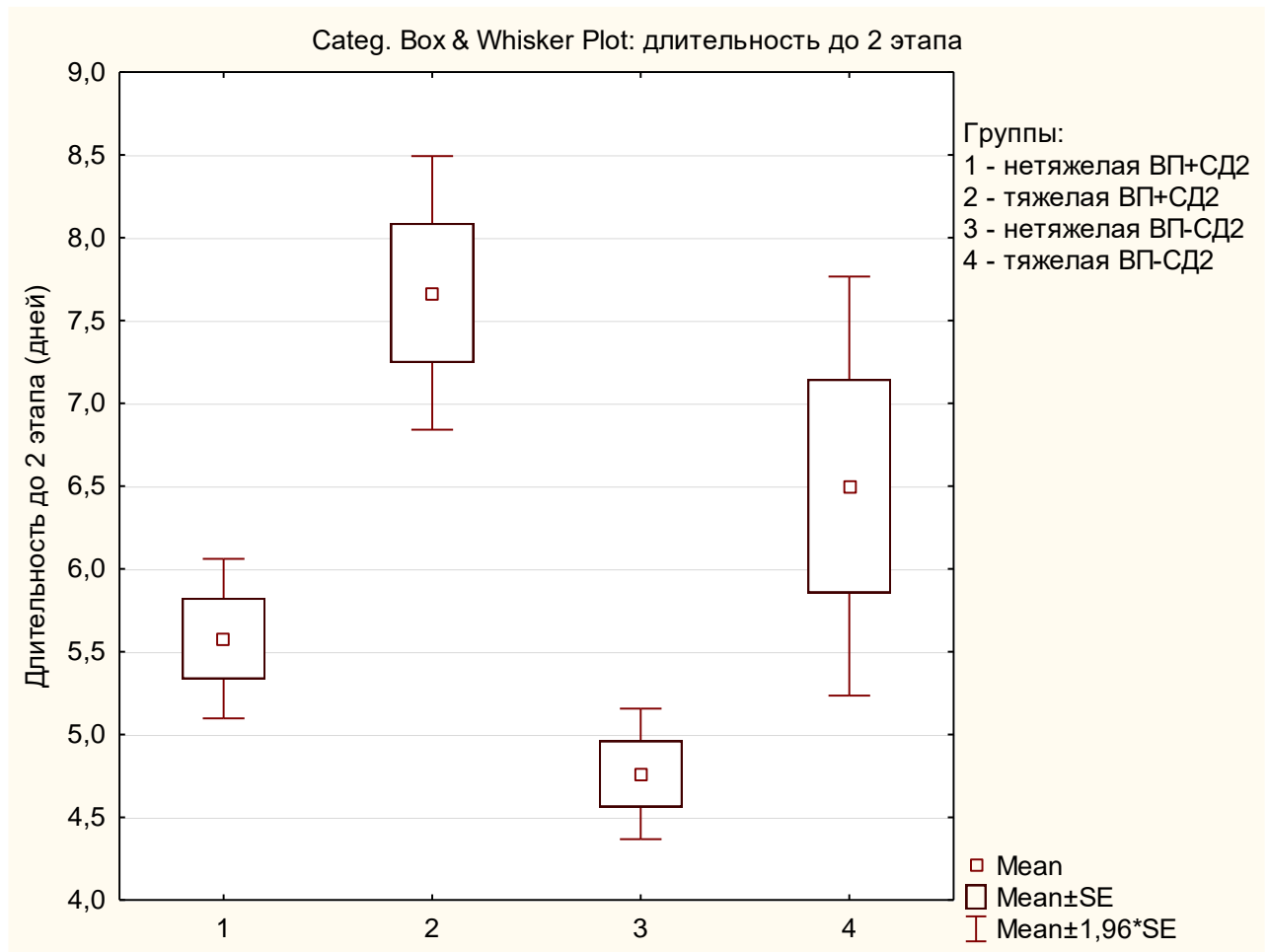
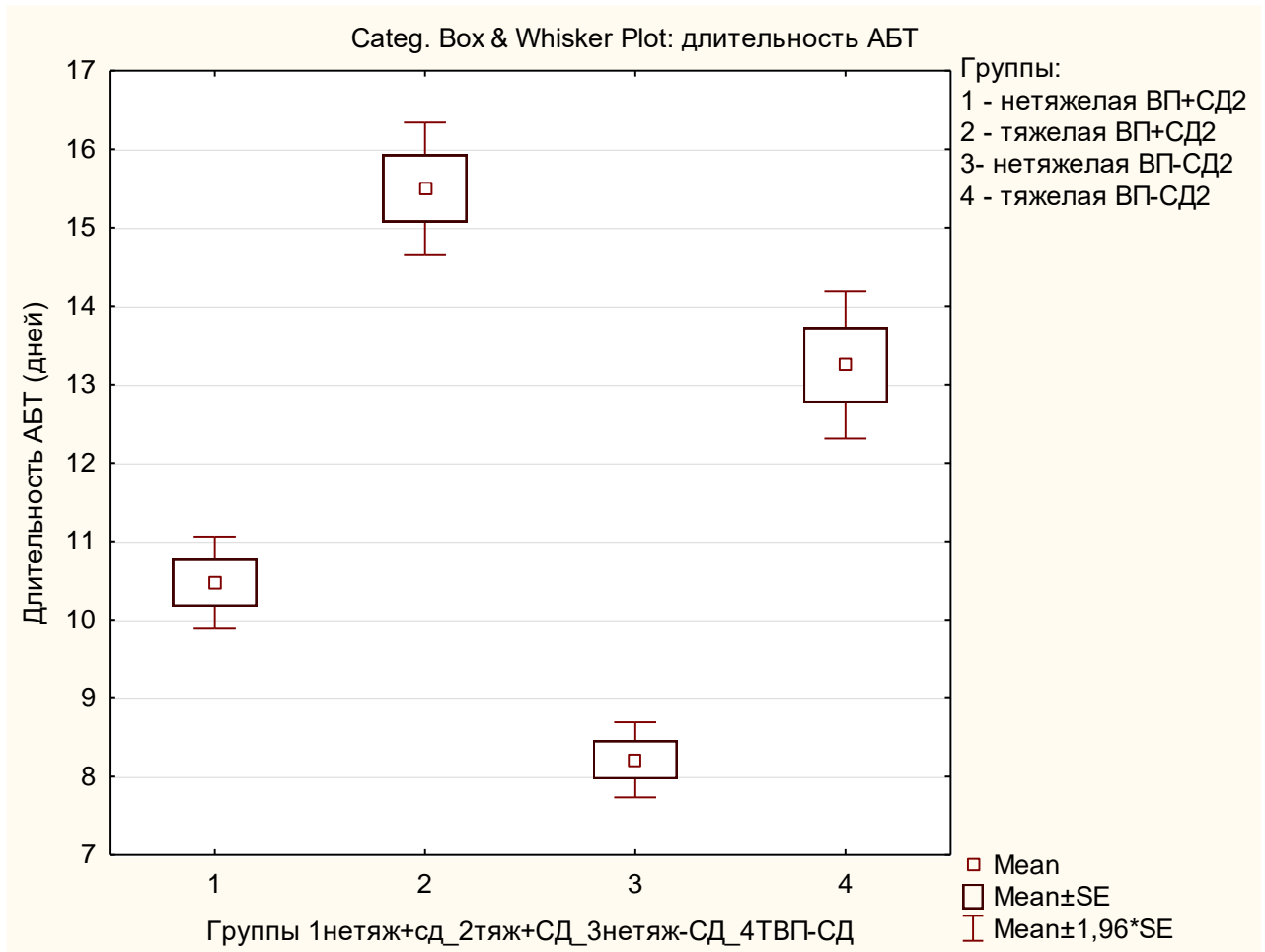


Рисунок 9 – Средняя длительность АБТ ВП до достижения критериев клинической стабильности у пациентов с успешной стартовой эмпирической АБТ (в днях)

В группе пациентов нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, средняя длительность АБТ до достижения критериев достаточности составила  $10,2 \pm 2,6$  дней, в группе лиц с нетяжелой ВП, не ассоциированной СД 2 типа –  $8,3 \pm 1,5$  дней. Среди пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, длительность АБТ до достижения критериев достаточности составила  $15,8 \pm 1,0$  дней, не ассоциированной СД –  $13,3 \pm 0,8$  дней (Рисунок 10).



Примечание: 1 vs 2 –  $p < 0,001$ ; 1 vs 3 –  $p=0,027$ ; 2 vs 3 –  $p=0,003$

Рисунок 10 – Средняя длительность АБТ до достижения критериев достаточности у пациентов с успешной стартовой эмпирической АБТ ВП (в днях)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что стартовая эмпирическая терапия ВП, которой пользовались врачи с учетом клинических рекомендаций в отношении всех пациентов, имеющих коморбидную патологию [57], без учета этиологической специфики пациентов с СД 2 типа, оказалась не достаточно эффективна, по сравнению с пациентами без СД 2 типа, в том числе и среди лиц с факторами риска и коморбидной патологией (за исключением СД 2 типа), влияющими на выбор терапии системными АБП, что подтверждает необходимость создания персонализированных рекомендаций для этой группы пациентов с учетом результатов микробиологического исследования.

Полученный результат может быть обусловлен тем, что врачи использовали общие схемы по назначению АБТ для больных с нетяжелым или тяжелым

течением ВП с сопутствующими заболеваниями и наличием только факторов риска, связанных с формированием полирезистентной флоры не уделяя внимание тому, что по данным эпидемиологических исследований наиболее частыми возбудителями инфекций у больных с СД 2 типа являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, энтеробактерии, а также не учитывали возможность ассоциации возбудителей.

Поэтому следующим этапом исследования явился анализ структуры возбудителей ВП и оценки чувствительности к АБП у госпитализированных больных с СД 2 типа.

### **3.3.2 Анализ структуры возбудителей ВП и оценки чувствительности к АБП у госпитализированных больных с СД 2 типа**

Результаты обращения к онлайн-платформе анализа данных резистентности к антимикробным препаратам не дал положительных результатов по Чеченской республике в связи с отсутствием информации [46], в связи с чем, мы были вынуждены ориентироваться только на общие данные клинических рекомендаций, в которых указано, что у пациентов с коморбидной патологией ведущим этиологическим фактором развития ВП являются *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, при наличии у пациентов с ВП сопутствующих заболеваний, влияющих на этиологию и прогноз: ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение, прием системных антибиотиков < 3 мес. [57].

К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение  $\geq 2$  суток в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней, прием пациентом за последние 3 мес. АМП  $\geq 2$  дней [57]. В клинических рекомендациях отдельно выделяются следующие этиологические факторы, которые

ассоциированы с развитием ВП у пациентов с СД – *S. pneumoniae*, *S. aureus*, энтеробактерии [57].

Однако, в отличие от клинических рекомендаций по лечению ВП у взрослых [57], в ходе настоящего исследования получены иные локальные этиологические факторы развития ВП среди пациентов с СД 2 типа, которые отличались от данных среди пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, а также отличные данные по резистентности к АМП, представленные ниже.

Количество пациентов, подвергшихся культуральному исследованию мокроты в наблюдаемой группе составило 44 человека, в группе сопоставления 52 человека (81,5% и 78,8%, соответственно, от общего количества в группе), исследование не всех пациентов связано с трудностями в получении мокроты из очага воспаления до АБТ, так как в ранние сроки заболевания в 15-30% случаях мокрота не выделяется.

Частота установления этиологической структуры возбудителя ВП в мокроте пациентов из сравниваемых групп не различалась между собой, составляя 63,6% (28/44) и 59,6% (31/52), соответственно (таблица 15).

Таблица 15 – Частота установления этиологической структуры ВП в мокроте пациентов из групп с СД 2 типа и без СД 2 типа

Показатель	Группа ВП+СД2 (n=44)	Группа ВП-СД2 (n=52)
Установлена моноинфекция, n (%)	21 (47,7)	23 (44,2)
Установлена ассоциация возбудителей, n (%)	7 (15,9)	8 (15,3)
Этиология не установлена, n (%)	16 (36,4)	21 (40,4)

Этиологический фактор ВП в обеих группах установлен как бактериальная моноинфекция в 43 случаях, при этом наиболее часто выделяли *Streptococcus pneumoniae* (15/43), после которой следовали *Klebsiella pneumoniae* (10/43), *Staphylococcus aureus* (9/43), *Haemophilus influenzae* (6/43) и *Pseudomonas aeruginosa* (3/43). В одном случае выявлена грибковая инфекция – *Candida albicans*.

Различия в этиологической структуре ВП при моноинфекции в сравниваемых группах пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа, представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика этиологической структуры ВП при моноинфекции среди пациентов из групп с СД 2 типа и без СД 2 типа

Этиология ВП	Группа ВП+СД2 (n=21)	Группа ВП-СД2 (n=23)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n	5	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n	7	3
<i>Staphylococcus aureus</i> , n	2	7
<i>Haemophilus influenzae</i> , n	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	2	1
Грамотрицательная флора/ грамположительная флора, n	13/7	6/17

По результатам культурального исследования мокроты установлено, что наиболее часто встречаемыми ассоциациями были *Streptococcus pneumoniae* с другими возбудителями ВП (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика ассоциации возбудителей ВП среди пациентов из групп с СД 2 типа и без СД 2 типа

Этиология ВП	Группа ВП+СД2 (n=7)	Группа ВП-СД2 (n=8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> , n	3	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> , n	-	3
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> , n	-	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	2	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , n	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> , n	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n	-	1
Грамотрицательная флора/грамположительная флора, n	9/5 7/0	3/13 2/6



В группе пациентов с ВП и СД как при моноинфекции ( $p=0,01$ ), так и при микст-инфекции ( $p=0,01$ ), чаще встречались грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), а в группе пациентов без СД – грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). Однако *Streptococcus pneumoniae* в виде моноинфекции или микст-инфекции выявлялся почти у половины пациентов обеих групп (46,4% и 45,2%, соответственно).

Микробиологическое исследование 32 проб крови пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, и 20 проб крови пациентов с тяжелой ВП, не ассоциированной СД 2 типа, дало положительный результат лишь в 1 пробе среди лиц в наблюдаемой группе, в группе сопоставления микроорганизмы не были установлены. Выделенный штамм микроорганизмов относился к *Streptococcus pneumoniae*.

Анализ чувствительности к антимикробным препаратам показал высокий уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к тетрациклину, азитромицину, клиндамицину, эритромицину и хлорамфениколу (Таблица 18), при этом 8,3% штаммов, выявленных в мокроте пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, были резистентны к двум и более классам АМП.

Таблица 18 – Чувствительность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к АМП (n=24)

АМП	Чувствительные	Резистентные
Оксациллин	100%	0%
Ампицилин	100%	0%
Цефтриаксон	100%	0%
Эритромицин	87,5%	12,5%
Клиндамицин	83,3%	16,7%
Тетрациклин	45,8%	54,2%
Левифлоксацин	100%	0%
Хлорамфеникол	91,7%	8,3%
Азитромицин	62,5%	37,5%

Установлена резистентность штаммов *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину, тетрациклину, эритромицину, цефтриаксону, гентамицину, амоксициллину+клавулановой к-те, хлорамфениколу, левофлоксацину, при этом один штамм был устойчив к оксациллину, который одновременно обладал устойчивостью к тетрациклину, левофлоксацину и эритромицину (Таблица 19).

Таблица 19 – Чувствительность изолятов *Staphylococcus aureus* к АМП (n=16)

АМП	Чувствительные	Резистентные
Бензилпенициллин	26,7%	73,3%
Оксациллин	93,3%	6,7%
Цефтриаксон	93,3%	6,7%
Ванкомицин	100%	0%
Эритромицин	86,7%	13,3%
Амоксициллин/клавулановая к-та	93,3%	6,7%
Ципрофлоксацин	100%	0%
Линкомицин	100%	0%
Гентамицин	86,7%	13,3%
Хлорамфеникол	93,3%	6,7%
Тетрациклин	80%	20%
Линезолид	100%	0%
Левофлоксацин	93,3%	6,7%

Штамм *Streptococcus pyogenes* (n=2) характеризовался устойчивостью к тетрациклину (100%), клиндамицину, эритромицину и хлорамфениколу (по 50%, соответственно), при этом один штамм микроорганизмов был устойчив ко всем перечисленным АБП. Активность в отношении *Streptococcus pyogenes* проявляли АБП пенициллинового ряда (бензилпенициллин, ампициллин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), гликопептидам (ванкомицин) и оксазолидинонам (линезолид).

Высокая чувствительность изолятов *Haemophilus influenzae* (n=12) наблюдалась к амоксициллину+клавулановой к-те (100%), цефтриаксону (100%), левофлоксацину (100%), хлорамфениколу (100%), вместе с тем, выявлена высокая устойчивость к ампициллину (18,2%), ципрофлоксацину и тетрациклину (по 9,1%).

Установлен высокий уровень антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* (n=10) к большинству исследуемых АБП, обусловленный выявлением β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у пяти изолированных штаммов, при этом четыре штамма выявлены у пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, один штамм – у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа. Так, штаммы БЛРС+ были также устойчивы к амикацину, гентамицину, фторхинолонам. Штаммы БЛРС- характеризовались чувствительностью к амоксиклаву (80%), цефтриаксону (60%), цефотаксиму (60%), имипинему (80%) и меропринеми (80%).

Высокая чувствительность «диких» изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), четыре из которых выявлены среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа (2 изолята в качестве моноинфекции и 2 изолята – микст-инфекция), наблюдается к гентамицину (100%), амикацину (100%), цефтазидиму (100%) и цефоперазону (100%), вместе с тем, по 16,7% изолятов выявленных штаммов устойчивы к меропринеми, имипинему, по 33,3% изолятов устойчивы к левофлоксацину и ципрофлоксацину.

Штаммы *Mycoplasma pneumoniae* (n=1) и *Chlamydia pneumoniae* (n=2) обнаружены только у пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, как микст-инфекция в сочетании с *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, соответственно. Исследование чувствительности к АБП изолятов *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* не проводилось в связи с трудоемкостью и длительностью процесса. Вместе с тем известно, что их микробиологические особенности обуславливают резистентность к бета-лактамам антибиотикам и чувствительность к АБП, проникающих и накапливающихся в пораженных

клетках, а также блокирующих внутриклеточный синтез белка, к которым относятся фторхинолоны, макролиды и тетрациклины [100].

Таким образом, установлено, что среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, помимо высокой контаминации традиционными для ВП микроорганизмами, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* характерными для всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия различных факторов риска, также и специфичными, характерными в большей степени для пациентов с СД 2 типа, такими как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, что требует пересмотра правил стартовой эмпирической АБТ ВБ пациентов с СД 2 типа.

Так, согласно клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония у взрослых» [57], стартовую эмпирическую АБТ ВП пациентов, у которых имеются значимые сопутствующие заболевания, что в полной мере типично для пациентов из группы наблюдения, в качестве АБП выбора предлагается ИЗП, ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторных фторхинолонов, у отдельных категорий пациентов – цефтаролин и эртапенем.

Вместе с тем, монотерапия АБП, относящегося к ИЗП или ЦС III поколения, эффективно воздействующего на наиболее распространенные микроорганизмы, вызывающие ВП (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) не охватывает весь спектр микроорганизмов, вызвавших ВП у пациентов с СД 2 типа. Это обусловлено, во-первых, высокой частотой микст-инфекции у пациентов с СД 2 типа, одним из которых являются штаммы «атипичных возбудителей» *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, обладающих природной резистентностью к бета-лактамам антибиотикам, но высокой чувствительностью к макролидам. К макролидам в свою очередь в настоящее время приобрели высокую устойчивость *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Во-вторых, высоким распространением штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, обладающих высокой устойчивостью к фторхинолонам.

Лечение пожилых пациентов с ВП и множественной сопутствующей патологией в том числе и с СД 2 типа эртапиномом, а также лечение при определенных условиях цефтаролином в подавляющем большинстве случаев ограничено, что обусловлено высокой стоимостью препаратов в совокупности с ограниченными ресурсами, особенно в медицинских организациях районного уровня, а также особенностями проведения торгов по принципу закупки лекарственных средств с наиболее низкой ценой в большем объеме.

### **3.3.3 Оценка эффективности этиотропной АБТ ВП у госпитализированных больных с СД 2 типа**

Среди пациентов с ВП, у которых стартовая эмпирическая терапия не дала положительный результат (53,7% vs 25,8% пациентов в наблюдаемой и контрольной группах, соответственно), проводился анализ этиологической структуры ВП с дальнейшей коррекцией АБТ с учетом данных микробиологического исследования. При этом результаты микробиологического исследования показали, что пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, стартовая эмпирическая АБТ у которых не привела к успеху, кроме типичной для пневмонии микрофлоры, характерна микст-инфекция с ассоциацией штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*.

Среди пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, также была обнаружена ассоциация бактерий, что и послужило причиной отсутствия эффекта от стартовой эмпирической АБТ при назначении одного АБП.

Оценка критериев клинической стабильности после коррекции АБТ с учетом предложенной в настоящем исследовании схемы, комбинированной АБТ, показала положительный результат в 24 из 29 случаев (82,8%) у пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и сопоставимые результаты у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, составивший 15 из 17 случаев (88,2%) (Таблица 21).

Таблица 21 – Результаты оценки эффективности этиотропной терапии пациентов с ВП

Группы пациентов	Схема стартовой эмпирической АБТ	Частота назначения, абс.	
		Группа ВП+СД2 (улучшение /всего)	Группа ВП-СД2 (улучшение/ всего)
Пациенты с нетяжелой ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других ФР	Амоксициллин + клавулановая к-та в/м + азитромицин в/в	-	7/7
Пациенты с нетяжелой ВП со значимыми сопутствующими заболеваниями и другими ФР	Амоксициллин + клавулановая к-та в/м + азитромицин в/в	5/7	5/6
	Цефтриаксон в/м + левофлоксацин в/в	10/11	-
	Левифлоксацин в/в + азитромицин в/в	1/1	-
Пациенты с тяжелой ВП без ФР*	Меропенем в/в + левофлоксацин в/в	8/10	3/4

Вместе с тем, несмотря на проводимую терапию, среди 5 пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и среди 2 пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, не получен положительный результат.

В последствии 2 пациента из группы пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и 2 пациента с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, от осложнений скончались. Для 3 оставшихся пациентов из группы ВП, ассоциированной СД 2 типа, проводимая дальнейшая терапия дала положительный результат, которые впоследствии выписаны с улучшением.

В группе лиц с нетяжелой ВП с СД 2 типа, достижение критериев достаточности наступило позже, по сравнению с группой лиц без СД 2 типа ( $13,6 \pm 1,2$  дней vs  $11,4 \pm 1,2$  дней, соответственно;  $t_{st}=4,853$ ;  $p=0,0001$ ). Для тяжелой ВП, межгрупповые различия в длительности стационарного лечения отсутствовали ( $15,6 \pm 2,1$  дней vs  $14,0 \pm 1,0$  дней, соответственно;  $t_{st}=1,275$ ;  $p=0,234$ ).

### 3.3.4 Анализ структуры острых осложнений, возникших во время госпитализации

Результаты сравнительного анализа острых осложнений, возникших в процессе лечения, показали, что в наблюдаемой группе лиц их было значительно больше, по сравнению с группой контроля (29,6% vs 9,1%, соответственно,  $\chi^2$  Пирсона=8,368;  $p=0,004$ ). Так, СД 2 типа ассоциирован с повышенным риском развития недиабетических осложнений у пациентов с ВП (ОШ 4,21, 95% ДИ от 1,51 до 11,7).

Различные осложнения ВП в зависимости от наличия СД 2 типа представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнение возникших осложнений в процессе лечения ВП между пациентами с СД 2 типа и без СД 2 типа

Осложнение	Группа ВП+СД2 (n=16) нетяжелая ВП при поступлении/тяжелая ВП при поступлении	Группа ВП-СД2 (n=6) нетяжелая ВП при поступлении /тяжелая ВП при поступлении
Абсцесс легкого, n	1/1	0/1
Инфекционно-токсический шок, n	1/1	1/0
Нарушение сознания, n	1/1	-
Дыхательная недостаточность (появление или ухудшение), n	3/3	2/2
Острые сердечно-сосудистые события, n	1/3	0/0

Наиболее частыми осложнениями в двух группах были дыхательная недостаточность (11,1% и 6,1%, соответственно, от всей исследуемой группы), острые сердечно-сосудистые события, в том числе острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и аритмии (7,4% и 0%), инфекционно-токсический шок (3,7% и 1,5%) и абсцесс легкого (3,7% и 1,5%).

Острые диабетические осложнения наблюдались в 29,6% случаев, в том числе гипогликемия (11,1% от всей исследуемой группы), лактатацидоз (9,2%), гиперосмолярное гипергликемическое состояние (1,5%) и диабетический кетоацидоз (3,7%) (Таблица 23).

Таблица 23 – Острые диабетические осложнения, возникшие в процессе лечения ВП у пациентов с СД 2 типа

Осложнение	Группа ВП+СД2 (n=16) нетяжелая ВП при поступлении/ тяжелая ВП при поступлении
Развитие гипогликемии, n	2/4
Развитие диабетического кетоацидоза, n	0/2
Развитие гиперосмолярного гипергликемического состояния, n	1/2
Развитие лактатацидоза, n	4/1

Развитие острых недиабетических осложнений в 78,4% случаев ассоциировалось с неэффективной стартовой эмпирической АБТ, также, как и острых диабетических осложнений (68,8% от лиц с СД).

### 3.3.5 Оценка краткосрочных и долгосрочных летальных исходов ВП

Госпитальная летальность для всей выборки пациентов с ВП (n=120) составила 3,3% (4 случая), при этом в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, летальность была 3,7% (2 случая), в группе пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа – 3,0% (2 случая).

Причиной летального исхода для пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, стал в одном случае ИМ, во втором случае – ОСН, для пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа – в одном случае – ИТШ, в другом – ОДН.

Для 12 (10,0%) пациентов из 120 участвующих в исследовании, в течение 12 месяцев наблюдения после выписки из стационара, исход закончился летальным исходом от любой причины (10 случаев vs 2 случая, соответственно, в группе пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной с СД 2 типа). Причину



летального исхода установить не представлялось возможным по причине отказа родственников по религиозным и национальным соображениям от вскрытия.

Среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, общая выживаемость, оцененная с момента выписки из стационара до истечения 12 месяцев, была значимо ниже, по сравнению с пациентами без СД 2 типа (77,8% vs 93,9%, соответственно;  $\chi^2=7,496$  (Log Rank (Mantel-Cox));  $p=0,006$ ), при этом наличие СД 2 типа у пациентов с ВП повышает вероятность летального исхода в 4 раза (ОШ 4,19, 95% ДИ от 1,35 до 13,00).

На рисунке наглядно представлена кривая общей выживаемости пациентов с ВП с СД 2 типа и без СД 2 типа в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара (Рисунок 11).

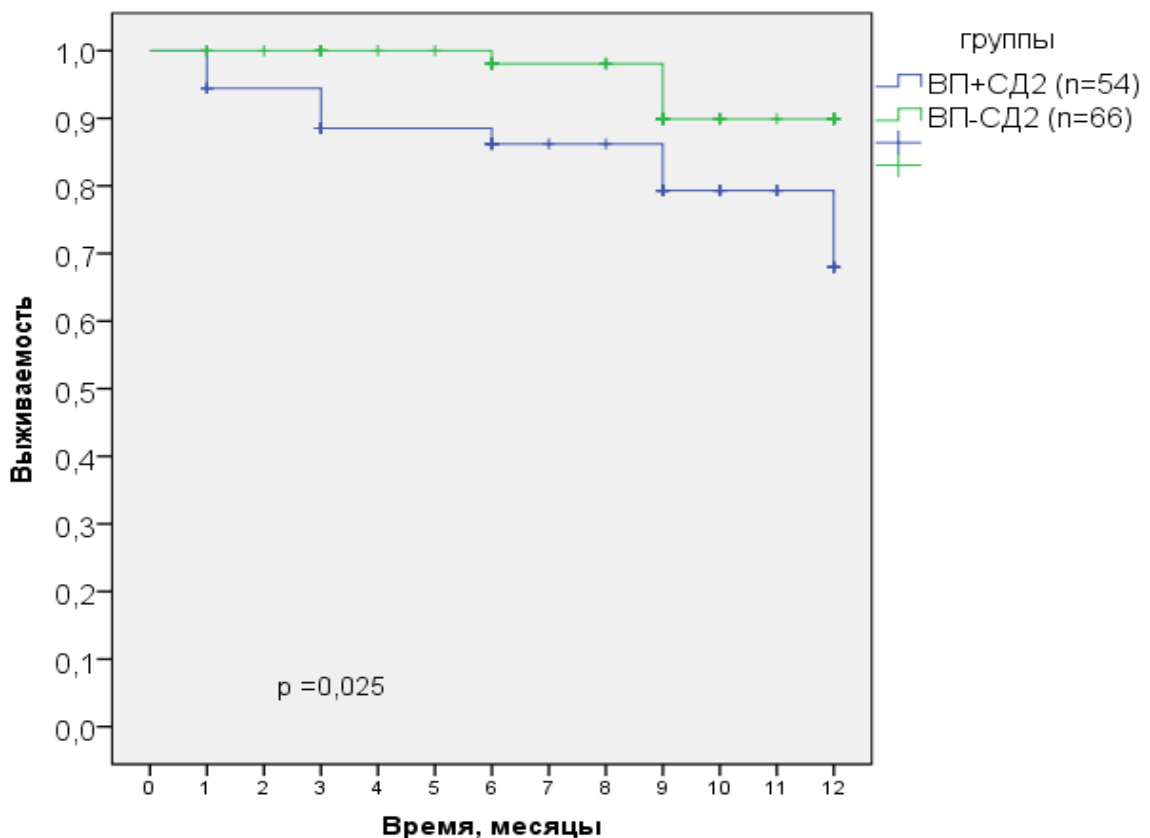


Рисунок 11 – Различия годовой выживаемости пациентов с ВП, в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

На рисунке видно, что среди пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, общая выживаемость в течение 6 месяцев не снижается в отличие от группы

пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в которой летальность наблюдается уже в первый месяц наблюдения, к 12 месяцам общая выживаемость составила 93,7% и 81,5%, соответственно.

### **3.4 Анализ маркеров, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами в процессе терапии ВП у лиц с СД 2 типа**

На основе анализа факторов, являющихся маркерами неблагоприятного исхода заболевания, специалисту в области здравоохранения возможно получить ценную информацию об уровне вероятности развития того или иного клинического состояния, что дает возможность предотвратить ее развитие. Такие маркеры также являются основой для разработки системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), позволяющих врачу на основе индивидуальных клинико-лабораторных и других данных о пациенте выстроить правильную тактику ведения пациента.

#### **3.4.1 Анализ маркеров, ассоциированных с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа**

Среди пациентов с СД 2 типа, эффективная стартовая эмпирическая АБТ ВП наблюдалась в 46,3% (25/54) случаев, неэффективная – в 53,7% (29/54) случаев. Таким образом, эффективность стартовой эмпирической АБТ у пациентов с СД 2 типа менее 50%, что обусловлено рядом факторов риска, выявление которых позволит оптимизировать процесс терапии.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимого влияния на эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа возраста, пола, вредных привычек, тяжести ВП.

Вместе с тем, среди пациентов с ВП, с сопутствующим СД 2 типа, неэффективность стартовой эмпирической АБ, наиболее сильно ассоциирована с грамотрицательной бактериальной флорой, по остальным факторам, таким как госпитализация позже третьих суток от начала болезни, наличием хронических

осложнений СД 2 типа, уровнем HbA1c при поступлении  $\geq 11\%$ , наличием значимых сопутствующих заболеваний, в том числе и наличием СН, сила ассоциации меньше, но все же имеются (Таблица 24).

Таблица 24 – Факторы риска неэффективности стартовой эмпирической АБТ ВП среди пациентов с СД 2 типа

Фактор	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
Возраст	1,003 (0,95-1,06)	0,92
Пол	0,44 (0,14-1,35)	0,15
Никотиновая зависимость	1,22 (0,41-3,61)	0,72
Госпитализация позже 3 суток от начала болезни	3,48 (1,13-10,7)	0,03
Тяжесть ВП	1,12 (0,36-3,49)	0,85
Окраска по грамму	7,50 (1,28-44,10)	0,03
Наличие хронических осложнений СД 2 типа	5,20 (1,50-18,00)	0,01
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$	7,03 (1,38-35,8)	0,01
Наличие значимых сопутствующих заболеваний*	3,77 (1,09-13,12)	0,03
Наличие СН	5,18 (1,26-21,30)	0,02
Инсулинотерапия в анамнезе	0,20 (0,05-0,76)	0,02

Примечание:

\*ГБ, ИБС, ИМ в анамнезе, ОНМК в анамнезе, ХОБЛ, БА, ХБП

Инсулинотерапия в анамнезе, в отличие от перечисленных ФР, увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП на 79,6% ( $100 - (100 * \text{ОШ}) = 100 - (100 * 0,204) = 79,6$ ).

Вместе с тем, результаты показали, что у пациентов с ВП наличие в анамнезе СД 2 типа снижает эффективность стартовой эмпирической АБТ в 3,3 раза (ОШ 3,34, 95% ДИ от 1,55 до 7,21,  $p=0,002$ ), так же как уровень гликемии, определяемый при поступлении пациента с ВП в стационар, выше 7 ммоль/л, независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа в анамнезе (ОШ 2,34, 95% ДИ от 1,10 до 4,95,  $p=0,03$ ).

### 3.4.2 Анализ маркеров, ассоциированных с тяжестью ВП у пациентов с СД 2 типа

Среди пациентов с СД 2 типа тяжелая ВП при поступлении на стационарное лечение установлена в 33,3% (18/54) случаев, нетяжелая в 66,7% (36/54) случаев. Среди пациентов, у которых развилась тяжелая ВП, имеется повышенный риск летального исхода. В этой связи, проводился поиск ФР, повышающие риск развития тяжелой ВП среди пациентов с СД 2 типа, результаты которого представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Факторы риска, ассоциированные с тяжелой ВП среди пациентов с СД 2 типа

<b>Факторы</b>	<b>ОШ (95% ДИ ОШ)</b>	<b>P</b>
Возраст (лет)	1,08 (1,01-1,16)	0,04
Пол	2,6 (0,77-8,80)	0,12
Никотиновая зависимость	6,76 (1,90-23,90)	0,002
Наличие ХОБЛ	11,00 (2,50-49,30)	0,001
Наличие ХБП	4,10 (1,20-14,30)	0,02
Длительность СД 2 типа $\geq$ 10 лет	3,57 (1,09-11,70)	0,03
Уровень HbA1c при поступлении $\geq$ 11%	8,00 (2,00-32,10)	0,003
Наличие хронических осложнений СД 2 типа	1,47 (0,43-5,06)	0,54

Так, среди пациентов с СД 2 типа, вероятность развития тяжелой ВП с увеличением возраста на 1 год, возрастает в 1,079 раза, среди лиц с никотиновой зависимостью повышена в 6,8 раза, среди лиц с ХОБЛ в 11 раз, среди лиц с ХБП повышена в 4,1 раза, среди лиц с длительностью СД 2 типа 10 лет и более в 3,6 раза, среди лиц с уровнем гликированного гемоглобина при поступлении на стационарное лечение, равным или выше 11% вероятность развития ВП тяжелого течения в 8 раз выше.

### 3.4.3 Анализ маркеров, ассоциированных с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа

Среди пациентов с СД 2 типа острые недиабетические осложнения в процессе терапии ВП развились в 29,6% (16/54) случаев, лечение прошло без осложнений в 70,4% (38/54) случаев. Выявление факторов, ассоциированных с острыми недиабетическими осложнениями в процессе терапии ВП, позволит предопределить высокий риск и предотвратить их развитие.

Установлены факторы риска, ассоциированные с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа (Таблица 26).

Таблица 26 – Факторы риска, ассоциированные с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа

Факторы	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
Возраст (лет)	1,02 (0,96-1,09)	0,45
Тяжесть ВП при госпитализации	4,14 (1,20-14,30)	0,02
ХОБЛ	5,13 (1,31-20,09)	0,02
ОНМК	4,15 (1,11-15,50)	0,03
Отсутствие эффективности стартовой эмпирической АБТ	5,95 (1,50-24,30)	0,008
Стаж СД 2 типа (лет)	1,20 (1,00-1,20)	0,05
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11$ %	4,20 (1,20-15,50)	0,03

Так, у пациентов с СД 2 типа, госпитализированных с тяжелой ВП, риск развития недиабетических осложнений в процессе лечения в 4 раза выше, по сравнению с пациентами с СД 2 типа, госпитализированных с нетяжелой ВП.

Так же, риск развития осложнений возрастает в 5 раз при наличии ХОБЛ, при наличии в анамнезе ОНМК – в 4,2 раза, при отсутствии эффекта от стартовой эмпирической АБТ – в 6 раз, при показателе уровня гликированного гемоглобина при поступлении  $\geq 11$  % – в 4,2 раза. С каждым годом стажа СД 2 типа, риск

развития недиабетических осложнений возрастает в 1,097 раза или на 9,7%.

При этом у пациентов с СД 2 типа между острыми недиабетическими осложнениями ВП и острыми диабетическими осложнениями имеется статистически значимая прямая зависимость ( $r_{\text{Спирмена}}=0,289$ ;  $p=0,03$ ).

### 3.4.4 Анализ маркеров, ассоциированных с развитием острых диабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа

К маркерам, ассоциированным с развитием острых диабетических осложнений в процессе лечения ВП, относятся тяжелая ВП при поступлении в стационар, неизвестная этиология ВП, наличие ХБП, уровень гликированного гемоглобина при поступлении  $\geq 11\%$ , что, вероятно приводит к интенсификации инсулинотерапии, которая в своем большинстве приводит к гипогликемическим осложнениям, наличие острых недиабетических и хронических диабетических осложнений (Таблица 27).

Таблица 27 – Факторы риска, ассоциированные с развитием острых диабетических осложнений

Фактор	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
Возраст	1,05 (0,97-1,12)	0,22
Пол	1,07 (0,33-3,48)	0,91
Тяжелая ВП при госпитализации	4,14 (1,20-14,3)	0,03
Этиология не установлена	3,37 (0,98-11,70)	0,04
Наличие ХБП	3,75 (1,07-13,10)	0,04
Уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$	6,60 (1,70-25,70)	0,01
Инсулинотерапия	4,40 (1,20-15,90)	0,02
Длительность СД 2 типа (лет)	1,01 (0,92-1,10)	0,83
Хронические осложнения СД 2 типа в анамнезе	5,09 (1,01-25,60)	0,048
Острые недиабетические осложнения ВП у пациентов с СД 2 типа	3,75 (1,07-13,10)	0,03

### 3.4.5 Анализ маркеров, ассоциированных с выживаемостью пациентов с ВП и СД 2 типа

Среди пациентов с СД 2 типа в процессе терапии ВП было 2 летальных исхода в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения после выписки из стационара установлено 10 случаев летального исхода. Выявление маркеров, ассоциированных со сниженной выживаемостью среди пациентов с СД 2 типа, позволит разработать организационные мероприятия для стратификации пациентов на группы риска и последующего наблюдения.

К независимым факторам, ассоциированным со сниженной выживаемостью среди пациентов с ВП и СД 2 типа, относятся тяжелая ВП, срок госпитализации после начала заболевания более 3 суток, наличие ГБ, ОНМК в анамнезе, наличие ХОБЛ, неизвестная этиология ВП, стаж СД  $\geq 10$  лет, уровень HbA1c  $\geq 11\%$ , наличие острых недиабетических осложнений, наличие СН и ХБП не достигают статистически значимого влияния на выживаемость, однако, клиническая значимость этих заболеваний не вызывает сомнений (Таблица 28).

Таблица 28 – Маркеры, влияющие на общую одногодичную выживаемость пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Маркер		Средние значения времени выживания в каждой группе (месяцев)	p
Тяжесть ВП	Тяжелая	8,4 $\pm$ 1,1 (6,30-10,60)	0,03
	Нетяжелая	10,9 $\pm$ 0,6 (9,70-12,10)	
Срок госпитализации после начала заболевания	> 3 суток	9,0 $\pm$ 1,0 (7,00-11,00)	0,048
	$\leq 3$ суток	11,1 $\pm$ 0,4 (10,30-12,00)	
ГБ	Есть	9,08 $\pm$ 0,9 (7,40-10,80)	0,03
	Нет	11,4 $\pm$ 0,5 (10,50-12,30)	
ОНМК в анамнезе	Есть	7,1 $\pm$ 1,4 (4,90-9,90)	0,0001
	Нет	11,1 $\pm$ 0,5 (10,20-11,90)	
СН	Есть	8,4 $\pm$ 1,3 (5,90-11,00)	0,06
	Нет	10,7 $\pm$ 0,5 (9,60-11,80)	

ХОБЛ	Есть	6,8±1,3 (4,20-9,50)	0,001
	Нет	11,0±0,5 (10,00-12,10)	
ХБП	Есть	8,5±1,2 (6,10-10,80)	0,06
	Нет	10,8±0,6 (9,60-11,90)	
Этиология ВП	Не установлена	8,3±1,2 (5,90-10,70)	0,04
	Установлена	10,7±0,6 (8,90-11,10)	
Стаж СД ≥ 10 лет	Есть	7,9±1,1 (5,80-10,20)	0,001
	Нет	11,4±0,4 (10,50-12,20)	
HbA1c	≥ 11%	7,7±1,5 (4,80-10,60)	0,02
	< 11%	10,7±0,5 (9,70-11,80)	
Острые недиабетические осложнения	Есть	7,2±1,4 (4,40-10,00)	0,0001
	Нет	11,2±0,4 (10,40-12,00)	

Так, 6-месячная выживаемость среди пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, составляет 65%, с нетяжелой ВП – 91,5% (Рисунок 12), при сроке госпитализации от начала заболевания ВП более 3 суток – 72,5%, до 3 суток – 92,5% (Рисунок 13), при наличии ГБ – 72,5%, при отсутствии ГБ – 95,5% (Рисунок 14), при наличии в анамнезе ОНМК – 52,5%, при отсутствии ОНМК – 92,5% (Рисунок 15), при наличии ХОБЛ – 46,0%, при отсутствии – 92,5% (Рисунок 16), при установленной этиологии – 89,0%, при неустановленной – 68,0% (Рисунок 17), при стаже СД 2 типа 10 лет и более – 66,0%, при меньшем стаже СД – 94,0% (Рисунок 18), при уровне гликированного гемоглобина 11,0% и более – 57,0%, при меньшем уровне – 90,0% (Рисунок 19), при возникновении в процессе лечения ВП острых недиабетических осложнений – 50,0%, при отсутствии таковых – 95,0% (Рисунок 20).



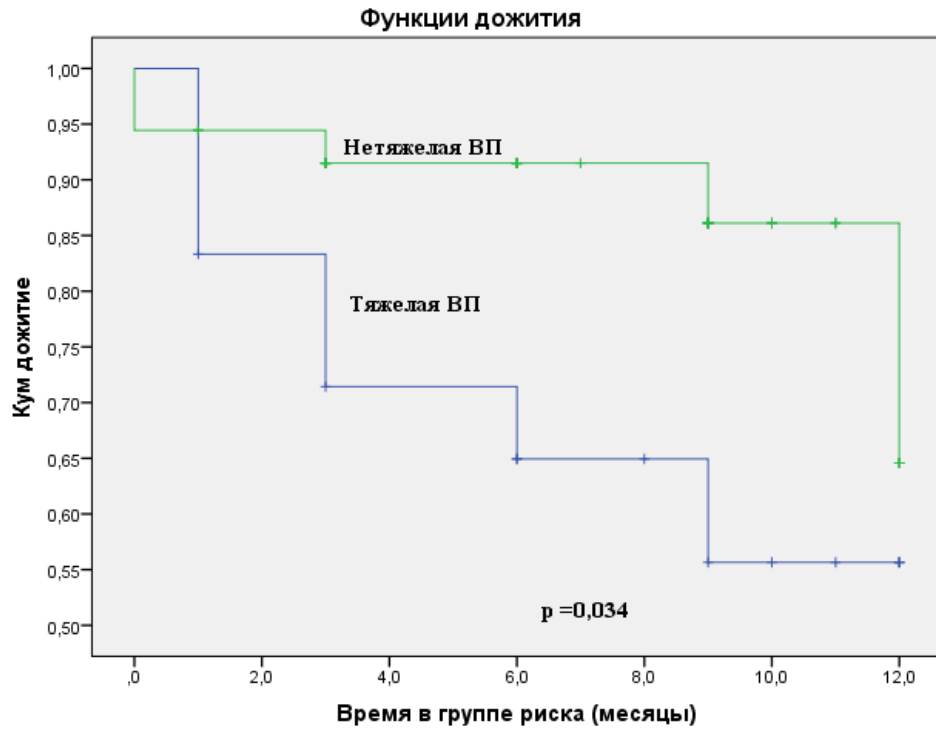


Рисунок 12 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от тяжести ВП

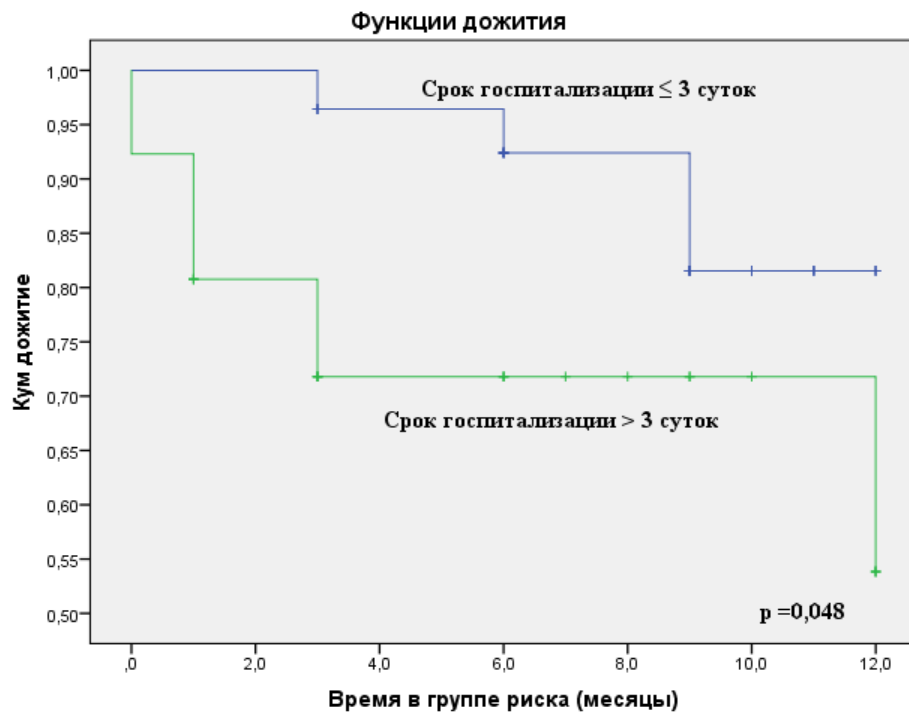


Рисунок 13 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от срока госпитализации от начала заболевания

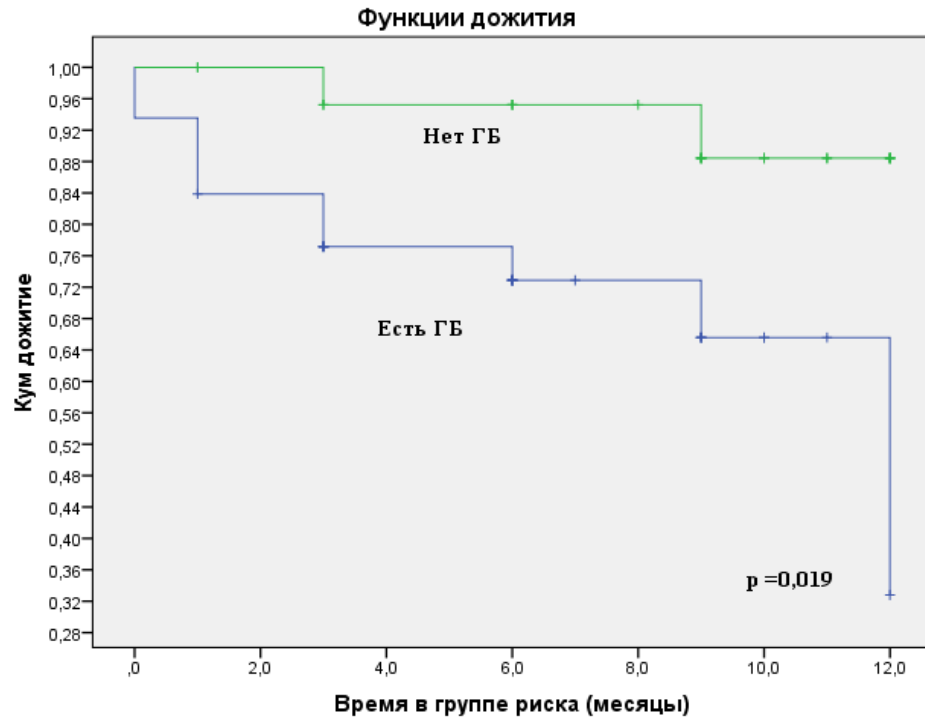


Рисунок 14 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от наличия ГБ

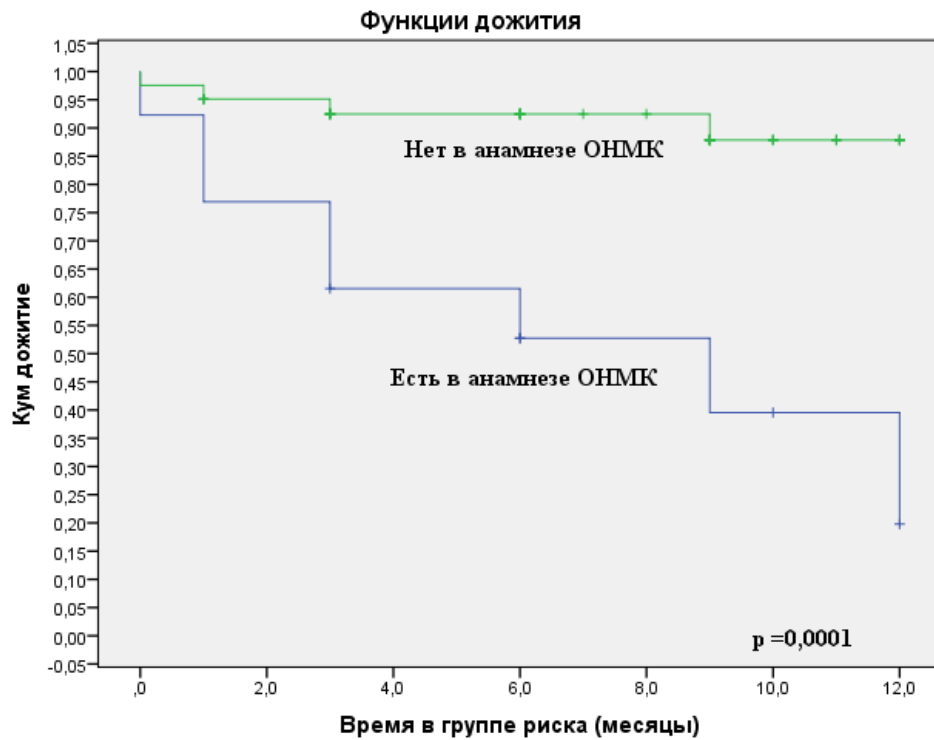


Рисунок 15 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от наличия в анамнезе ОНМК

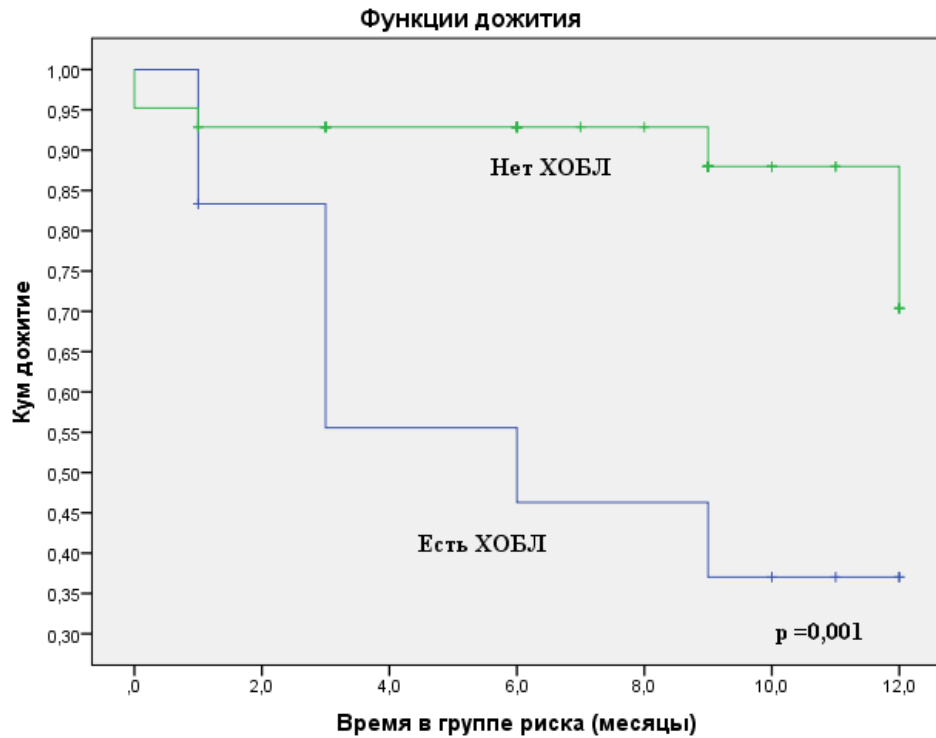


Рисунок 16 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от наличия ХОБЛ

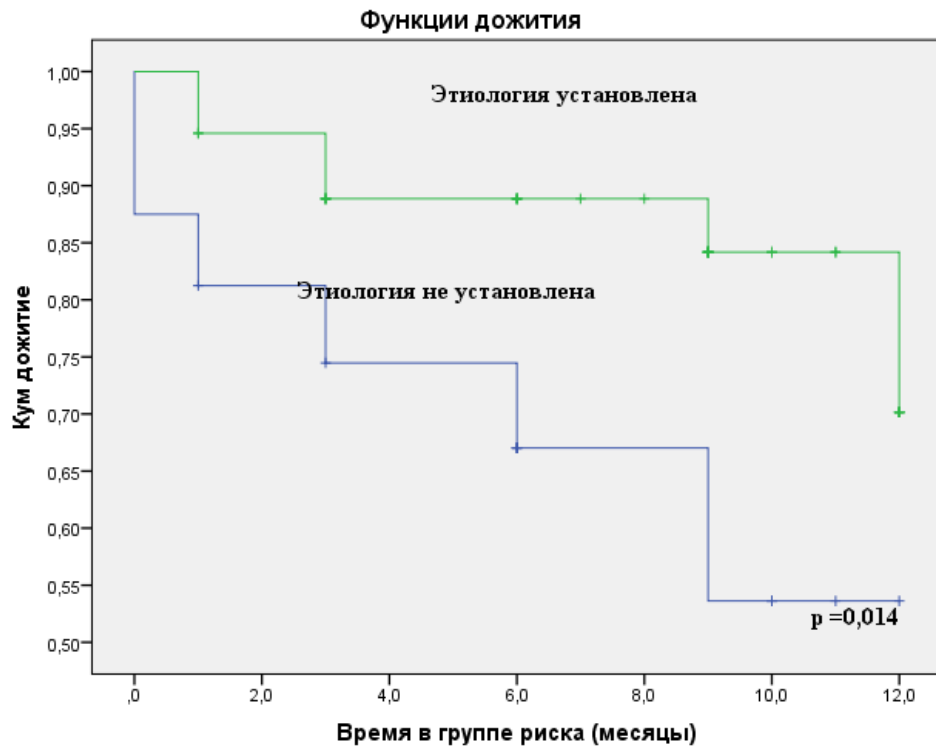


Рисунок 17 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от установления этиологии пневмонии

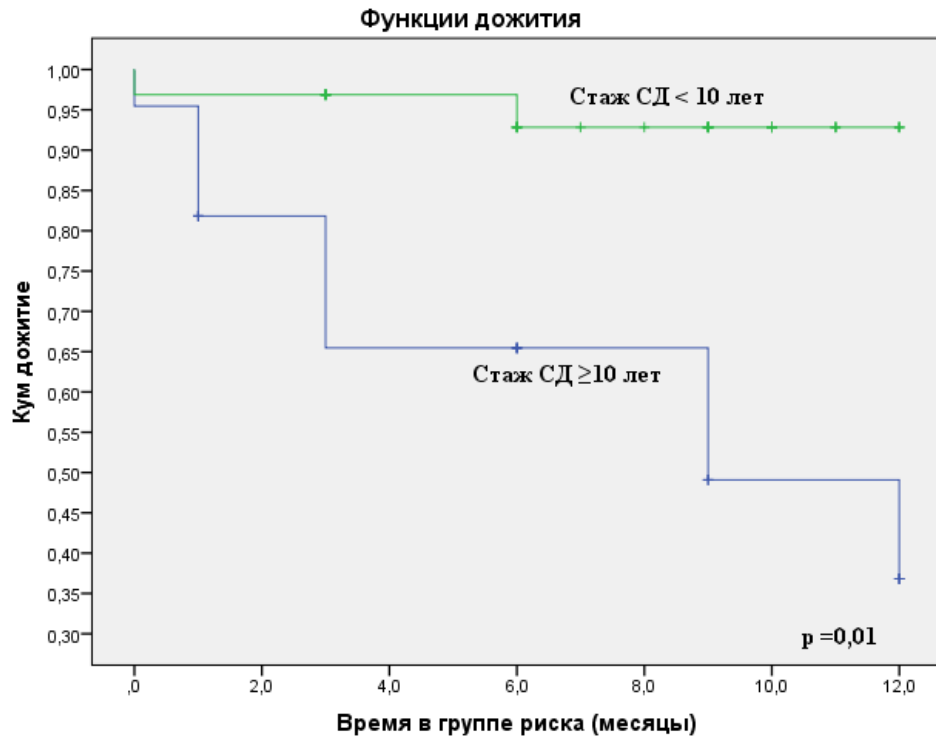


Рисунок 18 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от стажа СД 2 типа

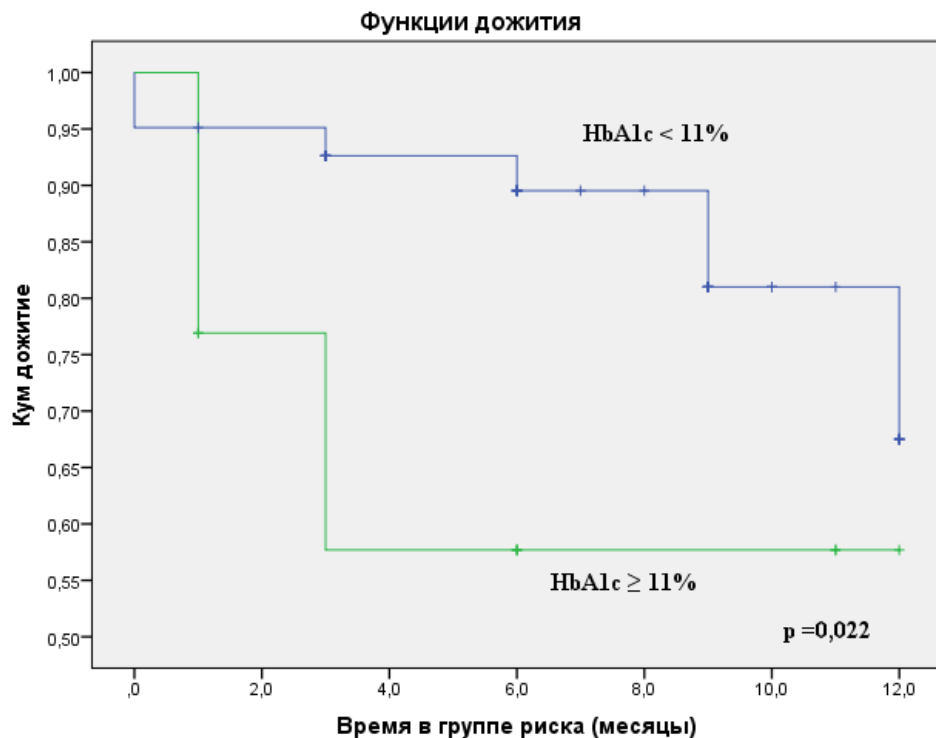


Рисунок 19 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

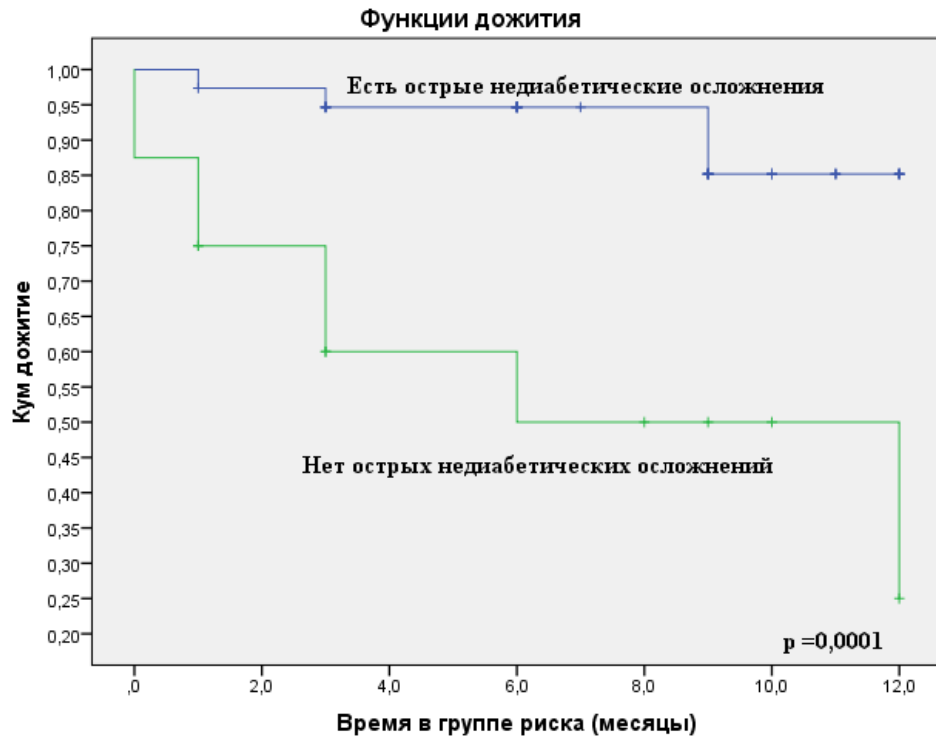


Рисунок 20 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от наличия острых недиабетических осложнений

### 3.5 Разработка системы поддержки принятия врачебных решений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Прогностические модели позволяют специалисту в области здравоохранения получить ценную информацию об уровне вероятности развития того или иного клинического состояния или исхода, что дает возможность предотвратить ее развитие. Прогностические модели являются основой системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), позволяющих врачу на основе индивидуальных клинико-лабораторных и других данных о пациенте выстроить правильную тактику ведения пациента.

Разработка прогностической модели осуществлялась при помощи многомерных методов статистического анализа, где в качестве зависимой переменной используется интересующий исход, в качестве независимых переменных используются результаты изученных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Условием включения независимых переменных в модель являлась дешевизна и простота их получения в любой

медицинской организации, оказывающей первичную и специализированную помощь пациентам с ВП.

Длительность стационарного лечения среди пациентов с ВП значительно варьирует в широких пределах, составляя в среднем  $16,2 \pm 3,4$  [13; 18,8] и изменяется в диапазоне 13 дней (от 11 до 24 дней) и в общей сложности для 120 пациентов составляя 1948 дней. Длительность госпитализации напрямую связана с медицинскими расходами системы здравоохранения.

Оценка факторов риска длительной госпитализации и их модификация может способствовать к более эффективной стратегии планирования выписки пациентов.

По результатам обратного логистического регрессионного анализа установлено, что на снижение длительности стационарного лечения среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, значимое влияние оказывает тяжесть ВП ( $p=0,003$ ), наличие сопутствующих заболеваний ( $p=0,04$ ), длительность СД 2 типа ( $p < 0,01$ ), длительность болезни до госпитализации ( $p < 0,01$ ), уровень ЧСС при поступлении в стационар ( $p < 0,01$ ), уровень случайно определяемой глюкозы крови при поступлении в стационар ( $p=0,03$ ).

В последующем, с использованием установленных переменных, значимо влияющих на длительность госпитализации, построена математическая модель прогноза продолжительности стационарного лечения пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа:

$$P = \exp(2,27 + (0,155 * X1) - (0,124 * X2) + (0,041 * X3) + (0,033 * X4))$$

где  $P$  – предсказанная продолжительности стационарного лечения пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа;  $X1$  – возраст пациента  $< 60$  лет (0)/ $\geq 60$  лет (1);  $X2$  – наличие сопутствующих заболеваний (0)/отсутствие сопутствующих заболеваний (1); уровень  $HbA1c$  (%), продолжительность от начала заболевания до настоящей госпитализации (дней).

С целью упрощения расчетов в клинической практике, на базе математической модели разработана программа для ЭВМ, которую назвали «Повышение эффективности ведения внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в стационарной практике».

### 3.6 Оценка эффективности разработанной системы поддержки принятия врачебных решений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Основные клиническо-демографические и анамнестические характеристики пациентов из экспериментальной и контрольной групп представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа

Показатель	Экспериментальная группа ВП+СД2 (n=28)	Контрольная группа ВП+СД2 (n=54)	p
Возраст, годы M±SD	64,0±8,3 [58,3; 69,0]	65,1±8,6 [59,0; 69,0]	0,58
Возрастные группы, лет n (%)	45-59	7 (25,0)	15 (27,8)
	60-74	18 (64,3)	31 (57,4)
	75-90	3 (10,7)	8 (14,8)
Возраст ≥ 60 лет, n (%)	21 (75,0)	39 (72,2)	0,79
Доля женщин, n (%)	9 (32,1)	31 (57,4)	0,03
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	29,8±2,5 [28,5; 31,8]	30,1±3,4 [27,5; 33,2]	0,72
Курение, n (%)	11 (39,3)	23 (42,6)	0,77
Образование высшее, n (%)	2 (7,1)	16 (29,6)	0,02
Тяжелая ВП, n (%)	7 (25,0)	18 (33,3)	0,44
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	17 (60,7%)	38 (70,4)	0,38
ГБ, n (%)	15 (53,6)	31 (57,4)	0,74
ИБС, n (%)	9 (32,1)	23 (42,6)	0,36
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (10,7)	8 (14,8)	0,61

СН, n (%)	6 (21,4)	15 (27,8)	0,53
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,6)	13 (24,1)	0,02
ХОБЛ, n (%)	6 (21,4)	12 (22,2)	0,93
БА, n (%)	1 (3,6)	5 (9,3)	0,35
ХБП, n (%)	3 (10,7)	16 (29,6)	0,046
Стаж СД 2 типа, годы M±SD	7,6±6,0 [2,3; 11,8]	9,2±6,6 [3,8; 14]	0,30
Хронические осложнения СД 2 типа, n (%)	21 (75,0)	36 (66,7)	0,44
HbA1c, M±SD	9,9±1,6 [8,9; 10,7]	9,5±1,4 [8,6; 10,1]	0,31

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ВП – внебольничная пневмония; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит легких; БА – бронхиальная астма; ХБП – хроническая болезнь почек

Представленные в Таблице 29 сравнительные данные между экспериментальной и контрольной группами пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, свидетельствуют об их сопоставимости, что позволяет их использовать для сравнения эффективности разработанной СППРВ в отделении.

Результаты оценки эффективности эмпирической АБТ через 72 часа после госпитализации позволили установить, что в экспериментальной группе лиц значимо выше количество пациентов с положительной динамикой, составившей 71,4%, против 46,3% ( $\chi^2$  Пирсона=4,703;  $p=0,03$ ; Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ пациентов с ВП в экспериментальной и контрольной группах

Показатель	Контрольная группа ВП+СД2 (n=54)	Экспериментальная группа ВП+СД2 (n=28)
Улучшение, n (%)	25 (46,3)	20 (71,4)
Без динамики или ухудшение, n (%)	29 (53,7)	8 (28,6)



Пациенты в сравниваемых группах с высокой эффективностью стартовой эмпирической АБТ не различались по степени тяжести ВП. В экспериментальной группе доля лиц с нетяжелой ВП составила 80% (16/20), в группе сопоставления их доля составила 68% (17/25) ( $\chi^2$ Пирсона=0,818;  $p=0,37$ ).

Среди экспериментальной группы пациентов с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, у которых стартовая эмпирическая АБТ была эффективной, достижение критериев клинической стабильности наступило через  $4,9 \pm 1,4$  дня, что значительно ниже, по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, из группы контроля, составившей  $5,6 \pm 1,1$  дней ( $U_{\text{Манна-Уитни}}=81,5$ ;  $p=0,04$ ).

Среди сравниваемых групп с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, различия в длительности до достижения критериев стабильности отсутствовали, составляя  $7,5 \pm 1,3$  дня vs  $7,7 \pm 1,0$  дня, соответственно, в экспериментальной и контрольной группах ( $U_{\text{Манна-Уитни}}=12,5$ ;  $p=0,54$ , Рисунок 21).

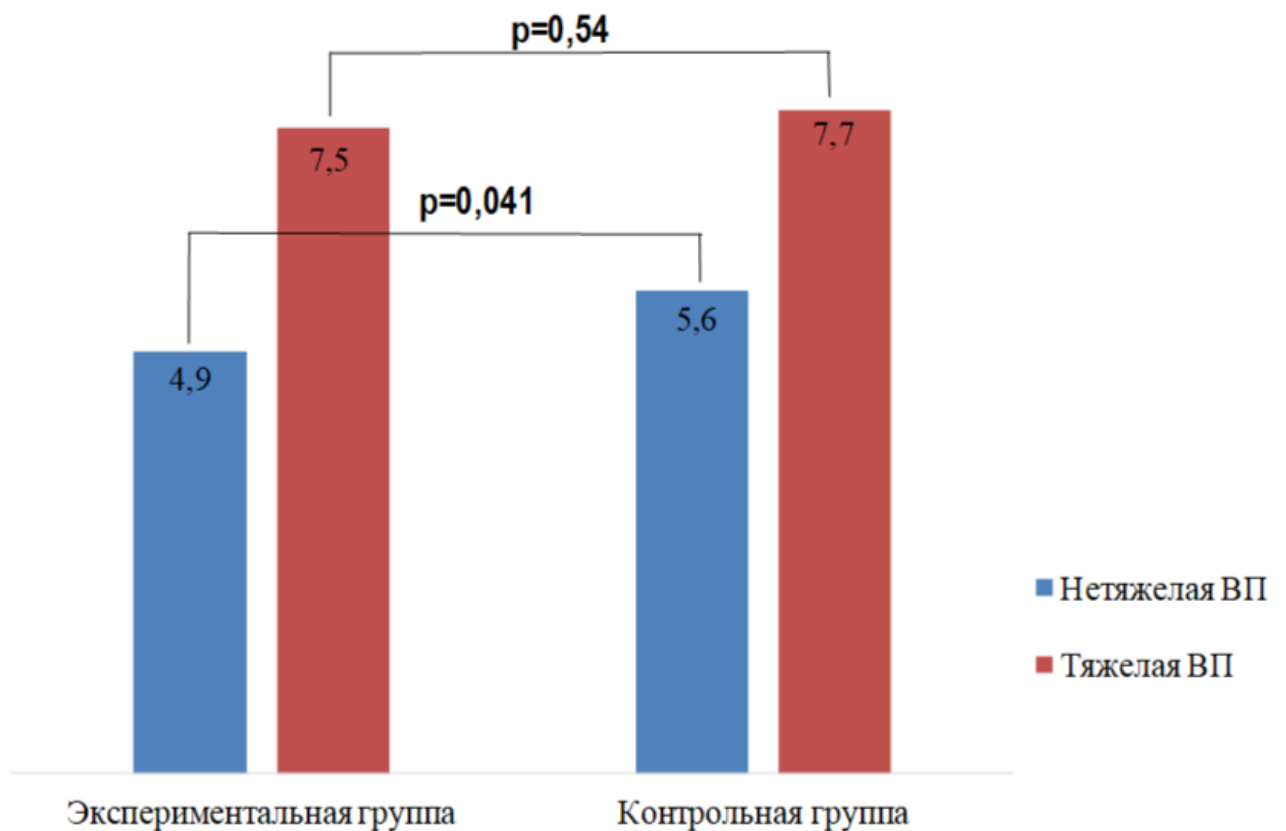


Рисунок 21 – Средняя длительность АБТ ВП до достижения критериев клинической стабильности у пациентов с успешной стартовой эмпирической АБТ

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование разработанной СППВР «Повышение эффективности ведения внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в стационарной практике» сокращает длительность лечения до достижения критериев клинической стабильности у пациентов с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, однако не эффективна в отношении пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, в связи с чем, для дальнейшего анализа пациенты с тяжелой ВП в сравниваемых группах были исключены.

Для пяти пациентов с нетяжелой ВП из экспериментальной группы потребовалась коррекция АБТ с учетом полученных результатов этиологической структуры возбудителей ВП и устойчивости к АБП, среди пациентов, у которых стартовая эмпирическая терапия была эффективной, продолжили АБТ.

В дальнейшем в сравниваемых группах проводилось сопоставление длительности лечения до достижения критериев достаточности отдельно среди пациентов с эффективной эмпирической АБТ и пациентов, которым потребовалась смена АБП.

Результаты анализа позволили установить, что среди пациентов с нетяжелой ВП с эффективной стартовой этиотропной АБТ из экспериментальной группы длительность лечения до достижения критериев достаточности составил  $9,4 \pm 2,1$  дня, что значительно ниже длительности в группе контроля, составившего  $10,2 \pm 2,6$  дня ( $U_{\text{Манна-Уитни}}=78,5$ ;  $p=0,037$ ).

Сравнение длительности лечения в сравниваемых группах пациентов с нетяжелой ВП, стартовая эмпирическая терапия которых оказалась неэффективной, показало, что в экспериментальной группе пациентов длительность лечения значительно ниже, по сравнению с пациентами из группы контроля, составив  $12,0 \pm 1,2$  дней vs  $13,6 \pm 1,2$  дней, соответственно ( $U_{\text{Манна-Уитни}}=13,5$ ;  $p=0,03$ , Рисунок 22).

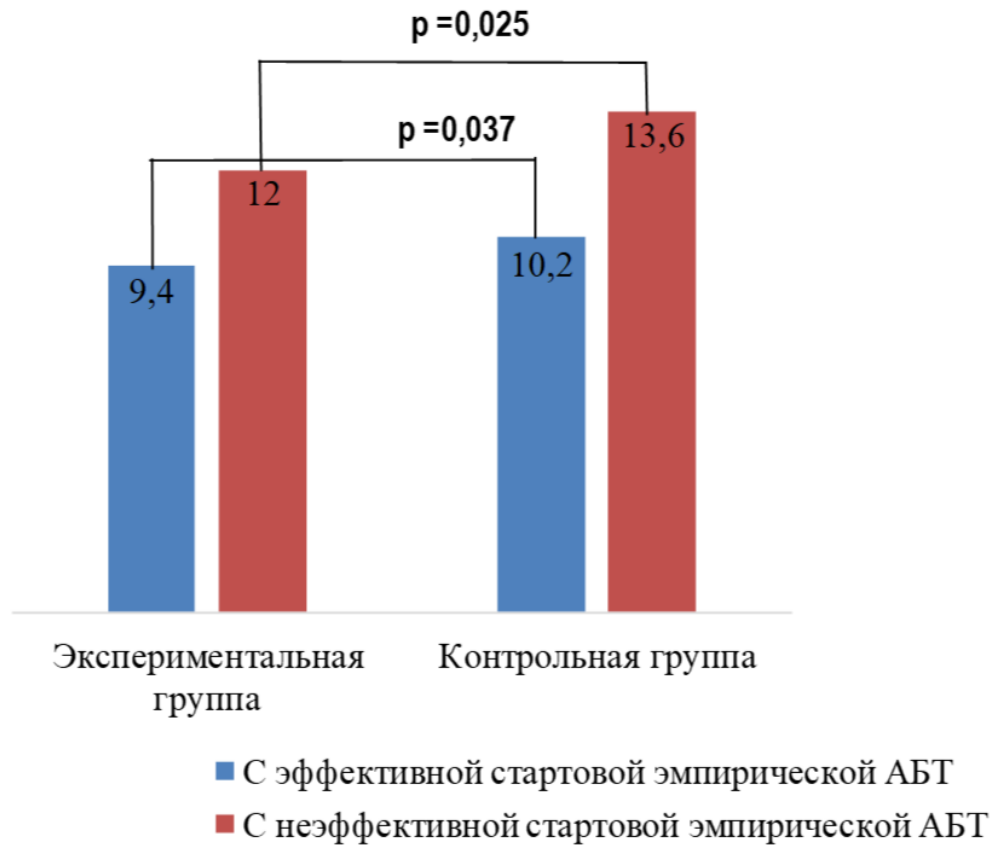


Рисунок 22 – Средняя длительность АБТ нетяжелой ВП до достижения критериев достаточности среди пациентов с эффективной и неэффективной эмпирической АБТ

В отличие от группы пациентов с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, из группы контроля, в экспериментальной группе пациентов наблюдалось значительно меньше острых осложнений в процессе лечения ВП, как диабетических, так и недиабетических ( $\chi^2$ Пирсона=4,835;  $p=0,03$ ). Так, в исследуемой группе острые осложнения возникли среди 2-х пациентов (9,5%) из 21 с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, при этом у одного пациента развились как недиабетическое осложнение (ОДН), так и диабетическое – лактацидоз, которое явилось следствием гипоксии в результате ОДН, у второго пациента развилось гипогликемическое состояние, вследствие передозировки инсулина. В контрольной группе острые осложнения в процессе лечения нетяжелой ВП развились среди 13 пациентов (36,1%) из 36, более подробно виды осложнений представлены в параграфе 3.3.4.

Таким образом, представленные результаты сравнительного анализа экспериментальной и контрольной групп пациентов доказывают, что использование в клинической практике СППВР «Повышение эффективности ведения внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в стационарной практике» является эффективной и рекомендовано для внедрения в работу пульмонологических и терапевтических стационаров.

#### 4 Обсуждение полученных результатов

ВП относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний у взрослых. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется в широком диапазоне, достигая в старших возрастных группах 44% [239]. Пневмонии вместе с гриппом занимают 3-4 место среди всех причин смерти в развитых странах и первое – среди инфекционных болезней [242]. Пневмонии у лиц с СД отличаются более высоким риском осложнений, склонны к затяжному течению, сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена [232]. СД увеличивает вероятность развития ВП и ассоциируются с более высокой летальностью [111, 123, 158].

Данное исследование является продолжением работ по изучению тактики лечения госпитализированных пациентов с ВП в России, ее соответствия клиническим рекомендациям [68]. Поэтому в настоящем исследовании поставлена цель обосновать и разработать основные направления оптимизации терапии пациентов с ВП в условиях стационара с учетом комплексного анализа влияния СД 2 типа на течение и исход заболевания. Для достижения поставленной цели был сформулирован ряд задач, таких как изучение демографических, клинических, инструментальных и лабораторных особенностей ВП у пациентов с СД 2 типа, изучение эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа и выявление факторов, ассоциированных с ее снижением, особенностей структуры бактериальных возбудителей ВП среди пациентов с СД 2 типа, эффективности этиотропной терапии ВП у пациентов с СД 2 типа с учетом разработанной схемы АБТ, частоты острых диабетических и недиабетических осложнений в процессе терапии ВП и установление факторов, ассоциированных с высоким риском их развития, установление ранних прогностических маркеров, ассоциированных с двенадцатимесечной выживаемостью.

Проведенная экспертная оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в стационарных условиях,

позволила оценить современную ситуацию, свидетельствующую о существующих трудностях ведения таких пациентов.

Среди позитивных моментов необходимо отметить высокую приверженность к своевременному выполнению всем пациентам рентгенологического исследования ОГК, пульсоксиметрии, общего анализа крови, а также раннее начало АБТ. Однако, обращает на себя внимание низкая частота использования в рутинной практике инструментов объективной оценки тяжести ВП и прогноза, микробиологических исследований, контроля гликемии и недостаточная приверженность рекомендациям по стартовым режимам АБТ. Отсутствие рекомендаций по эффективным мерам вторичной профилактики ВП также требует отдельного внимания и, вероятно, дополнительных образовательных программ для врачей с разъяснением показаний и уточнением групп риска для вакцинопрофилактики.

Результаты ретроспективного анализа историй болезни стационарных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, показали невысокий уровень качества оказания медицинской помощи, обусловленный прежде всего недостаточным следованием утвержденным федеральным стандартам и клиническим рекомендациям. Аналогичные российские исследования, по изучению качества оказываемой медицинской помощи пациентам с ВП в стационарных условиях подтверждают полученные нами данные [4, 24, 63].

В своем большинстве, выявленные недостатки возможно исправить без каких-либо дополнительных затрат, повысив требования к качеству медицинской помощи, оказываемым пациентам с ВП, в соответствии с клиническими рекомендациями. Еще вариантом повышения знаний медицинских работников в данной области является создание и (или) усовершенствование работы региональной ассоциации врачей-пульмонологов с привлечением научных работников из медицинского института, организация и проведение курсов тематического усовершенствования, активное привлечение к конференциям, «круглым столам» врачей-пульмонологов и терапевтов, оказывающих

медицинскую помощь пациентам с ВП, особенно в отдаленных районах Чеченской Республики [12, 16, 63, 63].

С нашей точки зрения лучшим решением оптимизации терапии ВП у пациентов с СД 2 типа для врачей в отдаленных регионах является использование системы поддержки принятия врачебных решений, которая была создана и проверена в ходе данного диссертационного исследования.

Для чего во второй части исследования приняли участие 120 пациентов с ВП, лечившихся в стационарных условиях. Пациенты были разделены на две группы, в группу наблюдения вошли пациенты с ВП, которые страдали СД 2 типа (n=54), во вторую группу – группу контроля вошли пациенты с ВП, без СД 2 типа (n=66). Исследование носило проспективный одноцентровой наблюдательный характер.

На начальном этапе проводилось сравнение клинических, лабораторно-инструментальных данных между анализируемыми группами пациентов, в результате которого были установлены определенные особенности, характерные для пациентов с СД 2 типа.

В настоящем исследовании установлено, что пациенты с ВП, ассоциированной СД 2 типа, были значимо старше, по сравнению с группой сравнения. Полученные данные объясняются тем, что заболеваемость СД 2 типа значительно возрастает в среднем и особенно в пожилом возрасте [22, 80], в связи с чем выборка отличается более старшим возрастом, вместе с тем установлено, что по гендерному составу и уровню образования группы сопоставимы.

Среди пациентов с СД 2 типа ВП протекает более тяжело, о чем свидетельствует количество пациентов с тяжелой ВП (33,3% vs 15,2%, соответственно, в группе пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа). Результаты проведенных исследований действительно доказывают, что у пациентов с СД, ВП протекает более тяжело [8, 171], такие пациенты более восприимчивы к инфекционным агентам в связи со снижением иммунитета, обусловленного хроническим воспалением и окислительным стрессом [121, 176, 235].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, по сравнению с пациентами без СД 2 типа, повышена вероятность выявления сопутствующей патологии в общем (ОШ 3,03, 95% ДИ от 1,42 до 6,48), а также с ССЗ, к которым относятся ГБ (ОШ 2,89, 95% ДИ от 1,37 до 6,10), с ИБС (ОШ 2,76, 95% ДИ от 1,24 до 6,13), с ИМ в анамнезе (ОШ 5,57, 95% ДИ от 1,13 до 27,40), СН (ОШ 8,08; 95% ДИ от 2,20 до 29,70), ОНМК в анамнезе (ОШ 6,66, 95% ДИ от 1,79 до 24,80), ХБП (ОШ 6,53, 95% ДИ от 2,03 до 20,90).

В российских исследованиях также установлена высокая частота сопутствующей патологии среди пациентов с СД, таких как АГ (75-80%), ХСН (12-22%), ЦВБ (34,8%) [18, 74].

Результаты зарубежного исследования, сравнивающего пациентов с ВП, с СД (n=516) и без СД (n=1891) также выявили большую частоту хронических легочных заболеваний (32,6% vs 26,9%; p=0,01), хронических ССЗ (31,2% vs 21,4%; p < 0,001); хронических болезней почек (12,8% vs 7,7%; p < 0,001), ЦВБ (16,5% vs 9,6%; p < 0,001) и некоторых других заболеваний у пациентов с СД, по сравнению с лицами без СД [128].

Полученные ассоциации СД 2 типа с кардиоваскулярной патологией могут объясняться не только развитием хронических макрососудистых осложнений при длительном течении СД, но и развитием возраст-ассоциированных заболеваний с их одновременным развитием [18].

Результаты анализа анамнестических данных о пациентах позволяют врачу-клиницисту скорректировать терапию ВП. Наиболее важными данными с точки зрения корректной и эффективной АБТ инфекционных заболеваний, являются сроки начала заболевания, системная АБТ и факт госпитализации в предшествующие 3 месяца, а также информация о вакцинации. В нашем исследовании лишь незначительная часть пациентов из сравниваемых групп (9,3% vs 9,1%, соответственно) принимали системные АБП и были госпитализированы в предшествующие 3 месяца до настоящей госпитализации (5,6% vs 3,0%, соответственно), что, однако, может оказать значительное влияние



на эффективность АБТ, и в конечном итоге на исход заболевания, в связи с постоянно увеличивающейся резистентностью различных штаммов микроорганизмов, в особенности внутрибольничных.

Действительно, по данным опубликованных исследований показано, что основной причиной развития антибиотикорезистентности является ненадлежащее использование антимикробных средств [47].

Пневмококковая инфекция, является наиболее распространенной причиной, вызывающей развитие ВП. Согласно литературным данным [71, 89], эффективной превентивной мерой, особенно для пожилых и лиц со значимыми сопутствующими заболеваниями, в том числе и СД, является проведение вакцинации против данного возбудителя. Однако, ни один из пациентов с ВП и СД, участвующих в проведенном исследовании не вакцинированы от пневмококка (100%).

Как показывает наше исследование, профилактика повторных эпизодов ВП у пациентов с СД 2 типа не рассматривается врачами как важный аспект лечения госпитализированных больных. Это согласуется и с ранее проведенным исследованием, где в 20 из 29 стационаров РФ рекомендации врачей по проведению вакцинации пневмококковой и гриппозной вакцинами пациентам из группы риска отсутствовали [68].

В ходе настоящего исследования получена усредненная характеристика пациентов с СД, наиболее подверженных развитию ВП. Так, стаж СД в среднем составил 9 лет, при этом среди пациентов со стажем СД более 11 лет вероятность развития тяжелой ВП выше, по сравнению с пациентами со стажем СД менее 8 лет и учитывая, что почти половина пациентов с ВП были со стажем СД 10 лет и более (40,7%), то вероятность поступления в стационар пациентов с тяжелой ВП довольно высокая.

Подтверждением наших данных является исследование [163], в котором показано, что при длительности диабета  $\geq 10$  лет повышала риск госпитализации по поводу пневмонии (ОР 1,37, 95% ДИ от 1,28 до 1,47).

Высокие показатели гликированного гемоглобина, исследованного при поступлении в стационар у подавляющего большинства пациентов с СД (94,4% пациентов  $HbA1c \geq 7\%$ ), свидетельствуют о неконтролируемом диабете несмотря на то, что практически 2/3 пациентов указали на постоянный прием сахароснижающих препаратов (ППСП – 35,2%; препараты инсулина – 27,8%; ПССП+инсулинотерапия – 5,6%).

По данным опубликованных исследований, самоконтроль гликемии является одним из важнейших составляющих в терапии СД и предотвращении развития и прогрессирования осложнений [22]. Проведенное исследование продемонстрировало, что в процессе терапии СД, постоянный контроль гликемии поводился лишь у 22,2% пациентов, вместе с тем, эти данные, как и данные о терапии, представлены самими пациентами, с высокой вероятностью завышения информации для того, чтобы у врача сложилось лучшее впечатление о пациенте, о чем косвенно свидетельствует высокий уровень гликированного гемоглобина (55,6% пациентов  $HbA1c \geq 9\%$ , 24,1% пациентов  $HbA1c \geq 11\%$ ). Это может объяснить частое развитие осложнений у данной группы пациентов (по нашим данным – у 29,6%), поскольку по данным литературы хроническая гипергликемия способствует развитию осложнений СД [14, 19, 36, 156, 181].

В результате анализа медицинской документации установлено, что большей части пациентов в ближайшие 3 месяца исследование гликированного гемоглобина не проводилось или пациенты, не знают его результата, что отражает отношение пациента к своему здоровью, а также низкий уровень доступности медицинской помощи по месту проживания.

Полученные в исследовании данные о низкой приверженности к лечению СД подтверждаются научными публикациями [73], в которых показано, что пропускали прием п/диабетических препаратов 46% пациентов, самоконтроль гликемии поводили 25,5% пациентов, основными причинами такой низкой приверженности респонденты считают забывчивость, неудобный режим и боязнь побочных эффектов.

Анализ клинических данных пациентов с ВП при их поступлении в стационар, позволило выявить ряд существенных различий между пациентами, страдающими СД 2 типа и без СД 2 типа. Так, у пациентов с СД 2 типа значительно реже встречались острое начало заболевания (ОШ 0,43, 95% ДИ от 0,19 до 0,94), кашель (ОШ 0,31, 95% ДИ от 0,12 до 0,83), лихорадка (ОШ 0,44, 95% ДИ от 0,20 до 0,93), а если лихорадка присутствовала, то менее характерна фебрильная температура (ОШ 0,30, 95% ДИ от 0,11 до 0,80). Стертая клиническая картина ВП у лиц с СД 2 типа, при ожидании типичных клинических данных, может существенно осложнить верификацию диагноза и сопровождаться возникновением врачебных ошибок [128, 238].

Вместе с тем, не получены значимые межгрупповые различия по таким клиническим признакам как наличие одышки (ОШ 0,79, 95% ДИ от 0,37 до 1,69), болей в грудной клетке (ОШ 0,72, 95% ДИ от 0,29 до 2,08), кашля с влажной мокротой (ОШ 2,03, 95% ДИ от 0,89 до 4,63) и слабости (ОШ 2,23, 95% ДИ от 0,97 до 5,13).

Результаты клинико-лабораторного обследования и анализа течения ВП у пациентов с СД 2 типа совпадают с данными научной литературы. Так, у пациентов с СД, по сравнению с пациентами без СД, наблюдалось острое начало, кашель, гнойная мокрота и боль в грудной клетке [128].

Проведение рентгенологического исследования является стандартным в верификации пневмонии. Полученные в настоящем исследовании рентгенологические данные имеют различия в сравниваемых группах. Так, для пациентов с СД 2 типа в анамнезе, в большей степени характерны патологические изменения одновременно в обоих легких, по сравнению с пациентами без СД (46,3% vs 24,2%, соответственно).

Наиболее важным показателем общего анализа крови, характеризующим системный воспалительный ответ организма, является уровень лейкоцитов, незрелых нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В нашем исследовании лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг влево наблюдается у пациентов с ВП обеих групп, однако, среди лиц с СД менее выраженные (ОШ 0,89, 95% ДИ

от 0,82 до 0,96; ОШ 0,78, 95% ДИ от 0,69 до 0,88, соответственно, для лейкоцитоза и нейтрофилии). Лимфоциты находились в границах референсных значений, но вместе с тем, у лиц с СД значимо ниже (ОШ 0,77, 95% ДИ от 0,63 до 0,95). Представленные данные, согласно литературным данным, могут свидетельствовать о нарушении иммунного ответа на воспаление среди лиц, страдающих СД 2 типа [57, 89].

Полученные нами данные показывают, что для группы пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, характерна гипергликемия, в отличие от группы сравнения (ОШ 3,47, 95% ДИ от 2,21 до 5,46). Вместе с тем, в группе лиц без СД у части пациентов также установлена гипергликемия (9,1%), которая развивалась преимущественно среди пациентов с тяжелой ВП, и может свидетельствовать о развитии среди них стрессовой гипергликемии. Что согласуется с исследованием Н. А. Иноятова (2020), которое продемонстрировало высокую частоту развития стрессовой гипергликемии у пациентов в критических состояниях, частота которой достигает 45%, при этом в случае нарастания гипергликемии выше 10 ммоль/л, частота неблагоприятных исходов возрастала до 58% [31]. Вместе с тем, введение в таких случаях инсулина часто приводит к гипогликемическому состоянию. Также известно, что гипергликемия способствует развитию и ухудшает течение инфекционных процессов [89, 91]. Так, по результатам нашего исследования установлена большая частота острых недиабетических осложнений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа (29,6% vs 9,1%, соответственно), а также большая длительность госпитализации, по сравнению с пациентами без СД ( $13,6 \pm 1,2$  дней vs  $11,4 \pm 1,2$  дней, соответственно).

У пациентов с СД 2 типа также наблюдались сниженные по сравнению с контрольной группой показатели общего белка (ОШ 0,95, 95% ДИ от 0,91 до 0,99) и альбуминов (ОШ 0,93, 95% ДИ от 0,89 до 0,98). В исследовании Гильмиярова Ф. Н. и соавт. (2018) продемонстрировано также влияние хронической гипергликемии на концентрацию в крови общего белка, альбумина и креатинина [18]. Вероятно, снижение белка обусловлено у пациентов с СД, в том числе при

развитии нефропатии. Это подтверждается тем, что понижение уровня альбумина, повышение креатинина и снижение СКФ ассоциировались с наличием СД.

Хроническая гипергликемия при СД 2 типа является причиной развития различных осложнений, в том числе и почечных, что сопровождается изменениями показателей азотистого обмена, отражающих функциональное состояние почек. По результатам настоящего исследования установлено, что уровень мочевины и креатинина в группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, значимо выше, по сравнению с пациентами без СД в анамнезе (ОШ 1,21, 95% ДИ от 1,10 до 1,34 и ОШ 1,07, 95% ДИ от 1,04 до 1,1, соответственно). Подтверждением развития ХПН у пациентов с СД является сниженный уровень СКФ (ОШ 0,94, 95% ДИ от 0,91 до 0,96), по сравнению пациентами, у которых отсутствует СД.

В ходе настоящего исследования показано, что уровень СРБ в сравниваемых группах значительно превышает нормативные значения, что согласуется с литературными источниками [3, 24], в которых показано, что СРБ является наиболее изученным биомаркером воспаления, и который возможно определить количественным методом в любых лабораториях районного уровня, что делает его наиболее востребованным показателем в оценке эффективности терапии. Вместе с тем, для пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, характерен более низкий уровень СРБ, по сравнению с пациентами без СД (ОШ 0,992; 95% ДИ от 0,985 до 0,999).

На следующем этапе проводился анализ и сравнение тактики и эффективности проведения АБТ у пациентов с ВП между анализируемыми группами пациентов, в результате которого выявлены особенности, характерные для пациентов с СД 2 типа.

Одним из важных показателей качества ведения пациентов с ВП является ранняя и адекватная АБТ, которая улучшает прогноз [85]. Вместе с тем, данные оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП, назначенной в соответствии клиническими рекомендациями по лечению ВП АБП, в группах сравнения показали различные результаты. В группе пациентов с ВП,

ассоциированной СД 2 типа, эффективность АБТ составила 46,3%, в группе сопоставления – 74,2%. Сопоставимые данные об эффективности 74,2% стартовой АБТ ВП среди пациентов без СД, представлены в работе [2], составившей 70-77,2% в зависимости от монотерапии или комбинации АБП.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ВП наличие в анамнезе СД 2 типа снижает эффективность стартовой эмпирической АБТ в 3,3 раза (ОШ 3,34, 95% ДИ от 1,55 до 7,21), так же как уровень гликемии, определяемый при поступлении пациента с ВП в стационар, выше 7 ммоль/л, независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа в анамнезе (ОШ 2,34, 95% ДИ от 1,1 до 4,95).

Представленные данные настоящего исследования по анализу эффективности стартовой эмпирической АБТ в сравниваемых группах обусловлены различиями в спектре возбудителей ВП у лиц с СД и без СД, и, соответственно, разной чувствительностью микрофлоры к АБП. Эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, составила 46,3%, в отличие от пациентов с ВП без СД, эффективность у которых составила 74,2%. Для пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в отличие от пациентов без СД, более характерна грамотрицательная микрофлора и микст инфекция.

Более низкая частота эффективности стартовой АБТ ВП среди лиц с СД обусловлены тем, что схемы, рекомендованные для лечения ВП, указанные в клинических рекомендациях, по-видимому, не учитывали такую особенность СД, как хроническая гипергликемия, оказывающая влияние на микробный фон.

Так, по данным литературы, эмпирическая АБТ на первом этапе обращения пациента к врачу является основным подходом к терапии, что обусловлено тем, что микробиологические результаты еще отсутствуют в начале лечения, либо вообще не могут быть проведены [216].

Однако, у коморбидных пациентов и пациентов с высоким риском развития полирезистентной флоры, определяющее значение назначенной эмпирической стартовой АБТ ВП ассоциировано с этиологическим фактором развития

пневмонии. Возрастающий уровень антибиотикорезистентности респираторных патогенов, в первую очередь *Streptococcus pneumoniae*, подчеркивает необходимость ранней этиологической диагностики ВП и определения чувствительности выделенных возбудителей к АБП. Не менее важен и тот факт, что микробиологическая диагностика дает представление о меняющейся структуре возбудителей ВП, позволяет следить за динамикой их антибиотикорезистентности и, таким образом, грамотно планировать эмпирическую АБТ [66]. Необходимость микробиологической диагностики отражается в национальных клинических рекомендациях, согласно которым микробиологические исследования целесообразно выполнять всем госпитализированным пациентам с ВП [57]. Это, однако, сопряжено с определенными трудностями в отдаленных районах и небольших больницах.

Количество пациентов, подвергшихся культуральному исследованию мокроты в наблюдаемой группе и группе сравнения не различались, составляя 81,5% и 78,8%, соответственно, частота установления этиологической структуры возбудителя ВП в мокроте пациентов из сравниваемых групп также не выявила различия, составляя 61,4% и 59,6%, соответственно. Как видно из представленных данных, в половине случаев этиологию ВП установить не удалось, что затрудняло смену АБП при отсутствии положительной динамики заболевания на назначенную при поступлении в стационар эмпирическую терапию.

Отсутствие 100%-го охвата микробиологическим исследованием обусловлено некоторыми затруднениями в получении мокроты из очага воспаления до АБТ, так как в ранние сроки заболевания часто мокрота не выделяется. Низкая частота эффективности самого культурального исследования согласуется с другими исследованиями и, вероятно, является отражением как неправильного сбора мокроты пациентом, так и ограниченной доступности качественных и своевременных микробиологических исследований [211].

Экспресс-тесты на легионеллезную и пневмококковую антигенурию в настоящем исследовании не применялись, причиной этого явились их отсутствие в стационаре, несмотря на их очевидные преимущества – быстрота получения

результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности. В исследовании Harris и соавт. 46% опрошенных врачей-инфекционистов как причину неиспользования тестов указали их недоступность в лечебном учреждении, 33% – невозможность своевременного получения результата в связи с отправкой образцов во внешнюю лабораторию; 32% отметили отсутствие влияния экспресс-тестов на принятие клинических решений, 9% – их высокую стоимость [147].

Согласно литературным данным, наиболее частыми возбудителями ВП в Российской Федерации являются штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [29, 41, 89]. У пациентов с сахарным диабетом такими возбудителями являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, энтеробактерии [57]

По результатам настоящего исследования получены данные о том, что наиболее распространенной бактериальной микрофлорой в виде моноинфекции и ко-инфекции как для пациентов с СД 2 типа, так и без СД, является штамм *Streptococcus pneumoniae* (33,3% vs 48,4% пациентов, соответственно, в каждой группе), что согласуется с литературными данными [50, 85], при этом наиболее часто встречаемыми ассоциациями были *Streptococcus pneumoniae* с другими возбудителями ВП (60%).

По остальным установленным «типичным» штаммам микроорганизмов получены некоторые межгрупповые различия. Так, у пациентов с СД выявлены *Staphylococcus aureus* в 7,4% случаях, среди пациентов без СД – в 41,9% случаях, штаммы *Haemophilus influenzae* определены в 25,9% и 12,9% случаев, соответственно. Штаммы бактерий *Klebsiella pneumoniae* (25,9% vs 9,7%, соответственно, в группе с СД и без СД) и *Pseudomonas aeruginosa* (14,8% vs 6,5%) больше выявлены среди пациентов с СД 2 типа. Ассоциации штаммов с *Streptococcus pyogenes* встречались лишь у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа.



Выявлены следующие ассоциации микроорганизмов среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, *Streptococcus pneumoniae*+*Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*+*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*+*Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*+*Haemophilus influenzae*.

При ассоциации возбудителей ВП, среди пациентов с СД 2 типа преобладали грамотрицательные бактерии, как и при моноинфекции, в отличие от группы сравнения (64,3% vs 27,3%, соответственно;  $\chi^2$ Пирсона=6,601; p=0,01).

По результатам суммирования основных бактериальных возбудителей ВП имеющих одновременно в группах ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа, установлено, что для наблюдаемой группы более характерно наличие *Klebsiella pneumoniae* (70% vs 30%), *Pseudomonas aeruginosa* (66,7% vs 33,3%), *Haemophilus influenzae* (66,7% vs 33,3%) для группы сравнения – *Streptococcus pneumoniae* (62,5% vs 37,5%), *Staphylococcus aureus* (81,2% vs 18,8%). Ассоциации микроорганизмов, одним из которых являются *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, выявлены лишь среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, тогда как ассоциации с *Streptococcus pyogenes* в группе пациентов с ВП без СД, остальные возбудители встречаются в обеих группах.

Среди группы лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа, как при моноинфекции (68,4% vs 31,6%, соответственно), так и в ассоциации бактериальной инфекции (64,3% vs 27,3%, соответственно) преобладали грамотрицательные бактерии, в отличие от группы сравнения, в которой подавляющее большинство штаммов представлено грамположительной микрофлорой, что согласуется с литературным данным [128], демонстрирующими рост значимости грамотрицательных возбудителей при ВП у лиц с СД.

Объяснить это можно тем, что повышенный уровень глюкозы в поверхностной жидкости дыхательных путей при гипергликемии стимулирует пролиферацию бактерий, использующих глюкозу в качестве источника энергии, в первую очередь условно-патогенной флоры дыхательной системы и флоры ротоглотки, что играет важную роль в развитии и обострений заболеваний респираторной системы в том числе за счет механизма микроаспирации [98, 136].

Опубликованы данные свидетельствующие о том, что стрессовая гипергликемия у лиц без СД, также приводит к повышению концентрации глюкозы в секрете дыхательных путей, что в свою очередь увеличивает вероятность наличия и активации патогенных бактерий, по сравнению с пациентами без повышения концентрации глюкозы в секрете дыхательных путей (ОР 2,40, 95% ДИ от 1,50 до 3,80), в том числе и MRSA (ОР 2,10, 95% ДИ от 1,20 до 3,80) [208]. У пациентов с муковисцидозом и СД также установлен повышенный риск инфицирования резистентным к АБП *Pseudomonas aeruginosa*, обусловленной повышением концентрации глюкозы в бронхиальном секрете [137].

Вместе с тем, исследования показали, что лечение метформином повышало трансэпителиальную резистентность клеток легочной ткани и снижало сахарозависимый рост *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [136, 206],

С целью сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, уменьшения риска осложнений и затрат при лечении госпитализированных больных ВП рекомендуется использовать ступенчатую АБТ [1, 57]. Невзирая на доказанную разностороннюю пользу данный подход по-прежнему редко применяется в РФ [4, 24, 63]. Вместе с тем, ступенчатая терапия не снижает эффективности АБТ и безопасна даже в случае тяжелого течения инфекции, в том числе при наличии бактериемии [60]. Осуществлять переход с парентеральной формы АБ на пероральную возможно по достижению клинической стабилизации пациента, которая, в среднем, достигается спустя 3 дня с момента госпитализации.

По результатам нашего исследования отмечается, что среди пациентов с эффективной стартовой эмпирической АБТ, достижение критериев клинической стабильности для перевода на пероральный прием АБП у пациентов с нетяжелой ВП при наличии СД 2 типа наступало значительно позже, в сравнении с пациентами без СД ( $5,6 \pm 1,1$  vs  $4,8 \pm 1,3$  дней, соответственно), у пациентов с тяжелой ВП межгрупповые различия отсутствовали ( $7,7 \pm 1,0$  дней vs  $6,5 \pm 1,3$  дней, соответственно).

Длительность АБТ с учетом соблюдения принципов ступенчатой терапии и достижения критериев достаточности среди пациентов с СД 2 типа, также была выше – при нетяжелой ВП составляя  $10,2 \pm 2,6$  дней, при тяжелой –  $15,8 \pm 1,0$  дней, в отличие от лиц без СД, при нетяжелой ВП –  $8,3 \pm 1,5$  дней, при тяжелой –  $13,3 \pm 0,8$  дней.

Результаты исследования Martins M. и соавт. (2016) также, как и нашего, показывают большую длительность стационарного лечения ВП при наличии в анамнезе СД ( $12,0 \pm 10,5$  vs  $11,2 \pm 10,1$  дней, соответственно, у пациентов с СД и без СД;  $p < 0,0001$ ) [192].

По данным проведенного исследования у большей части пациентов с СД 2 типа (53,7%) и четверти пациентов без СД в анамнезе (25,8%), стартовая эмпирическая АБТ не была эффективной. В отличие от данных клинических рекомендаций, в которых указано, что ВП у пациентов с СД чаще всего вызывается *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* (реже другими представителями *Enterobacteriales*), в нашем исследовании у пациентов с СД 2 типа, проживающих в Чеченской Республике, чаще определялись грамотрицательные возбудители, такие как *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, или их ассоциация с грамположительными бактериями (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) а также *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, которые в большинстве случаев устойчивы к бета-лактамам антибиотикам, рекомендуемым в качестве эмпирической монотерапии. Эти антибиотики не обладают антисинегнойной активностью, что также снижает эффективность эмпирической терапии.

Оценка критериев клинической стабильности после коррекции терапии с использованием предложенной в настоящем исследовании СППВР «Повышение эффективности ведения внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в стационарной практике», показала положительный результат в 71,4% у пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и сопоставимые результаты у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа, составивший 74,2%.

Важное значение эффективность стартовой АБТ ВП имеет при оценке риска развития осложнений у больных с ВП, как недиабетических, так и диабетических,

количество которых значительно выше среди пациентов с неэффективной стартовой АБТ. По результатам нашего исследования, осложненное течение ВП было зарегистрировано в 29,6% и 9,1% случаях, соответственно, в группах пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа (ОШ 4,21, 95% ДИ от 1,51 до 11,7) и проявлялись в основном ОДН и ССЗ. Острые сердечно-сосудистые события наблюдались лишь у пациентов с СД, такие как острая сердечная недостаточность (ОСН) (2 случая), нарушение ритма (1 случай), ИМ (1 случай). ОДН наблюдались среди 6 пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и 4 случая среди пациентов без СД. Поскольку ОДН является самым частым осложнением и ведущей причиной смерти при ВП, первостепенное значение приобретает ее коррекция.

Что согласуется с данными опубликованных исследований. Так в исследовании Т. В. Александровой и соавт. (2022) установлено, что у пациентов с неэффективной стартовой АБТ, достоверно чаще было диагностировано тяжелое течение ВП и значимо развивались осложнения заболевания [2]. Согласно литературным данным [85], среди пациентов стационара с тяжелой ВП, к наиболее частым осложнениям относились ДН (94% пациентов), церебральная дисфункция (43,7% пациентов) и ИТШ (27,6%).

ВП, как и любое другое инфекционное заболевание, создает угрозу декомпенсации углеводного обмена у пациентов с сопутствующим СД, возникает риск развития таких осложнений, как диабетический кетоацидоз, гиперосмолярные состояния, гипогликемия [128].

Наиболее частыми диабетическими осложнениями в процессе терапии ВП в нашем исследовании стали гипогликемия, явившаяся следствием интенсификации инсулинотерапии, которая в соответствии с рекомендациями, должна быть назначена всем пациентам с СД 2 типа [12] и лактатацидоз, который объясняется развитием тканевой гипоксии причиной которой явилась ДН при ВП. Регулярный мониторинг гликемии у госпитализированных пациентов с ВП позволяет выявлять случаи как гипо-, так и гипергликемии, что может предотвратить возникновение декомпенсации и тяжелых осложнений СД.

При совместном назначении некоторых АБП (в частности, левифлоксацина, кларитромицина) и пероральных гипогликемических средств (например, производных сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременный прием кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, пиоглитазоном, репаглинидом, росиглитазоном) может приводить к ингибированию изоферментов СУР3А кларитромицином и, как следствие, к развитию гипогликемии. Полагают, что при одновременном применении кларитромицина с толбутамидом существует вероятность развития гипогликемии, поэтому при их назначении у лиц с ВП и СД необходим более частый мониторинг гликемии.

Поскольку у большинства пациентов проводилась или смена АБТ или комбинация АБП, то оценить в ходе нашего исследования влияние каждого препарата на уровень гликемии, оценить их совместимость или несовместимость не представлялось возможным.

Однако, в литературных источниках показано, что при совместном приеме некоторых АБ и сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно увеличение концентрации последних с риском развития гипогликемии [61].

Согласно литературным данным [171], у пациентов с ранее существовавшим диабетом общая смертность была значительно выше по сравнению с пациентами без диабета (ОР 2,47, 95% ДИ от 2,05 до 2,98). Результаты нашего анализа показали аналогичные данные. Так, госпитальная летальность составляя 3,7% и 3,0% случаев в группах пациентов с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа, что не превышает среднестатистических данных по РФ [50, 85]. Общая выживаемость, оцененная с момента выписки из стационара до истечения 12 месяцев, была значимо ниже среди лиц с СД 2 типа (81,5% и 93,7%, соответственно).

Таким образом, после анализа всех аспектов процесса медицинской помощи пациентам с ВП, ассоциированной и не ассоциированной СД 2 типа, мы установили маркеры, ассоциированные с неблагоприятными исходами ВП у

пациентов с СД 2 типа. Выявленные маркеры позволили разработать систему поддержки принятия врачебных решений, оказывающей помощь врачам для принятия клинических решений в плане ведения пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа.

Так, неэффективность стартовой эмпирической АБТ ВП среди пациентов с СД 2 типа наиболее сильно ассоциирована с грамотрицательной бактериальной флорой (ОШ 13,80, 95% ДИ от 1,48 до 127,5,  $p=0,02$ ), а также уровнем с HbA1c при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ 7,03, 95% ДИ от 1,38 до 35,80,  $p=0,01$ ), затем по убыванию силы идут наличие хронических осложнений СД (ОШ 5,20, 95% ДИ от 1,50 до 18,0,  $p=0,009$ ), госпитализация позже третьих суток от начала болезни (ОШ 3,94, 95% ДИ от 1,26 до 12,33,  $p=0,02$ ), наличие значимых сопутствующих заболеваний (ОШ 3,77, 95% ДИ от 1,09 до 13,12,  $p=0,03$ ), в том числе и наличие СН (ОШ 5,18, 95% ДИ от 1,26 до 21,30,  $p=0,02$ ). Инсулинотерапия в анамнезе, в отличие от перечисленных ФР, увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП на 79,6% (ОШ 0,20, 95% ДИ от 0,05 до 0,76,  $p=0,02$ ).

Тяжелая ВП среди пациентов с СД 2 типа наиболее сильно ассоциирована с наличием ХОБЛ (ОШ 11,00, 95% ДИ от 2,50 до 49,30,  $p=0,001$ ) и уровнем гликированного гемоглобина при поступлении в стационар  $\geq 11\%$  (ОШ 8,00, 95% ДИ от 2,00 до 32,10,  $p=0,003$ ), затем по мере убывания силы с никотиновой зависимостью (ОШ=6,76, 95% ДИ от 1,90 до 23,90,  $p=0,002$ ), наличием ХБП (ОШ 4,10, 95% ДИ от 1,20 до 14,30,  $p=0,02$ ), стажем СД 2 типа  $\geq 10$  лет (ОШ 3,57, 95% ДИ от 1,09 до 11,70,  $p=0,03$ ), возрастом (ОШ 1,08, 95% ДИ от 1,01 до 1,16,  $p=0,04$ ).

Острые недиабетические осложнения в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа наиболее сильно ассоциированы с тяжестью ВП при госпитализации (ОШ 4,14, 95% ДИ от 1,20 до 14,30,  $p=0,02$ ) и отсутствием эффективности стартовой эмпирической АБТ (ОШ 5,95, 95% ДИ от 1,50 до 24,30,  $p=0,01$ ), наличием ХОБЛ в анамнезе (ОШ 5,13, 95% ДИ от 1,31 до 20,09,  $p=0,02$ ), неизвестной этиологией ВП (ОШ 4,29, 95% ДИ от 1,19 до 15,40,  $p=0,03$ ), уровнем гликированного гемоглобина при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ 4,2, 95% ДИ от 1,20 до

15,50,  $p=0,04$ ), наличием ОНМК в анамнезе (ОШ 4,15, 95% ДИ от 1,11 до 15,50,  $p=0,03$ ), стажем СД 2 типа (ОШ 1,097, 95% ДИ от 1,001 до 1,20,  $p=0,049$ ).

У пациентов с СД 2 типа между острыми недиабетическими осложнениями ВП и острыми диабетическими осложнениями имеется прямая зависимость.

Острые диабетические осложнения наиболее сильно ассоциированы с уровнем гликированного гемоглобина при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ 6,60, 95% ДИ от 1,70 до 25,70,  $p=0,01$ ), что, вероятно, приводит к интенсификации инсулинотерапии, которая в своем большинстве приводит к гипогликемическим осложнениям, наличием хронических диабетических осложнений (ОШ 5,09, 95% ДИ от 1,01 до 25,60,  $p=0,048$ ), тяжелой ВП при поступлении в стационар (ОШ 4,14, 95% ДИ от 1,20 до 14,30,  $p=0,03$ ), неизвестной этиологией ВП (ОШ 5,51, 95% ДИ от 1,52 до 19,90,  $p=0,01$ ), наличием ХБП (ОШ 3,75, 95% ДИ от 1,07 до 13,10,  $p=0,04$ ), наличием острых недиабетических осложнений (ОШ 3,75, 95% ДИ от 1,07 до 13,10,  $p=0,03$ ).

К независимым факторам, ассоциированным со сниженной выживаемостью среди пациентов с ВП и СД 2 типа, относятся тяжелая ВП ( $p=0,03$ ), срок госпитализации после начала заболевания более 3 суток ( $p=0,048$ ), наличие ГБ ( $p=0,03$ ), ОНМК в анамнезе ( $p=0,0001$ ), наличие ХОБЛ ( $p=0,001$ ), неизвестная этиология ВП ( $p=0,04$ ), стаж СД  $\geq 10$  лет ( $p=0,001$ ), уровень HbA1c  $\geq 11\%$  ( $p=0,02$ ), наличие острых недиабетических осложнений ( $p=0,0001$ ), наличие СН ( $p=0,05$ ) и ХБП ( $p=0,06$ ) не достигают статистически значимого влияния на выживаемость, однако, клиническая значимость этих заболеваний не вызывает сомнений.

Действительно, исследования показывают, что наличие коморбидности значительно ухудшает прогноз и увеличивает смертность при ВП до 15-30% [8]. Так, в исследовании [158] показано, что среди пациентов с недиагностированным СД имели более высокий уровень 180-дневной смертности по сравнению с пациентами без СД (12,1% vs 3,8%, соответственно;  $p=0,001$ ). В другом исследовании получены данные о том, что у пациентов с ВП при поступлении в стационар с легкой острой гипергликемией (6-10,99 ммоль/л) риск смерти через

90 дней был значительно выше (ОР 1,56, 95% ДИ от 1,22 до 2,01), при увеличении концентрации глюкозы  $\geq 14$  ммоль/л риск увеличивался до 2,37 (95% ДИ от 1,62 до 3,46), но пациенты были без установленного СД, что еще раз подтверждает факт того, что не сам факт наличия болезни, а гипергликемия является условием, ухудшающим прогноз.

По данным литературы [186], к факторам, ассоциированным с более высокой смертностью в группах с СД и без СД относились пожилой возраст, сопутствующие заболевания, ИВЛ, переливание эритроцитарной массы, повторная госпитализация и выявление *Staphylococcus aureus*.

Выполненное диссертационное исследование позволило впервые оценить практику ведения госпитализированных пациентов с ВП и СД 2 типа с позиции современных клинических рекомендаций.

Установлена высокая приверженность врачей к своевременному выполнению у всех пациентов рентгенологического исследования ОГК, проведению пульсоксиметрии, общего анализа крови и раннему началу АБТ. Однако обращает на себя внимание низкая частота использования шкал оценки тяжести ВП, микробиологических исследований, постоянного контроля гликемии, недостаточная приверженность рекомендациям по стартовым режимам АБТ у пациентов с коморбидной патологией и недооценка риска развития микст-инфекций у данной группы пациентов. Также отмечено, отсутствие рекомендаций по вакцинопрофилактике у пациентов, находящихся в группе риска.

Высокая вероятность тяжелого течения ВП, у лиц с СД, риск развития у них осложнений, более высокий уровень летальности по сравнению с пациентами без факторов риска делает необходимым создание электронных программ поддержки врачебных решений для данных групп пациентов. Пациенты с ВП и СД 2 типа при этом составляют отдельную группу высокого риска с более сложным патогенетическим механизмом взаимосвязи патологических процессов, индуцированных гипергликемией, высокой вероятностью изменения привычной структуры возбудителей ВП с увеличением удельного веса редких возбудителей, требующих коррекции АБТ. А высокий риск декомпенсации у таких пациентов



углеводного обмена и развития осложнений (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярные состояния, гипогликемия) требует коррекции противодиабетической терапии.

## Выводы

1. Пациенты с ВП, ассоциированной СД 2 типа, по сравнению с пациентами без СД характеризовались более старшим возрастом ( $p=0,002$ ), среди них чаще выявлялась тяжелая ВП ( $p=0,02$ ), сопутствующие заболевания ( $p=0,004$ ), в том числе ГБ ( $p=0,005$ ), ИБС ( $p=0,01$ ), СН ( $p=0,0001$ ), ИМ ( $p=0,02$ ) и ОНМК ( $p=0,002$ ), для них было менее типично острое начало заболевания ( $p=0,03$ ), наличие кашля ( $p=0,02$ ), субфебрильный характер температуры ( $p=0,01$ ), двустороннее поражение легких ( $p=0,02$ ), значимо более низкий уровень лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), п/я нейтрофилов ( $p < 0,0001$ ), лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) и СРБ ( $p=0,03$ ).

2. Эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП, у пациентов с СД 2 типа ниже, по сравнению с лицами без СД ( $p=0,002$ ). Среди пациентов с СД 2 типа факторами, ассоциированными с недостаточной эффективностью эмпирической АБТ ВП, являются выявление грамотрицательной флоры (ОШ 13,80; 95% ДИ 1,48-127,50;  $p=0,02$ ), наличие микст-инфекции (ОШ 11,20; 95% ДИ 1,53-136,20;  $p=0,01$ ), госпитализация позже 3-х суток от начала заболевания (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,26-12,33;  $p=0,02$ ), наличие хронических осложнений СД (ОШ 5,20; 95% ДИ 1,50-18,00;  $p=0,01$ ), уровень HbA1c при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ 7,03; 95% ДИ 1,38-35,80;  $p=0,01$ ), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ 3,77; 95% ДИ 1,09-13,12;  $p=0,03$ ). Инсулинотерапия в анамнезе увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,05-0,76;  $p=0,02$ ).

3. У пациентов с СД 2 типа при ВП выявлено достоверное преобладание грамотрицательных микроорганизмов в качестве основного этиологического фактора пневмонии, как при моноинфекции, так и при ассоциации их с иными этиологически значимыми возбудителями, в сравнении с группой без СД 2 типа (64,3% vs 27,3%, соответственно). Наиболее частыми микроорганизмами являются такие грамотрицательные микроорганизмы, как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* (76,3%). У пациентов с СД 2 типа и ВП значимо чаще встречаются ассоциации грамположительных (35,7%) и грамотрицательных микроорганизмов (18,8%).

4. Частота острых недиабетических осложнений в процессе лечения ВП среди пациентов с СД 2 типа была значимо выше, по сравнению с пациентами без СД (29,6% vs 9,1%;  $p=0,004$ ), наиболее частыми осложнениями были ДН (37,5% vs 6,7%) и острые сердечно-сосудистые события (25,0%). У пациентов с СД 2 типа факторами, ассоциированными с высоким риском развития недиабетических осложнений, стали тяжесть ВП (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,20-14,30;  $p=0,02$ ), наличие ХОБЛ (ОШ 5,13; 95% ДИ 1,31-20,09;  $p=0,02$ ), ОНМК в анамнезе (ОШ 4,15; 95% ДИ 1,11-15,50;  $p=0,03$ ), неэффективность стартовой эмпирической АБТ (ОШ 5,95; 95% ДИ 1,50-24,30;  $p=0,01$ ), стаж СД (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01-1,20;  $p=0,04$ ), уровень HbA1c при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ=4,2; 95% ДИ 1,20-15,50;  $p=0,04$ ).

У пациентов с СД 2 типа факторами, ассоциированными с высоким риском развития диабетических осложнений, стали тяжелое течение ВП (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,20-14,30;  $p=0,03$ ), отсутствие верификации этиологического фактора ВП (ОШ 3,37; 95% ДИ 0,98-11,70;  $p=0,04$ ), наличие ХБП (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,07-13,10;  $p=0,04$ ), острых недиабетических осложнений (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,07-13,10;  $p=0,03$ ), уровень HbA1c при поступлении  $\geq 11\%$  (ОШ 6,60; 95% ДИ 1,70-25,70;  $p=0,01$ ).

5. Эффективность терапии ВП у пациентов с СД 2 типа с учетом использования врачами системы поддержки принятия врачебных решений у данной категории пациентов, показала положительный результат – 71,4% и сопоставимые результаты у пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа (74,2%).

### **Практические рекомендации**

1. Всем пациентам с ВП при госпитализации необходимо сразу оценить уровень гликированного гемоглобина или в случае невозможности – уровень глюкозы плазмы и, в случае превышения показателей нормативных значений, назначить ежедневный контроль уровня глюкозы крови, при необходимости провести коррекцию сахароснижающей терапии согласно клиническим рекомендациям.

2. В процессе лечения ВП проведенная коррекция инсулинотерапии у пациентов с высоким уровнем гликированного гемоглобина или СД 2 типа в анамнезе, может привести к гипо- или гипергликемическим состояниям, в связи с чем рекомендовано проводить ежедневное мониторирование уровня глюкозы.

3. У пациентов с СД 2 типа в процессе терапии ВП при развитии ДН необходимо учитывать высокий риск развития лактатацидоза и дыхательной недостаточности, требующей кислородотерапии, в связи с чем, рекомендовано ежедневное проведение пульсоксиметрии у данной категории пациентов.

4. Учитывая особенности этиологии и более низкую эффективность эмпирической АБТ у пациентов с ВП и СД 2 типа, относящихся к группе риска неблагоприятного течения ВП и высокому риску декомпенсации СД, рекомендовано использовать программу поддержки принятия клинических решений врача, продемонстрировавшую свою эффективность, и разные методы микробиологической диагностики: как культуральное, так и ПЦР-исследование.

**Список сокращений и условных обозначений**

- АБ – антибиотик  
АБТ – антибиотикотерапия  
АМП – антимикробный препарат  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
БАК – биохимический анализ крови  
ВП – внебольничная пневмония  
АГ – артериальная гипертензия  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИТШ – инфекционно-токсический шок  
ОАК – общий анализ крови  
ОГК – органы грудной клетки  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОШ – отношение шансов  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
САД – систолическое артериальное давление  
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СРБ – С-реактивный белок  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

### Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Современные подходы к диагностике, экстренной и экстренной внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы / С. Н. Авдеев, Б. З. Белоцерковский, А. В. Дехнич и др. // Вестник стабильной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 27-46.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова и др. // Сахарный диабет. – 10-й выпуск – М.; 2021. – Т. 24. – №. 1S. – С. 1-148.
3. Александрова, Т. В. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста / Т. В. Александрова, О. В. Муслимова, М. В. Журавлева и др. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10. – № 2. – С. 118-127.
4. Андреева, Е. А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 / Е. А. Андреева // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 6. – С. 14-17.
5. Арутюнова, А. Б. Фармакотерапевтические аспекты внебольничной пневмонии у пациентов пожилого возраста / А. Б. Арутюнова, И. А. Крылов // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 8-1 (77). – С. 33-40.
6. Афтаева, Л. Н. Особенности течения внебольничных пневмоний / Л. Н. Афтаева, В. Л. Мельников, О. Ю. Кубрина, А. А. Орешкина // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – № 1 (25). – С. 68-73.
7. Бадьян, А. С. Аудит качества оказания медицинской помощи детям с внебольничной пневмонией в Ростовской области / А. С. Бадьян, Н. В. Логвинова, Д. Ю. Беседина, А. И. Скоробогатый, А. А. Исаченко // Forcipe. – 2021. – Т. 4. – № S2. – С. 19-20.
8. Барковская, М. К. Микробный спектр и антибиотикорезистентность у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией / М. К. Барковская, О. А. Савватеева // Вестник современных исследований. – 2018. – № 5.1 (20). – С. 64-65.

9. Бикташев, Т. Р. Влияние коморбидных нарушений углеводного обмена на течение внебольничной пневмонии / Т. Р. Бикташев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16. – № 1 (91). – С. 119-123.

10. Бикташев, Т. Р. Анализ влияния внебольничной пневмонии на неотложную коморбидную обращаемость пациентов на фоне метаболического синдрома с использованием медицинской информационной системы «Промед» / Т. Р. Бикташев, Р. Х. Зулкарнеев, А. С. Рахимкулов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 5 (89). – С. 17-21.

11. Бобылев, А. А., Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев, Р. С. Козлов // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 391-402.

12. Бобылева, Е. С. Эффективность комплексной терапии при внебольничной пневмонии / Е. С. Бобылева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – № 2. – С. 64-66.

13. Бонцевич, Р. А. Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «КАНТ» / Р. А. Бонцевич, А. В. Адонина, А. А. Гаврилова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 212-220.

14. Брико, Н. И. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – № 1-2. – С. 37-43.

15. Вайсман, Д. Ш. Структура и частота смертельных осложнений сахарного диабета по данным медицинских свидетельств о смерти / Д. Ш. Вайсман // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67. – № 6.

16. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад по диабету. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275388?locale-attribute=ru> (Дата доступа: 17.06.2019).

17. Гаврилова, А. А. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект «КноСАР», II фаза (2017-2019) / А. А. Гаврилова, Р. А. Бонцевич, Г. Г. Прозорова и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 5 (4). – С. 78-92.

18. Гильмиярова, Ф. Н. Влияние гипергликемии на показатели биохимического анализа крови *in vitro* / Ф. Н. Гильмиярова, О. А. Гусякова, О. А. Балдина и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 205-210.

19. Гороховская, Г. Н. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы / Г. Н. Гороховская, В. Л. Юн, А. И. Мартынов и др. // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 22-28.

20. Гранацкая, А. А. Неврологические осложнения сахарного диабета / А. А. Гранацкая, А. Ю. Митрофанова // Наука через призму времени. – 2019. – № 5 (26). – С. 181-184.

21. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221.

22. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 144-159.

23. Демяненко, А. Н. Современные средства самоконтроля гликемии при сахарном диабете: от глюкометра до непрерывного мониторинга гликемии (ОБЗОР) / А. Н. Демяненко // Смоленский медицинский альманах. – 2022. – № 2. – С. 12-19.

24. Дерюшкин, В. Г. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии - результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики / В. Г.



Дерюшкин, А. П. Тернавский, Е. А. Ульянова и др. // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 4. – С. 50-54.

25. Елеукина, А. А. Изменение С - реактивного белка в сыворотке крови при коронавирусной и бактериальной пневмонии / А. А. Елеукина, А. Н. Коржумбаев, А. Р. Акшалов и др. // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 74-1. – С. 43-48.

26. Заболеваемость всего населения России в 2014 году: статистические материалы / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Е. В. Огрызко и др. – М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России. – 2015. – 142 с.

27. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть I / Г. А. Александрова, Н. А. Голубев, Ю. И. Оськов и др. – М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России. – 2022. – 142 с.

28. 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. – № 92 (1). – С. 36-42.

29. Зырянов, С. К. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 89-105.

30. Игнатова, Г. Л. Пневмококковая инфекция и сахарный диабет: защита пациентов в группе риска / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова // Поликлиника. – 2022. – № 2-3. – С. 17-20.

31. Игнатова, Г. Л. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, С. В. Струч и др. // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (3). – С. 448-453.

32. Иноятова, Н. А. Стрессовая гипергликемия и новые пути её коррекции / Н. А. Иноятова, А. Д. Исаков, Д. С. Нажмудинов // Известия Академии наук

Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2020. – № 2 (209). – С. 82-88.

33. Каляда, А. Н. Анализ потребления антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии в стационарах разного уровня / А. Н. Каляда, А. Г. Захаренко // Рецепт. – 2019. – Т. 22. – № 6. – С. 833-841.

34. Караченова, А. М. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции: состояние и перспективы / А. М. Караченова, Е. Н. Романова // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 144-154.

35. Карницкая, О. Д. Особенности течения внебольничной пневмонией у больных с метаболическими нарушениями / О. Д. Карницкая, Л. Н. Шилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № S1. – С. 40.

36. Кобалава, Ж. Д. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 8. – С. 79-91.

37. Кобалава, Ж. Д. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа / Ж. Д. Кобалава, В. В. Медовщиков, Н. Б. Ешниязов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 11. – С. 98-111.

38. Козлов, Р. С. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.) / Р. С. Козлов, С. Н. Авдеев, Н. И. Брико и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – № 20 (1). – С. 5-8.

39. Козлова, И. И. Анализ эффективности реализации пилотного проекта по вакцинации против пневмококковой инфекции групп риска в муниципальных образованиях, лидирующих по показателям смертности от внебольничных пневмоний / И. И. Козлова, Е. И. Сисин, Н. А. Остапенко и др. // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2018. – № 1 (298). – С. 24-26.

40. Колосова, Т. Н. Сердечно-сосудистые события и кардиальные осложнения при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии / Т. Н.

Колосова, И. Г. Гордеев, О. А. Байкова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 3 (378). – С. 47-48.

41. Коровкина, Е. С. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной этиологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции / Е. С. Коровкина, М. П. Костинов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 2. – С. 100-109.

42. Котелевец, Е. П. Микробиологический мониторинг возбудителей, выделенных от больных с внебольничной пневмонией / Е. П. Котелевец // Аллея науки. – 2018. – Т. 2. – № 8 (24). – С. 324-327.

43. Кошкарина, Е. А. Современная эпидемиологическая характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, Н. С. Кучеренко и др. // Медицинский альманах. – 2018. – № 4 (55). – С. 86-89.

44. Кошкарина, Е. А. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, Н. В. Саперкин и др. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5. – № 4. – С. 21-29.

45. Криночкина, И. Р. Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с пневмонией в стационарах Тюменской области / И. Р. Криночкина, М. Р. Некрасова, В. Л. Калинина и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 3 (95). – С. 67-70.

46. Крылов, В. А. Внутриклеточные возбудители внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста: этиологическая значимость, клинико-лабораторные особенности, оптимизация эмпирической антибактериальной терапии / В. А. Крылов, В. Н. Стариков, Р. В. Поддубный и др. // Военно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 342. – № 1. – С. 38-42.

47. 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.

48. Кузьмин, В. Н. Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях / В. Н. Кузьмин // Медицинский оппонент. – 2020. – № 3 (11). – С. 20-26.

49. Кулагина, И. Ц. Внебольничная пневмония у пожилых пациентов: эффективность режимов антимикробной терапии / И. Ц. Кулагина, В. И. Лиходий, А. А. Зайцев // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 3. – С. 60-62.

50. Лахин, Р. Е. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: семиотика поражения легких, микробиологический спектр и чувствительность возбудителей к антибиотикам / Р. Е. Лахин, Е. А. Жирнова, И. Н. Грачев // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 4. – С. 35-41.

51. Надеев, А. П. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели / А. П. Надеев, М. А. Козяев, А. А. Абышев и др. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 4. – С. 20-29.

52. Мавзютова, Г. А. Особенности этиологической структуры и антимикробной резистентности при внебольничной пневмонии в условиях городского стационара г. Уфы / Г. А. Мавзютова, Г. А. Галиева, Д. Р. Якупова и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 1 (85). – С. 40-45.

53. Майоров, А. Ю. Современные подходы к инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2 / А. Ю. Майоров, Е. В. Суркова, Г. Р. Галстяни и др. // Сахарный диабет. – 2003. – № 4. – С. 51-57.

54. Максумова, Н. В. Осложнения сахарного диабета у жителей мегаполиса / Н. В. Максумова, В. В. Фаттахов // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 10-2 (80). – С. 105-108.

55. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. // М.: Пульмонология. – 2015. – 162 с.

56. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. AntiMicrobial Reference book. Антимикробная терапия. Инфекции нижних отделов дыхательных путей. Пневмония внебольничная. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://amrbook.ru/pathalogies/61> (Дата доступа: 18.06.2019).

57. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество (РРО); Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. МКБ 10: J13-J18. // Пульмонология. – 2019. – 97 с.

58. Моргунов, Л. Ю. Диабетическая болезнь легких: факт или вымысел? / Л. Ю. Моргунов // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 66-73.

59. Орлова, Е. А. Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения Астраханской области / Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, М. А. Орлов и др. // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 6. – С. 436-445.

60. 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.

61. Плешко, А. А. Сердечно-сосудистые события у пациентов с внебольничной пневмонией / А. А. Плешко, Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко и др. // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 578-591.

62. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, С. Н. Козлова, Ю. Б. Белоусова. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 462 с.

63. Прозорова, Г. Г. Внебольничная пневмония: оценка знаний врачей / Г. Г. Прозорова, А. В. Будневский, Л. В. Трибунцева и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 81. – С. 73-75.

64. Прозорова, Г. Г. Анализ уровня знаний врачей первичного звена по ведению больных с внебольничной пневмонией / Г. Г. Прозорова, И. А. Олышева, А. В. Будневский и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 81. – С. 76-78.

65. Рачина, С. А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. / С. А. Рачина, А. И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 8-13.

66. Рачина, С. А., Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С. А. Рачина, Н. В. Иванчик, Р. С. Козлов // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 40-47.

67. Рачина, С. А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения / С. А. Рачина, А. А. Бобылев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 20-27.

68. Рачина, С. А. Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества. / Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П. и др. // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 5-13.

69. Рогожкина, Ю. А. Создание прогностической модели для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии / Ю. А. Рогожкина, Т. А. Мищенко, Л. М. Малишевский и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 45-50.

70. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. 2009 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://csma.org.ua/wp-content/uploads/2018/06/%D0%9F%D0%A3%D0%9B%D0%AC%D0%A1%D0%9E%D0%9A%D0%A1%D0%98%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%A0%D0%86%D0%AF.pdf> (Дата доступа: 20.08.2018).

71. Рудакова, А. В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты / А. В. Рудакова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин и др. // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 11-22.

72. Савш, А. А. Внебольничная пневмония, протекающая в полиморбидности - течение, исходы и факторы их определяющие / А. А. Савш, А. Р. Сайтов, Р. А. Шадилова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № S1. – С. 129-130.

73. Сапожникова, И. Е. Оценка приверженности к терапии и информированности о заболевании пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / И. Е. Сапожникова // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 1 (65). – С. 18-24.

74. Сафроненко, Л. А. Динамика уровня профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии / Л. А. Сафроненко, М. Г. Лукашевич, И. Л. Бутко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 63-66.

75. Селиханова, В. М. Диабетическая нефропатия: анализ факторов риска, влияющих на развитие хронической болезни почек при сахарном диабете / В. М. Селиханова, Х. Т. Исаева, К. М. Аршидинова и др. // Медицина и экология. – 2021. – № 2 (99). – С. 75-79.

76. Сергевнин, В. И. Этиология внебольничной пневмонии по результатам молекулярно-генетических и бактериологических исследований смывов с носоглотки заболевших / В. И. Сергевнин, Е.Ж. Кузовникова, К.В. Овчинников // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 15 (390). – С. 36-41.

77. Сериков, П. В. Синдром диабетической стопы как осложнение сахарного диабета / П. В. Сериков // Наука через призму времени. – 2019. – № 3 (24). – С. 84-85.

78. Скоробогатова, Л. Н. Оценка осложнений сахарного диабета / Л. Н. Скоробогатова, Ю. Р. Буркалина, С. Р. Шхмаметева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № S1. – С. 143-144.

79. Смирнова, О. М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. / О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 83–90.

80. Тажиева, А. Е. Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа по полу и возрасту в некоторых поликлиниках г. Алматы / А. Е. Тажиева, В. Л. Резник, Ж.

Абылайулы и др. // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 109-111.

81. Трушенко, Н. В. Антибиотики широкого спектра действия неблагоприятно влияют на исход внебольничной пневмонии / Н. В. Трушенко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С. 91-92.

82. Урясьев, О. М. Внебольничная пневмония у пациентов с ХОБЛ: временная коморбидность или фактор риска летального исхода? / О. М. Урясьев, Ю. А. Панфилов, Я. Н. Гринькова и др. // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43. – № 1. – С. 28-37.

83. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Статистические материалы. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. М., 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа:<https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (Дата доступа: 22.05.2019).

84. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. МУК 4.2.3115-13. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания. М., 2014. 39 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа:[https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=5232](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=5232)(Дата доступа: 20.04.2016).

85. Харьков, Е. И. Анализ летальности от внебольничной пневмонии в КГБУЗ КМК БСМП им. Н. С. Карповича за 2012-2016 года / Е. И. Харьков, Е. В. Козлов, В. О. Бочкарева и др. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 76-78.

86. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12. – С. 186-225.



87. Чучалин, А. Г. Российское респираторное общество (РРО) «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии» (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. // Пульмонология. – 2014. – № 14 (4). – С. 13-48.

88. Шестакова, М. В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова и др. // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (10). – С. 4-13.

89. Шестакова, М. В. Вакцинация больных сахарным диабетом / М. В. Шестакова, Т. В. Никонова, В. О. Барышева и др. // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 50-60.

90. Шихнебиев, Д. А. Структура и антибиотикочувствительность бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний на примере пульмонологического отделения / Д. А. Шихнебиев, П. М. Чегемова, Т. Г. Гиреев и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 47.

91. Шнейдер, В. Э. Влияние гипергликемии на развитие инфекционных послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов / В. Э. Шнейдер, В. В. Соколова, С. Д. Медведев и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 3 (95). – С. 46-49.

92. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. Методические указания МУ 3.1.2.3047-13. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – № 16 (2). – С. 88-99.

93. Abu-Ashour, W. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. / W. Abu-Ashour, L. Twells, J. Valcour, et al. // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2017. – Vol. 5 (1). – P. e000336.

94. Alba-Loureiro, T. C. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. / T. C. Alba-Loureiro, C. D. Munhoz, J. O. Martins, et al. // *Braz J Med Biol Res.* – 2007. – Vol. 40 (8). – P. 1037-1044.

95. Aleman, L. Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica [Sepsis hyperglycemia in the ICU: from the mechanism to the clinic]. / L. Aleman, J. Guerrero // *Rev Med Chil.* – 2018. – Vol. 146 (4). – P. 502-510.

96. Akbar, D. H. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. / D. H. Akbar // *Acta Diabetol.* – 2001. – Vol. 38 (2). – P. 77-82.

97. Arias Fernández, L. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. / L. Arias Fernández, J. Pardo Seco, M. Cebey-López, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 973.

98. Assefa, M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. / M. Assefa // *Pneumonia (Nathan).* – 2022. – Vol. 5.14 (1). – P. 4.

99. Baker, E. H. Airway Glucose Homeostasis: A New Target in the Prevention and Treatment of Pulmonary Infection. / E. H. Baker, D. L. Baines. // *Chest.* – 2018. – Vol. 153 (2). – P. 507-514.

100. Baker, E. H. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. / E. H. Baker, C. H. Janaway, B. J. Philips, et al. // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61 (4). – P. 284-289.

101. Bébéar, C. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. / C. Bébéar, S. Pereyre, O. Peuchant // *Future Microbiol.* – 2011. – Vol. 6 (4). – P. 423-431.

102. Benfield, T. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infections disease hospitalization and outcome. / T. Benfield, J. S. Jensen, B. G. Nordestgaard // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 549-554.

103. Berbudi, A. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. / A. Berbudi, N. Rahmadika, A. I. Tjahjadi, et al. // *Curr Diabetes Rev.* – 2020. – Vol. 16 (5). – P. 442-449.

104. 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.

105. Bloom, D. E. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. / D. E. Bloom, D. Cadarette // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 549.

106. Bohé, J. Individualised versus conventional glucose control in critically-ill patients: the CONTROLLING study-a randomized clinical trial. / J. Bohé, H. Abidi, V. Brunot, et al. // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47 (11). – P. 1271-1283.

107. Brennan, A. L. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. / A. L. Brennan, K. M. Gyi, D. M. Wood, et al. // *J Cyst Fibros*. – 2007. – Vol. 6 (2). – P. 101-109.

108. Brunetti, V. C. Type 2 diabetes mellitus and risk of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. / V. C. Brunetti, H. T. Ayele, O. H. Y. Yu, et al. // *CMAJ Open*. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. E62-E70.

109. Bruns, A. H. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. / A. H. Bruns, J. J. Oosterheert, M. C. Cucciolillo, et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17 (5). – P.763-768.

110. Bruns, A. H. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. / A. H. Bruns, J. J. Oosterheert, E. Hak, et al. // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 32 (3). –P. 726-732.

111. Burekovic, A. Poorly regulated blood glucose in diabetic patients – predictor of acute infections. / A. Burekovic, A. Dizdarevic-Bostandzic, A. Godinjak // *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. – 2014. – Vol. 68 (3). – P. 163-166.

112. Burvenich, R. Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis [published online ahead

of print, 2022 Aug 10]. / R. Burvenich, H. Dillen, N. T. H. Trinh, et al. // *Arch Dis Child*. – 2022. – Vol. archdischild-2022. – P. 324227.

113. Buttermore, E. The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: An overview. / E. Buttermore, V. Campanella, R. Priefer // *Diabetes Metab Syndr*. – 2021. – Vol. 15 (5). – P. 102253.

114. Cao, B. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. / B. Cao, Y. Huang, D. Y. She, et al. // *Clin Respir J*. – 2018. – Vol. 12 (4). – P. 1320-1360.

115. Carreno, J. J. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired pneumonia: from FOCUS to CAPTURE. / J. J. Carreno, T. P. Lodise // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2014. – Vol. 3 (2). – P. 123.

116. Carrillo-Larco, R. M. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. / R. M. Carrillo-Larco, C. Anza-Ramírez, G. Saal-Zapata, et al. // *J Epidemiol Community Health*. – 2022. – Vol. 76 (1). – P. 75-84.

117. Carrondo, M. C. Diabetic women: Inpatient mortality risk before SARS-CoV-2. / M. C. Carrondo // *Obes Med*. – 2022. – Vol. 32. – P. 100413.

118. Casqueiro, J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. / J. Casqueiro, J. Casqueiro, C. Alves // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 16 Suppl 1(Suppl1). – P. S27-S36.

119. Cazzola, M. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. / M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani, et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2012. – Vol. 47 (4). – P. 509-516.

120. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> Accessed 2020 Aug 10.

121. Chang, C. H. Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Infection Morbidity and Mortality: A Cohort Study. / C. H. Chang, J. L. Wang, L. C. Wu, et al. // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. – Vol. 6 (10). – P. ofz358.

122. Chávez-Reyes, J. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia. / J. Chávez-Reyes, C. E. Escárcega-González, E. Chavira-Suárez, et al. // *Front Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – P. 559595.

123. Cheepsattayakorn, A. Pulmonary infectious diseases in association with diabetes mellitus. / A. Cheepsattayakorn, R. Cheepsattayakorn // *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research.* – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 00127.

124. Cheng, S. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. / S. Cheng, G. Hou, Z. Liu, et al. // *Ann Palliat Med.* – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 3313-3325.

125. Choi, S. H. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. / S. H. Choi, S. B. Hong, G. B. Ko, et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2012. – Vol. 186 (4). – P. 325-332.

126. Davis, W. A. Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. / W. A. Davis, M. Knuiman, P. Kendall, // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 752-757.

127. De Santi, F. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. / F. De Santi, G. Zoppini, F. Locatelli, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 101.

128. Di Yacovo, S. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. / S. Di Yacovo, C. Garcia-Vidal, D. Viasus, et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2013. – Vol. 92 (1). – P. 42-50.

129. Dhingra, S. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. / S. Dhingra, N. A. A. Rahman, E. Peile, et al. // *Front Public Health.* – 2020. – Vol. 8. – P. 535668.

130. Dirmesropian, S. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. / S. Dirmesropian, B. Liu, J. G. Wood, et al. // *Epidemiol Infect.* – 2019. – Vol. 147. – P. e118.

131. Egede, L. E. Infections Associated With Diabetes. / L. E. Egede, B. J. Hull, J. S. Williams // *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). – 2018. – Vol. August. – CHAPTER 30.

132. Eshwara, V. K. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. / V. K. Eshwara, C. Mukhopadhyay, J. Rello // *Indian J Med Res.* – 2020. – Vol. 151 (4). – P. 287-302.

133. Festa, A. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, R. P. Tracy, et al. // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51 (4). – P. 1131-1137.

134. 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. // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336 (4). – P. 243-250.

135. Garcia, L. S. *Clinical microbiology procedures handbook*. / L. S. Garcia, H. D. Isenberg // 3d ed. Washington, DC: ASM Press. – 2010. – 2681 p.

136. Garnett, J. P. Fructose transport-deficient *Staphylococcus aureus* reveals important role of epithelial glucose transporters in limiting sugar-driven bacterial growth in airway surface liquid. / J. P. Garnett, D. Braun, A. J. McCarthy, et al. // *Cell Mol Life Sci.* – 2014. – Vol. 71 (23). – P. 4665-4673.

137. Garnett, J. P. Elevated paracellular glucose flux across cystic fibrosis airway epithelial monolayers is an important factor for *Pseudomonas aeruginosa* growth. / J. P. Garnett, M. A. Gray, R. Tarran, et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (10). – P. e76283.

138. Garnett, J. P. Metformin reduces airway glucose permeability and hyperglycaemia-induced *Staphylococcus aureus* load independently of effects on blood

glucose. / J. P. Garnett, E. H. Baker, S. Naik, et al. // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68 (9). – P. 835-845.

139. Cheng, S. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. / S. Cheng, G. Hou, Z. Liu, et al. // *Ann Palliat Med*. – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 3313-3325.

140. Global Burden of Disease. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. – *The Lancet* 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2095-2128.

141. Gorricho, J. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. / J. Gorricho, J. Garjón, A. Alonso, et al. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 83 (9). – P. 2034-2044.

142. Grassi, B. Prevalencia de hiperglicemia y su relación con el tiempo de estadía en un hospital terciario [Association of hyperglycemia with the length of stay in hospitalized patients]. / B. Grassi, P. Álvarez, F. Kara, et al. // *Rev Med Chil*. – 2021. – Vol. 149 (2). – P. 210-216.

143. Gross, A. E. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. / A. E. Gross, T. C. Van Schooneveld, K. M. Olsen, et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58 (9). – P. 5262-5268.

144. Guma, S. P. Determinants of the Empiric Use of Antibiotics by General Practitioners in South Africa: Observational, Analytic, Cross-Sectional Study. / S. P. Guma, B. Godman, S. M. Campbell, et al. // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 11 (10). – P. 1423.

145. Guo, L. A New Prognostic Index PDPI for the Risk of Pneumonia Among Patients With Diabetes. / L. Guo, Y. Song, N. Li, et al. // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 723666.

146. Gutiérrez-Carrasquilla, L. Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study. / L. Gutiérrez-Carrasquilla, E. Sánchez, F. Barbé, et al. // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42 (4). – P. 617-624.

147. Harris, A. M. Rapid urine antigen testing for *Streptococcus pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. / A. M. Harris, S. E. Beekmann, P. M. Polgreen, et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 79 (4). – P. 454-457.

148. He, Y. Y. Relationship between pulmonary function and albuminuria in type 2 diabetic patients with preserved renal function. / Y. Y. He, Z. Chen, X. Y. Fang, et al. // *BMC Endocr Disord.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 112.

149. Heo, J. Y. Incidence and case fatality rates of community-acquired pneumonia and pneumococcal diseases among Korean adults: Catchment population-based analysis. / J. Y. Heo, Y. B. Seo, W. S. Choi, et al. // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (3). – P. e0194598.

150. Heo, J. Y. Disease Burden and Etiologic Distribution of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Evolving Epidemiology in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines. / J. Y. Heo, J. Y. Song // *Infect Chemother.* – 2018. – Vol. 50 (4). – P. 287-300.

151. Hespanhol, V. Pneumonia mortality, comorbidities matter? / V. Hespanhol, C. Bárbara // *Pulmonology.* – 2020. – Vol. 26 (3). – P. 123-129.

152. Hine, J. L. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. / J. L. Hine, S. de Lusignan, D. Burleigh, et al. // *Diabet Med.* – 2017. – Vol. 34 (4). – P. 551-557.

153. Hocking, L. A rapid evidence assessment exploring whether antimicrobial resistance complicates non-infectious health conditions and healthcare services, 2010-20. / L. Hocking, G. C. Ali, C. d'Angelo, et al. // *JAC Antimicrob Resist.* – 2021. – Vol. 3 (4). – P. dlab171.

154. Hu, L. Detection of Eight Respiratory Bacterial Pathogens Based on Multiplex Real-Time PCR with Fluorescence Melting Curve Analysis. / L. Hu, B. Han, Q. Tong, et al. // *Can J Infect Dis Med Microbiol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 2697230.

155. Hua, J. Prevalence and Clinical Significance of Occult Pulmonary Infection in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. / J. Hua, P. Huang, H. Liao, et al. // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 3187388.



156. 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. // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25 (1). – P. 419.

157. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: – 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

158. Jensen, A. V. German Community-Acquired Pneumonia Competence Network (CAPNETZ). Undiagnosed diabetes mellitus in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. / A. V. Jensen, D. Faurholt-Jepsen, G. B. Egelund, et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 65 (12). – P. 2091-2098.

159. Jiang, T. Outcome Impacts Due to Pathogen-Specific Antimicrobial Resistance: A Narrative Review of Published Literature. / T. Jiang, X. S. Chen // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (4). – P. 1395.

160. Kasper, D. L. *Harrison's principles of internal medicine.* / D. L. Kasper, T. R. Harrison // 16th ed. N.Y.: McGraw-Hill – 2005. – P. 2152-2153.

161. Khateeb, J. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. / J. Khateeb, E. Fuchs, M. Khamaisi // *Rev Diabet Stud*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1-15.

162. Korbel, L. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States. / L. Korbel, J. D. Spencer // *J Diabetes Complications*. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 192-195.

163. Kornum J. B. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. / J. B. Kornum, R. W. Thomsen, A. Riis, et al. // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31 (8). – P. 1541-1545.

164. Koziel H. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia.* / H. Koziel, M. J. Koziel // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 1995. – Vol. 9 (1). – P. 65-90.

165. Kumar, N. P. Systemic RAGE ligands are upregulated in tuberculosis individuals with diabetes co-morbidity and modulated by anti-tuberculosis treatment and metformin therapy. / N. P. Kumar, K. Moideen, A. Nancy, et al. // *BMC Infect Dis*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 1039.

166. Lawrence, J. M. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017 [published correction appears in JAMA. – 2021. – Vol. 326 (13). – P. 1331]. / J. M. Lawrence, J. Divers, S. Isom, et al. // JAMA. – 2021. – Vol. 326 (8). – P. 717-727.

167. Lecube, A. Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New Targets for Type 2 Diabetes Care. / A. Lecube, R. Simó, M. Pallayova, et al. // Endocr Rev. – 2017. – Vol. 38 (6). – P. 550-573.

168. Ledesma Velázquez, A. Glycemic disorders and their impact on lung function. Cross-sectional study. Trastornos glucémicos y su asociación con la función pulmonar. Estudio transversal analítico. / A. Ledesma Velázquez, D. Castro Serna, G. Vargas Ayala, et al. // Med Clin (Barc). – 2019. – Vol. 153 (10). – P. 387-390.

169. Lee, H. Y. Association between Lung Function and New-Onset Diabetes Mellitus in Healthy Individuals after a 6-Year Follow-up. / H. Y. Lee, J. Shin, H. Kim, et al. // Endocrinol Metab (Seoul). – 2021. – Vol. 36 (6). – P. 1254-1267.

170. Lee, W. H. Association of Pulmonary Function Decline over Time with Longitudinal Change of Glycated Hemoglobin in Participants without Diabetes Mellitus. / W. H. Lee, D. W. Wu, Y. C. Chen, et al. // J Pers Med. – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 994.

171. Lepper, P. M. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. / P. M. Lepper, S. Ott, E. Nüesch, et al. // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e3397.

172. Li, X. A Case-Control Study on Risk Factors of Pulmonary Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Implications for Clinical Intervention. / X. Li, Y. Ren, T. Yan // Comput Math Methods Med. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4492574.

173. Li, S. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. / S. Li, J. Wang, B. Zhang, et al. // Diabetes & Metabolism Journal. – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 319-341.

174. Lidman, C. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. / C. Lidman, L. G. Burman, A. Lagergren, et al. // *Scand J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 34 (12). – P. 873-879.

175. 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.

176. Lim, W. S. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. / W. S. Lim, S. V. Baudouin, R. C. George, et al. // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64 (Suppl 3). – P. iii1-55.

177. Lin, C. J. Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home health care patients in Taiwan. / C. J. Lin, Y. C. Chang, M. T. Tsou, et al. // *Aging Clin Exp Res.* – 2020. – Vol. 32 (1). – P. 149-155.

178. Liu, Y. N. A multicenter study on the pathogenic in 665 adult patients with community- acquired pneumonia in cities of China. / Y. N. Liu, M. J. Chen, T. M. Zhao, et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2006. – Vol. 29 (1). – P. 3-8.

179. Liu, B. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* among diabetics: a retrospective study conducted in Shanghai, China. / B. Liu, H. Yi, J. Fang, et al. // *Infect Drug Resist.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1089-1098.

180. Liu, C. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. / C. Liu, X. Feng, Q. Li, et al. // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 86. – P. 100-109.

181. Liu, K. Healthcare utilisation and cost expenditures for pneumonia in individuals with diabetes mellitus in the USA. / K. Liu, G. C. Lee // *Epidemiol Infect.* – 2019. – Vol. 147. – P. e212.

182. Ljubić, S. Pulmonary infections in diabetes mellitus. / S. Ljubić, A. Balachandran, I. Pavlić-Renar, et al. // *Diabetologia Croatica.* – 2005. – Vol. 33 (4). – P. 115-124.

183. Ljubić, S. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. / S. Ljubić, Ž. Metelko, N. Car, et al. // *Chest*. – 1998. – Vol. 114 (4). – P. 1033-1035.
184. Lontchi-Yimagou, E. Non-autoimmune diabetes mellitus and the risk of virus infections: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. / E. Lontchi-Yimagou, C. Feutseu, S. Kenmoe, et al. // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 8968.
185. López-de-Andrés, A. Type 2 diabetes and postoperative pneumonia: An observational, population-based study using the Spanish Hospital Discharge Database, 2001-2015. / A. López-de-Andrés, N. Perez-Farinos, J. de Miguel-Díez, et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0211230.
186. 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.
187. Luk, A. O. Y. Temporal trends in rates of infection-related hospitalisations in Hong Kong people with and without diabetes, 2001-2016: a retrospective study. / A. O. Y. Luk, H. Wu, E. S. H Lau, et al. // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64 (1). – P. 109-118.
188. 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 Metab Syndr Obes*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1359-1366.
189. Mancini, D. Impact of Pneumonia in Heart Failure Patients. / D. Mancini, G. T. Gibson // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 77 (16). – P. 1974-1976.
190. Mandell, L. M. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. / L. M. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto, et al. // *Clinical Infectious Diseases* – 2007. – Vol. 44 (Suppl 2). – P. S27-72.

191. Marrie, T. J. Etiology of community-acquired pneumonia / T.J. Marrie (ed.) // Community-acquired pneumonia. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, N. Y. – 2001. – P 131-141.

192. Martins, M. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. / M. Martins, J. M. Boavida, J. F. Raposo, et al. // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2016. – Vol. 4 (1). – P. e000181.

193. MENDELSON, Marc and MATSOSO, Malebona Precious. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. – SAMJ, S. Afr. med. j. [online]. – 2015. – Vol. 105 (5). – P. 325.

194. Metlay, J. P. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. / J. P. Metlay, M. J. Fine // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 138 (2). – P. 109-118.

195. Metlay, J. P. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. / J. P. Metlay, G. W. Waterer, A. C. Long, et al. // An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol. 200 (7). – P. e45-e67.

196. Morbini, P. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? / P. Morbini, C. Villa, I. Campo, et al. // Mod Pathol. – 2006. – Vol. 19 (11). – P.1437-1445.

197. Mortensen, E. M. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. / E. M. Mortensen, C. M. Coley, D. E. Singer, et al. // Archives in Internal Medicine. – 2002. – Vol. 162 (9). – P. 1059-1064.

198. Mortensen, E. M. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. / E. M. Mortensen, W. N. Kapoor, C. C. Chang, et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 37 (12). – P. 1617-1624.

199. Mulrennan, S. The role of receptor for advanced glycation end products in airway inflammation in CF and CF related diabetes. / S. Mulrennan, S. Baltic, S. Aggarwal, et al. // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 8931.

200. Nagendra, L. Bacterial Infections in Diabetes. In: K. R. Feingold, et al., eds. / L. Nagendra, H. Boro, V. Mannar // Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. – April 5, 2022.

201. Ngo, B. T. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. / B. T. Ngo, K. D. Hayes, D. J. Dimiao, et al. // American Journal of Clinical Dermatology. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 225-237.

202. Niyas, V. K. M. Community acquired pneumonia in type 2 diabetes mellitus: a study of clinical and bacteriological profile. / V. K. M. Niyas, S. Kumar // Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare. – 2016. – Vol. 3 (17). – P. 656-661.

203. Nseir, W. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. / W. Nseir, R. Farah, J. Mograbi, et al. // Journal of Critical Care. – 2013. – Vol. 28 (3). – P. 291-295.

204. Nunes, R. T. L. Incidence, characteristics and long-term outcomes of patients with diabetic ketoacidosis: a prospective prognosis cohort study in an emergency department. / R. T. L. Nunes, C. F. M. G. P. Mota, P. R. G. Lins, et al. // Sao Paulo Med J. – 2021. – Vol. 139 (1). – P. 10-17.

205. Nyambuya, T. M. A systematic review and meta-analysis on the regulation of programmed cell death-1 on T-cells in type 2 diabetes. / T. M. Nyambuya, P. V. Dlodla, V. Mxinwa, et al. // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (15). – P. e25488.

206. Patkee, W. R. Metformin prevents the effects of *Pseudomonas aeruginosa* on airway epithelial tight junctions and restricts hyperglycaemia-induced bacterial growth. / W. R. Patkee, G. Carr, E. H. Baker, et al. // J Cell Mol Med. – 2016. – Vol. 20 (4). – P. 758-764.

207. Peng, B. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. / B. Peng, Y. B. Su, H. Li, et al. // Cell Metab. – 2015. – Vol. 21 (2). – P. 249-262.

208. Philips, B. J. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. / B. J. Philips, J. Redman, A. Brennan, et al. // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60 (9). – P. 761-764.

209. Piazza, T. Comorbidities and in-hospital death of viral pneumonia adults admitted to SUS (2002-2015). / T. Piazza, D. P. Moreira, H. A. D Rocha, et al // *Rev Saude Publica*. – 2021. – Vol. 55. – P. 43.

210. Pradeepa, R. Epidemiology of type 2 diabetes in India. / R. Pradeepa, V. Mohan // *Indian J Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 69 (11). – P. 2932-2938.

211. Rachina, S. Longitudinal Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption in Russian Hospitals: Results of the Global-PPS Project. / S. Rachina, Y. Belkova, R. Kozlov, et al. // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1-12.

212. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: C. C. Cowie, S. S. Casagrande, A. Menke, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). – 2018. – Aug. CHAPTER 17. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/>

213. Saibal, M. A. Community acquired pneumonia in diabetic and non-diabetic hospitalized patients: presentation, causative pathogens and outcome. / M. A. Saibal, S. H. Rahman, L. Nishat, et al. // *Bangladesh Med Res Counc Bull*. – 2012. – Vol. 38 (3). – P. 98-103.

214. Sánchez, E. Lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS Project. / E. Sánchez, L. Gutiérrez-Carrasquilla, F. Barbé, et al. // *Acta Diabetol*. – 2019. – Vol. 56 (9). – P. 1005-1012.

215. Seth, P. Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. / P. Seth, H. Kaur, M. Kaur // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9 (6). – P. OC01-OC4.

216. Singhal, T. "Rationalization of Empiric Antibiotic Therapy" - A Move Towards Preventing Emergence of Resistant Infections. / T. Singhal // *Indian J Pediatr*. 2020. – Vol. 87 (11). – P. 945-950.

217. Shah, B. R. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. / B. R. Shah, J. E. Hux // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 510-513.
218. Shahid, W. Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors. / W. Shahid, F. Khan, A. Makda, et al. // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (10). – P. e10792.
219. Shen, L. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. / L. Shen, P. S. Jhund, I. S. Anand, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 77 (16). – P. 1961-1973.
220. Shen, Y. Association of Admission Blood Glucose Level with All-Cause Mortality According to Age in Patients with Community Acquired Pneumonia. / Y. Shen, X. Xu, S. Meng, et al. // *Int J Gen Med*. – 2021. – Vol. 14. – P. 7775-7781.
221. Søgaaard, M. Nationwide trends in pneumonia hospitalization rates and mortality, Denmark 1997–2011. / M. Søgaaard, R. B. Nielsen, H. C. Schönheyder, et al. // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Vol. 108 (8). – P. 1214-1222.
222. Strålin, K. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract amples. / K. Strålin, E. Törnqvist, M. S. Kaltoft, et al. // *J Clin Microbiol*. – 2006. – Vol. 44 (2). – P. 643-645.
223. Strassle, P. D. Incidence and risk factors of non-device-associated pneumonia in an acute-care hospital. / P. D. Strassle, E. E. Sickbert-Bennett, M. Klompas, et al. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2020. – Vol. 41(1). – P. 73-79.
224. Summary of Recommendation Statements // *Kidney Int. Suppl*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 5–14.
225. Tang, X. K. Glucose-Potentiated Amikacin Killing of Cefoperazone/Sulbactam Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. / X. K. Tang, Y. B. Su, H. Q. Ye, et al. // *Front Microbiol*. – 2022. – Vol. 12. – P. 800442.
226. Tegegne, B. S. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. / B. S. Tegegne, M. M. Mengesha, A. A. Teferra, et al. // *Syst Rev*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 161.



227. Teliti, M. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. / M. Teliti, G. Cogni, L. Sacchi, et al. // *Diab Vasc Dis Res.* – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 424-432.

228. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Available from: <http://www.eucast.org> Accessed 2020 Aug 10.

229. 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.

230. Thomsen, R. W. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. / R. W. Thomsen, H. H. Hundborg, H. H. Lervang, et al. // *Clinical Infectious Diseases.* – 2005. – Vol. 40 (4). – P. 628-631.

231. Thomsen, R. W. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia: a 10-year population-based cohort study. / R. W. Thomsen, H. H. Hundborg, H. H. Lervang, et al. // *Diabetes Care* 2004. – Vol. 27 (1). – P. 70-76.

232. Thomsen, R. W. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. / R. W. Thomsen, H. H. Hundborg, H. H. Lervang, et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (5). – P. 1143-1147.

233. Tong, S. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008-2014. / S. Tong, C. Amand, A. Kieffer, et al. // *BMC Health Serv Res.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 715.

234. Torres, A. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. / A. Torres, F. Blasi, W. E. Peetermans, et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 33 (7). – P. 1065-1079.

235. Urban-Chmiel, R. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. / R. Urban-Chmiel, A. Marek, D. Stępień-Pyśniak, et al. // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11 (8). – P. 1079.

236. Vezza, T. MicroRNAs and Oxidative Stress: An Intriguing Crosstalk to Be Exploited in the Management of Type 2 Diabetes. / T. Vezza, A. M. de Marañón, F. Canet, et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 802.

237. Visca, D. Relationship between diabetes and respiratory diseases-Clinical and therapeutic aspects. / D. Visca, P. Pignatti, A. Spanevello, et al. // *Pharmacol Res.* – 2018. – Vol. 137. – P. 230-235.

238. Vishwakarma, P. Clinical and Radiological Presentations of Various Pulmonary Infections in Hospitalized Diabetes Mellitus Patients: A Prospective, Hospital-Based, Comparative, Case Series Study. / P. Vishwakarma, K. Usman, R. Garg, et al. // *Pulm Med.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 8878746.

239. Wang, D. Identifying Antibiotic Prescribing Patterns Through Multi-Level Latent Profile Analyses: A Cross-Sectional Survey of Primary Care Physicians. / D. Wang, C. Liu, X. Zhang, et al. // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 591709.

240. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67 (1). – P.71-79.

241. Wiersinga, W. J. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). / W. J. Wiersinga, M. J. Bonten, W. G. Boersma, et al. // *The Netherlands Journal of Medicine.* – 2018. – Vol. 76 (1). – P. 1-13.

242. World Health Organization. The top 10 causes of death: 2018 update. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed. – 2020 Aug 10.

243. World Health Organization. Diabetes. [Last accessed on 2021 Jun 04]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)

244. Wroe, P. C. Aging population and future burden of pneumococcal pneumonia in the United States. / P. C. Wroe, J. A. Finkelstein, G. T. Ray, et al. // *Journal of Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 205. – P. 1589-1592.

245. Yalçın, T. Anthropometric measurements and serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and adiponectin in type 2 diabetes. / T. Yalçın, S. H. Oğuz, M. Bayraktar, et al. // *Diabetol Int.* – 2021. – Vol. 13 (2). – P. 396-406.

246. Zeru, M. A. Prevalence and risk factors of type-2 diabetes mellitus in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. / M. A. Zeru, E. Tesfa, A. A. Mitiku, et al. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 21733.

247. Zhang, J. A study of the correlation of insulin resistance and leptin with inflammatory factors and vascular endothelial injury in T2DM patients with CHD. / J. Zhang, J. Jin, J. Liu, et al. // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 265-269.

## Приложения

### Приложение 1

#### **Параметры оценки соответствия следованиям клиническим рекомендациям**

1. Наличие оценки прогноза по одной из шкал – PORT, CURB/CRB-65;
2. Наличие оценки тяжести ВП;
3. Госпитализация/перевод пациента с ТВП в течение 1 ч с момента поступления в стационар в ОРИТ;
4. Рентгенологическое исследование ОГК в течение 24 ч с момента госпитализации (если не выполнялось на амбулаторном этапе);
5. Выполнение развернутого общего анализа крови в течение 24 ч с момента госпитализации;
6. Выполнение пульсоксиметрии при первичном осмотре;
7. Бактериологическое исследование мокроты или другого респираторного образца с получением материала до начала АБТ;
8. Бактериологическое исследование крови с получением клинических образцов до начала АБТ (при ТВП);
9. Использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии (при ТВП);
10. Ежедневный мониторинг гликемии (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена);
11. Введение первой дозы системного антибиотика (АБ) < 8 ч с момента госпитализации (< 1 ч при ТВП);
12. Соответствие стартового режима АБТ национальным клиническим рекомендациям;
13. Использование ступенчатой АБТ (для пациентов, нуждавшихся в парентеральном назначении АБ);
14. Перевод на препараты инсулина (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена).
15. Назначение оксигенотерапии или другого вида респираторной поддержки при сатурации < 90%;
16. Наличие рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа (если не выполнена ранее).