

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

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Макарьянц Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Фесенко Оксана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» июня 2024 г. в 13 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ КБ им. В.В. Виноградова Министерства науки и высшего образования Российской Федерации)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « » 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и характеризуется высокой смертностью (Нео J.Y. et al., 2018; Eshwara V.K. et al., 2020). В 2021 году в Российской Федерации зарегистрировано 1,998 млн. случаев ВП (1366,6 случаев на 100 тыс. населения), что значительно превышает показатели прошлых лет (в 2014 году – 615 326 случаев) (Александрова Г.А. и др., 2022).

В зарубежных странах заболеваемость ВП варьирует от 42 до 2000 случаев на 100 тыс. населения, значительно возрастая среди пожилых (Нео J.Y. et al., 2018; Theilacker C. et al., 2021), при этом частота госпитализации увеличивается среди лиц с факторами риска (Dirmesropian S. et al., 2019). Высокая распространенность и тяжесть течения ВП обуславливает значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения стран (Tong S. et al., 2018).

К наиболее значимым факторам риска развития и тяжелого течения ВП среди взрослого населения из числа хронических заболеваний относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (Lin C.J. et al., 2020; Mancini D. et al., 2021; Shen L. et al., 2021), заболевания легких (Strassle P.D. et al., 2020; Hespanhol V. et al., 2020; Piazza T. et al., 2021), а также сахарный диабет (СД) (López-de-Andrés A. et al., 2019; Cheng S. et al., 2020).

Согласно данным Федерального регистра СД РФ, по состоянию на начало 2021 г., количество больных СД составило 4,79 млн. человек (3,2% населения РФ), из которых лиц с СД 2 типа насчитывается 4,43 млн. человек (92,5%), при этом с 2014 г. ежегодное количество новых случаев превышает 300 тыс. (Дедов И.И. и др., 2021). Зарубежные эпидемиологические исследования также демонстрируют высокий уровень заболеваемости и быстрый рост новых случаев СД (Lawrence J.M. et al., 2021; Pradeepa R. et al., 2021; Zeru M.A. et al., 2021). По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. 537 млн. взрослых людей во всем мире страдали СД (International Diabetes Federation, 2021). Опубликованные в 2021 г. 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 (World Health Organization, 2021).

Взаимосвязь СД и высокого риска развития инфекций в настоящее время доказана в многочисленных исследованиях (Korbel L. et al., 2015; Abu-Ashour W. et al., 2017; Tegegne B.S. et al., 2018; Lontchi-Yimagou E. et al., 2021; Luk A.O.Y. et al., 2021), при этом одним из наиболее распространенных и тяжелых инфекционных заболеваний с высокой летальностью среди населения с СД является ВП (Brunetti V.C. et al., 2021; Huang D. et al., 2021; Carrondo M.C., 2022).

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 (Игнатова Г.Л. и др.,

2022). Причиной нетипичного течения инфекционных процессов у больных с СД является гипергликемия, которая приводит к хроническому воспалению и окислительному стрессу (Veza T. et al., 2021), а также снижает активность лимфоцитов, нейтрофилов и других защитных механизмов организма, снижая иммунитет, тем самым обеспечивая благоприятные условия для размножения бактерий (Chávez-Reyes J. et al., 2021; Nyambuua T.M. et al., 2021; Nagendra L. et al., 2022). 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 (Liu K. et al., 2019; Huang D. et al., 2021).

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 (Brennan A.L. et al., 2007; Korbel L. et al., 2015). У лиц с СД имеют место некоторые особенности структуры возбудителей ВП, течение пневмонии отличается более высокая частота осложнений, что, в свою очередь, нередко приводит к выраженной и длительной декомпенсации углеводного обмена и сопровождается более высокой летальностью в сравнении с общей популяцией (Bruns A.H. et al., 2008; Chávez-Reyes J. et al., 2021; International Diabetes Federation, 2021), 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 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 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 АБТ и в этой связи развитие устойчивости к АМП является глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая серьезно угрожает здоровью населения во всем мире (World Health Organization, 2015; Assefa M. et al., 2022; Urban-Chmiel R. et al., 2022). Результаты проведенных исследований показывают недостаточные знания врачей в отношении фармакотерапии АМП. 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 (Wang D. et al., 2020). В другом исследовании (Guma S.P. et al., 2022) 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 11,11 млн. детей из стран с высоким уровнем дохода по практике назначения АБП показали, что от одной пятой до половины назначений являются нецелесообразными (Burvenich R. et al., 2022). 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 АМП и принципам антибиотикотерапии в целом (Бонцевич Р.А. и др., 2020). Исследование, направленное на оценку структуры и рациональности выбора АМП 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 (Дерюшкин В.Г. и др. 2019). Анализ профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах АБТ также показал недостаточный уровень (Сафроненко Л.А. и др. 2017).

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 ≥ 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 ≥ 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 госпитализированных 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 СД 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» АМТ. 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 микстинфекции, поздняя госпитализация, наличие хронических осложнений СД, повышенный уровень HbA1c при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний. Инсулинотерапия 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 РУДН, 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 ВАК/РУДН, и 1 работа в издании, входящим 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 РУДН 24 мая 2023 г.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования, разработана программа и методика исследования, создана база данных и проведена статистическая обработка полученных данных, интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично организован и проведен эксперимент с апробацией результатов исследования. Подготовка докладов и

презентаций по теме исследования для представления на научно-практических конференциях осуществлялась лично диссертантом.

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 источников, в том числе 92 отечественных и 155 иностранных авторов, 1 приложения. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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.

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).

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». Протокол исследования включал регистрацию возраста, пола, тяжести ВП, данных из медицинской карты стационарного больного: оценка прогноза по одной из шкал – PORT, CURB/CRB-65; оценка тяжести ВП; госпитализация/перевод пациента с ТВП в течение 1 ч с момента поступления в стационар в ОРИТ; рентгенологическое исследование ОГК в двух проекциях в течение 24 ч с момента госпитализации (если не выполнялось на амбулаторном этапе); развернутый ОАК в течение 24 ч с момента госпитализации; пульсоксиметрия при первичном осмотре; бактериологическое исследование мокроты или другого респираторного образца с получением материала до начала АБТ; бактериологическое исследование крови до начала АБТ (при ТВП); экспресс-тесты для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии (при ТВП); ежедневный мониторинг гликемии (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена); введение первой дозы системного антибиотика <8 ч с момента госпитализации (<1 ч при ТВП); 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 $SpO_2 < 90\%$; наличие рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа при выписке пациента из стационара. По результатам первого этапа исследования 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.

Во второй этап исследования включались госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» г. Грозный пациенты с ВП за период с 01.01.2019 по 01.07.2019 гг. с ВП, ассоциированной СД 2 типа, и пациенты с ВП без СД. Проводилась оценка данных из истории болезни о физическом обследовании при поступлении, терапии на амбулаторном и госпитальном этапе, недиабетических и диабетических осложнениях, оценка общей летальности, эффективности стартовой эмпирической АБТ, клинической стабильности для реализации принципа ступенчатой АБТ, критериев достаточности АБТ. Период наблюдения для оценки общей летальности составил 1 год.

На третьем этапе исследования поведился 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 (наблюдаемая группа), не различающихся по клинико-демографическим и анамнестическим характеристикам с пациентами с ВП, ассоциированной СД 2 типа, из второго этапа исследования (контрольная группа). В процессе исследования сравнивались: длительность лечения до достижения критериев клинической стабильности при стартовой эмпирической АБТ, длительность лечения до достижения критериев достаточности АБТ, потребность смены/коррекции АБТ, развитие острых диабетических и недиабетических осложнений. В наблюдаемую группу включались госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» г. Грозный пациенты с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, за период с 01.09.2019 по 31.12.2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ и оценка качества оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа. Включено 48 пациентов с подтвержденным диагнозом ВП, ассоциированной СД 2 типа, в возрасте $63,9 \pm 10,5$ лет, доля женщин – 65%.

Большинство пациентов представлено ВП нетяжелого течения ($n=39$), среди осложнений ВП наиболее часто регистрировались ДН ($n=11$) и плеврит ($n=6$). Прогностическая оценка по одной из шкал (PORT/CURB/CRB-65) имелась у 8 из 48 пациентов с ВП. Оценка критериев тяжести пневмонии присутствовала в истории болезни у 29 (60%) пациентов. Всего 4 из 9 больных с ТВП госпитализированы в ОРИТ в течение 1 ч с момента поступления.

Рентгенологическое исследование ОГК, пульсоксиметрия и развернутый анализ крови в течение 24 ч с момента госпитализации были выполнены у всех пациентов. У 9 из 48 пациентов собран респираторный образец для культурального исследования, точное время его получения в истории болезни не указывалось, что не позволяло оценить правильность сбора материала до АБТ. Бактериологическое исследование крови выполнено 1 из 9 пациентов с ТВП, экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию ни одному пациенту не проводились. Мониторинг гликемии проводился ежедневно у 13 (27%) пациентов.

В течение первых 8 ч с момента верификации диагноза первую дозу АБ получили 100% пациентов, вместе с тем, в медицинской документации лишь у 20 пациентов указано точное время начала АБТ. В структуре назначавшихся АБ преобладали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) и карбапенемы. Ступенчатая АБТ не применялась ни у одного пациента, соответственно, обоснования для перевода на пероральный прием АБ в историях болезни отсутствовали. Лишь у 27 пациентов (56,3%) стартовая эмпирическая АБТ соответствовала рекомендациям. 17 (55%) пациентов были переведены в процессе лечения с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию. Оксигенотерапию или другой вид респираторной поддержки получали 16 (34%) пациентов, в 8 из 11 случаев (73%) при низкой SpO₂ проводилась ее коррекция до целевых значений. Ни одному пациенту не были даны рекомендации о необходимости вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа. Результаты анализа показали, что ни одна история болезни по объему и полноте диагностических исследований при ВП, ассоциированной с СД 2 типа, не соответствовала клиническим рекомендациям.

Клинико-демографическая характеристика пациентов. Во вторую часть исследования по установленным критериям включено 120 пациентов с верифицированным диагнозом ВП, средний возраст – 61,5±12,2 лет, 52,5% мужчин (таблица 1). Исследуемая когорта лиц на основании данных о наличии СД 2 типа, 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.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

Показатель	ВП+СД2 (n=54)	ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст, годы M±SD	65,1±8,6	58,8±13,4	0,002	1,05 (1,02-1,09)
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 ²), M±SD	30,1±3,4	27,6±3,9	<0,01	1,12 (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 (0,47-2,30)
Тяжелая ВП, n (%)	18 (33,3)	10 (15,2)	0,02	2,8 (1,16-6,75)

Сравнение показателей критерия IDSA/ATS, показало, что для лиц с ВП, ассоциированной СД 2 типа чаще сопутствует выраженная ДН, требующая ИВЛ, многодолевая локализация инфильтрации, уремия и лейкопения.

Особенности сопутствующей патологии среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Пациентам с ВП, ассоциированной СД 2 типа, значимо чаще сопутствуют хронические заболевания, по сравнению с пациентами без СД (70,4% vs 43,9%, соответственно; $p < 0,05$). Из числа хронических ССЗ, пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, значимо чаще сопутствуют ГБ, ИБС и СН. Острые ССЗ в анамнезе, такие как ИМ и ОНМК также имеют значимые межгрупповые различия.

Анализ анамнестических данных пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Сроки госпитализации и начало адекватной терапии является решающей в успешном лечении пациентов с ВП. Среднее значение времени от начала заболевания до госпитализации среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, с группой сравнения не отличались ($6,2 \pm 2,4$ vs $6,1 \pm 2,7$ дней, соответственно; $p = 0,85$). Системную АБТ ≥ 2 дней за 3 месяца до госпитализации получали 5 (9,3%) пациентов ВП, ассоциированной СД 2 типа, и 6 (9,1%) пациентов с ВП без СД ($p = 0,98$). По количеству госпитализаций в течение ≥ 2 суток в течение 3 месяцев, причиной которого явились ССЗ, сравниваемые группы также не различались (5,6% vs 3,0%, соответственно; $p = 0,49$). Подавляющая часть пациентов с ВП не вакцинированы от гриппа (94,4%) и от пневмококка (100%).

Оценка статуса СД 2 типа среди пациентов с ВП. Продолжительность СД 2 типа составила $9,2 \pm 6,6$ лет, при этом среди пациентов с ТВП, длительность СД значимо превышала таковую у пациентов с нетяжелой ВП ($11,7 \pm 7,1$ vs $7,9 \pm 6,1$ лет, соответственно; $p < 0,05$). Более двух трети пациентов с ВП (68,5%) страдали СД 2 типа более 5 лет, почти половине пациентов (40,7%) диагноз СД 2 типа установлен более 10 лет назад, при этом среди пациентов с ВП, со стажем СД ≥ 10 лет, наблюдается больше случаев ТВП (61,1% vs 30,6%, соответственно; $p < 0,05$). Большинству пациентов в ближайшие 3 месяца исследование HbA1c 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.

Анализ клинических особенностей пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа. У госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, реже отмечалось острое начало заболевания, 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 движений и степень насыщения крови кислородом достоверно не отличались между двумя группами (таблица 2).

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

Показатель	ВП+СД2 (n=54)	ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ)
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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, n (%)	8 (27,6)	27 (56,3)	0,01	0,30 (0,11-0,80)
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 \pm SD	22,8 \pm 6,9	22,4 \pm 6,2	0,77	1,47 (0,94-1,55)
SpO ₂ %, M \pm SD	90,3 \pm 5,6	91,5 \pm 6,1	0,26	0,05 (0,97-1,10)
САД (мм. рт. ст.), M \pm SD	138 \pm 25,4	133,7 \pm 15,2	0,38	5,12 (0,97-6,01)
ДАД (мм. рт. ст.), M \pm SD	94,8 \pm 17,8	88,9 \pm 11,0	0,03	1,03 (1,002-1,06)
ЧСС (уд/мин), M \pm SD	96,4 \pm 18,0	89,6 \pm 17,6	0,04	1,02 (1,001-1,04)

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%). В группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, уровень лимфоцитов был значимо ниже показателей в группе пациентов с ВП без СД, что может свидетельствовать о нарушении иммунного ответа на воспаление среди лиц, страдающих СД (таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные показатели периферической крови при поступлении пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	ВП+СД2 (n=54)	ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ)
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$), M \pm SD	4,43 \pm 0,6	4,51 \pm 0,5	0,64	1,76 (0,41-1,73)
Гемоглобин (г/л), M \pm SD	136,9 \pm 13,0	134,2 \pm 12,9	0,98	1,24 (0,97-1,03)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), M \pm SD	11,1 \pm 5,6	14,2 \pm 4,3	0,001	0,88 (0,82-0,95)
Нейтрофилы п/я ($\times 10^9/\text{л}$), M \pm SD	7,2 \pm 3,6	10,2 \pm 3,3	0,0001	0,78 (0,69-0,88)
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$), M \pm SD	2,9 \pm 1,9	3,8 \pm 1,9	0,01	0,77 (0,63-0,95)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$), M \pm SD	225,8 \pm 65,4	208,3 \pm 75,4	0,18	0,997 (0,99-1,00)
СОЭ (мм/ч) M \pm SD	21,5 \pm 7,6	22,4 \pm 7,5	0,56	1,001 (0,95-1,05)

В группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, характерна гипергликемия, в отличие от пациентов из группы с ВП без СД, средний уровень глюкозы среди которых не превышал референсные значения (таблица 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели крови в день поступления в стационар

Показатель	ВП+СД2 (n=54)	ВП-СД2 (n=66)	p	ОШ (95% ДИ)
Глюкоза (ммоль/л)*, M±SD	10,5±2,9	5,6±1,4	<0,01	3,47 (2,21-5,46)
Общий белок (г/л), M±SD	67,1±8,1	71,2±9,9	0,016	0,95 (0,91-0,99)
Альбумин (г/л), M±SD	39,0±7,0	42,4±7,2	0,010	0,93 (0,89-0,98)
Мочевина (мг/дл.), M±SD	14,7±4,6	13,0±3,0	0,024	1,21 (1,096-1,34)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), M±SD	87,1±14,6	72,0±15,4	0,0001	0,94 (0,91-0,96)
СКФ _{СКД-ЕР1} (мл/мин/1,73 м ²), M±SD	70,1±14,9	90,1±18,4	0,0001	0,94 (0,91-0,96)
СРБ (мг/л), M±SD	89,8±54,9	111,3±53,8	0,028	0,99 (0,98-0,99)

Примечание: *случайное определение глюкозы.

Оценка эффективности стартовой АБТ ВП у госпитализированных больных с СД 2 типа. В группе пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, 100% лиц имели дополнительные ФР наличия антибиотикорезистентных возбудителей. Среди пациентов с ВП, не ассоциированной СД 2 типа таких пациентов оказалось 22,7%. В день госпитализации, после установления диагноза ВП в соответствии с критериями IDSA/ATS, проводилась оценка тяжести ВП, затем в соответствии с разработанным протоколом исследования назначалась стартовая эмпирическая АБТ (таблица 5).

Таблица 5 – Схемы стартовой эмпирической АБТ у пациентов с ВП

Группы пациентов	Схема стартовой эмпирической АБТ	Частота назначения, абс.	
		ВП+СД2 (n=54)	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 ТВП 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 ТВП 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, значительно меньше лиц с положительной динамикой ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ

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)

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% vs 76,8%, соответственно; $p<0,05$), среди пациентов с тяжелой ВП таких различий нет (44,4% vs 60,0%, соответственно; $p=0,43$).

Среди пациентов с ВП из наблюдаемой группы и группы сопоставления, у которых стартовая эмпирическая АБТ была эффективной (25 и 49 пациентов, соответственно), впоследствии оценивалась возможность 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 ($5,6\pm 1,1$ vs $4,8\pm 1,3$ дней, соответственно; $p<0,05$). Для тяжелой ВП разница в длительности до достижения критериев стабильности не значима ($7,7\pm 1,0$ vs $6,5\pm 0,8$ дней, соответственно; $p=0,05$).

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 без СД – $8,3\pm 1,5$ дней. Среди пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, длительность АБТ до достижения критериев достаточности составила $15,8\pm 1,0$ дней, без СД – $13,3\pm 0,8$ дней.

Полученные данные свидетельствуют о том, что стартовая эмпирическая терапия ВП, которой пользовались врачи с учетом клинических рекомендаций в отношении всех пациентов, имеющих коморбидную патологию, без учета этиологической специфики пациентов с СД 2 типа, оказалась недостаточно эффективной, по сравнению с пациентами без СД 2 типа, в том числе и среди лиц с ФР 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.

Анализ структуры возбудителей ВП и оценки чувствительности к АБП у госпитализированных больных с СД 2 типа. Количество пациентов, подвергшихся культуральному исследованию мокроты в наблюдаемой группе составило 44 человека, в группе сопоставления 52 человека (81,5% и 78,8%, соответственно), исследование не всех пациентов связано с трудностями в получении мокроты из очага воспаления до АБТ. Частота установления этиологической структуры возбудителя ВП не различалась, составляя 63,6% (28/44) и 59,6% (31/52), соответственно. Этиологический фактор ВП в обеих группах установлен как бактериальная моноинфекция в 43 случаях. Различия в этиологической структуре ВП при моноинфекции представлены в таблице 7.

Наиболее часто встречаемыми ассоциациями были *Streptococcus pneumoniae* с другими возбудителями ВП. 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).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика этиологической структуры ВП

Этиология ВП	ВП+СД2 (n=28)	ВП-СД2 (n=31)
<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
<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

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), проводился анализ этиологической структуры ВП с дальнейшей коррекцией АБТ с учетом данных микробиологического исследования, которые 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 без СД, составивший 15 из 17 случаев (88,2%).

В группе лиц с нетяжелой ВП с СД 2 типа, достижение критериев достаточности наступило позже, по сравнению с группой лиц без СД (13,6±1,2 vs 11,4±1,2 дней, соответственно; $p<0,05$). Для тяжелой ВП межгрупповые различия в длительности стационарного лечения отсутствовали (15,6±2,1 vs 14,0±1,0 дней, соответственно; $p=0,23$).

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 значимо больше, по сравнению с

группой контроля (29,6% vs 9,1%, соответственно, $p < 0,05$). 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 ОН, ИМ и аритмии (7,4% и 0%), ИТШ (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%), лактатацидоз (9,2%), гиперосмолярное гипергликемическое состояние (1,5%) и диабетический кетоацидоз (3,7%). 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).

Оценка краткосрочных и долгосрочных летальных исходов у пациентов с СД 2 типа, течение которой осложнилось 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), 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 – ОН, не ассоциированной СД 2 типа – в одном случае – ИТШ, в другом – ОДН. Летальный исход от любой причины в течение 12 месяцев наблюдения после выписки из стационара был у 12 (10,0%) пациентов из 120 участвующих в исследовании (10 vs 2 случаев ВП с и без СД 2 типа, соответственно). Среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа общая выживаемость, оцененная с момента выписки из стационара до истечения 12 месяцев, была ниже, по сравнению с пациентами без СД 2 типа (77,8% vs 93,9%, соответственно; $p < 0,05$), при этом наличие СД 2 типа у пациентов с ВП повышает вероятность летального исхода в 4 раза (ОШ 4,19; 95% ДИ 1,35-13,00).

Анализ маркеров, ассоциированных с неэффективностью стартовой эмпирической АБТ ВП у пациентов с СД 2 типа. Среди пациентов с СД 2 типа, неэффективная стартовая эмпирическая АБТ ВП наблюдалась в 53,7% (29/54) случаев, что обусловлено рядом ФР, 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 (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,95-1,06), пола (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,14-1,35), курением (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,41-3,61), тяжести ВП (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,36-3,49), вместе с тем, неэффективность стартовой эмпирической АБ, ассоциирована с грамотрицательной бактериальной флорой (ОШ 7,50; 95% ДИ 1,28-44,10; $p < 0,05$), микст-инфекции (ОШ 11,20; 95% ДИ 1,53-136,20; $p = 0,01$), госпитализацией позже третьих суток от начала болезни (ОШ 3,48; 95% ДИ 1,13-10,70; $p < 0,05$), наличием хронических осложнений СД 2 типа (ОШ 5,20; 95% ДИ 1,50-18,00; $p < 0,05$), уровнем HbA1c при поступлении $\geq 11\%$ (ОШ 7,03; 95% ДИ 1,38-35,80; $p < 0,05$), наличием значимых сопутствующих заболеваний (ОШ 3,77; 95% ДИ 1,09-13,12; $p < 0,05$), в том числе и наличием СН (ОШ 5,18; 95% ДИ 1,26-21,30; $p < 0,05$). Инсулинотерапия в анамнезе, в отличие от перечисленных ФР, увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ ВП на 79,6% (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,05-0,76; $p < 0,05$). Наличие в анамнезе СД 2 типа снижает эффективность стартовой эмпирической АБТ в 3,3 раза (ОШ 3,34; 95% ДИ 1,55-7,21; $p < 0,05$), так же как уровень гликемии при поступлении > 7

ммоль/л, независимо от наличия СД 2 типа в анамнезе (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,10-4,95; $p < 0,05$).

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. Так, среди пациентов с СД 2 типа, вероятность развития тяжелой ВП с увеличением возраста на 1 год, возрастает в 1,08 раза (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,01-1,16; $p < 0,05$), среди лиц с никотиновой зависимостью повышена в 6,8 раза (ОШ 6,76; 95% ДИ 1,90-23,90; $p < 0,05$), среди лиц с ХОБЛ в 11 раз (ОШ 11,00; 95% ДИ 2,50-49,30; $p < 0,05$), среди лиц с ХБП повышена в 4,1 раза (ОШ 4,10; 1,20-14,30; $p < 0,05$), среди лиц с длительностью СД 2 типа 10 лет и более в 3,6 раза (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,09-11,70; $p < 0,05$), среди лиц с уровнем HbA1c $\geq 11\%$ при поступлении на лечение, вероятность развития ВП тяжелого течения в 8 раз выше (ОШ 8,00; 95% ДИ 2,00-32,10; $p < 0,05$).

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 ФР, ассоциированные с развитием острых недиабетических осложнений в процессе терапии ВП у пациентов с СД 2 типа. 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 (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,20-14,30; $p < 0,05$). Так же, риск развития осложнений возрастает в 5 раз при наличии ХОБЛ (ОШ 5,13; 95% ДИ 1,31-20,09; $p < 0,05$), при наличии в анамнезе ОНМК – в 4,2 раза (ОШ 4,15; 95% ДИ 1,11-15,50; $p < 0,05$), при отсутствии эффекта от стартовой эмпирической АБТ – в 6 раз (ОШ 5,95; 95% ДИ 1,50-24,30; $p < 0,05$), при показателе уровня HbA1c $\geq 11\%$ при поступлении – в 4,2 раза (ОШ 4,20; 95% ДИ 1,20-15,50; $p < 0,05$). С каждым годом стажа СД 2 типа, риск развития недиабетических осложнений возрастает в 1,10 раза или на 9,7% (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01-1,20; $p < 0,05$). При этом у пациентов с СД 2 типа между острыми недиабетическими осложнениями ВП и острыми диабетическими осложнениями имеется статистически значимая прямая зависимость ($p < 0,05$).

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 (ОШ 4,14; 95% ДИ 1,20-14,30; $p < 0,05$), неизвестная этиология ВП (ОШ 3,37; 0,98-11,70; $p < 0,05$), наличие ХБП (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,07-13,10; $p < 0,05$), уровень HbA1c $\geq 11\%$ при поступлении (ОШ 6,60; 95% ДИ 1,70-25,70; $p < 0,05$), что, вероятно, приводит к интенсификации инсулинотерапии (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,20-15,90; $p < 0,05$), которая в своем большинстве приводит к

гипогликемическим осложнениям, наличие острых недиабетических (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,07-13,10; $p < 0,05$) и хронических диабетических осложнений (ОШ 5,09; 95% ДИ 1,01-25,60; $p < 0,05$).

Анализ маркеров, ассоциированных с выживаемостью пациентов с ВП и СД 2 типа. Установлено, что 6-месячная выживаемость среди пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, составляет 65%, с нетяжелой ВП – 91,5%, при сроке госпитализации от начала заболевания ВП более 3 суток – 72,5%, до 3 суток – 92,5%, при наличии ГБ – 72,5%, при отсутствии ГБ – 95,5%, при наличии в анамнезе ОНМК – 52,5%, при отсутствии ОНМК – 92,5%, при наличии ХОБЛ – 46,0%, при отсутствии – 92,5%, при установленной этиологии – 89,0%, при неустановленной – 68,0%, при стаже СД 2 типа ≥ 10 лет – 66,0%, при меньшем стаже СД – 94,0%, при уровне $HbA1c \geq 11,0\%$ – 57,0%, при меньшем уровне – 90,0%, при возникновении в процессе лечения ВП острых недиабетических осложнений – 50,0%, при отсутствии таковых – 95,0% (рисунок 1).

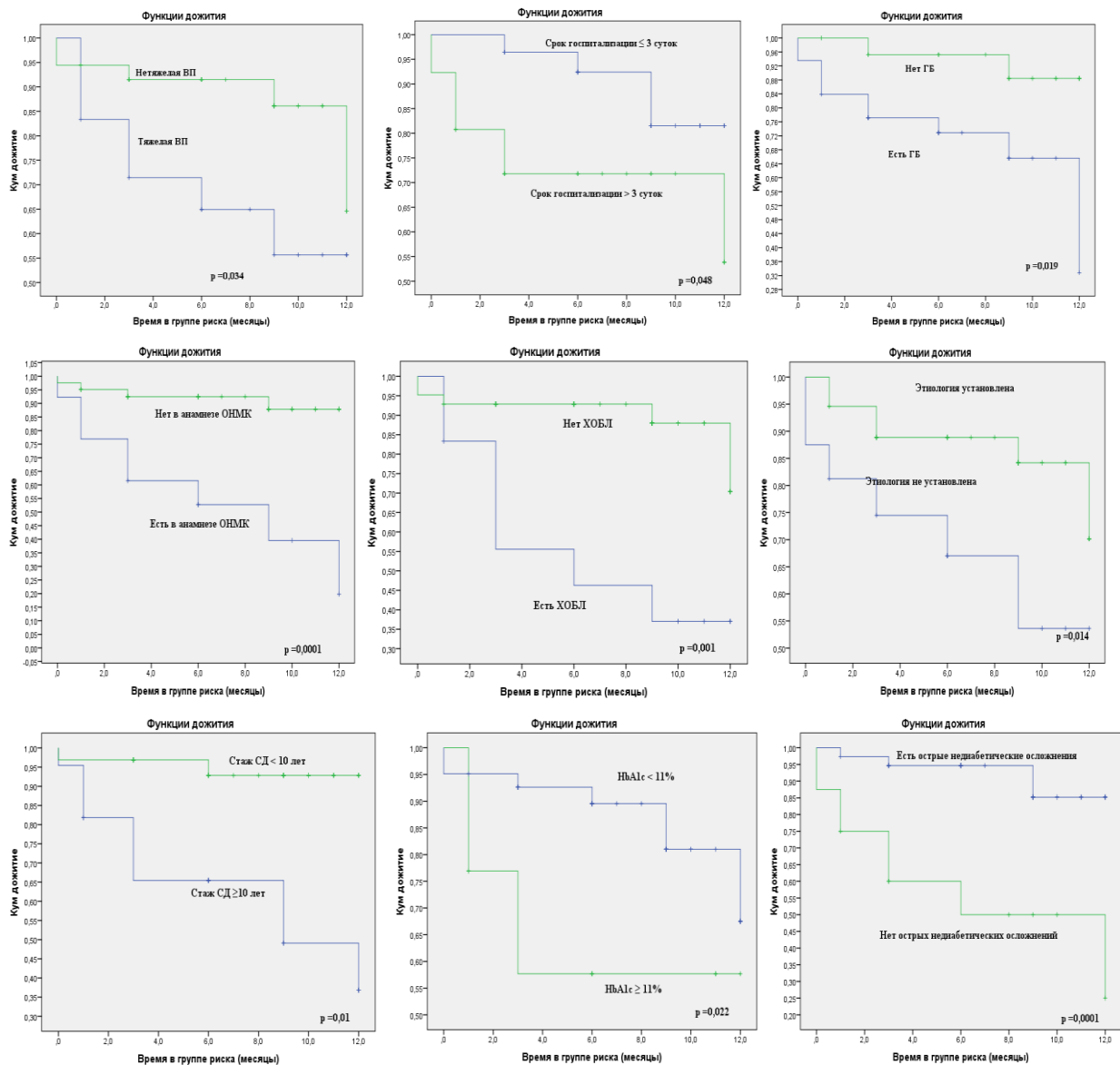


Рисунок 1 – Различия в выживаемости пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа, в зависимости от наличия факторов риска

Разработка системы поддержки принятия врачебных решений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Прогностические модели являются основой системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), позволяющих врачу на основе индивидуальных клиничко-лабораторных и других данных о пациенте получить ценную информацию об уровне вероятности развития того или иного клинического состояния или исхода и выстроить правильную тактику ведения пациента.

Длительность стационарного лечения среди пациентов с ВП значительно варьирует в широких пределах, составляя в среднем $16,2 \pm 3,4$ и изменяется в диапазоне 13 дней (11-24 дня) и в общей сложности для 120 пациентов составляя 1948 дней. Длительность госпитализации напрямую связана с медицинскими расходами системы здравоохранения. 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 ($p < 0,05$), наличие сопутствующих заболеваний ($p < 0,05$), 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 ($p < 0,05$). С использованием установленных переменных 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)/ ≥ 60 лет (1); X2 – наличие сопутствующих заболеваний (0)/отсутствие сопутствующих заболеваний (1); X3 – уровень HbA1c (%); X4 – продолжительность от начала заболевания до настоящей госпитализации (дней). На базе математической модели разработана программа, которую назвали «Повышение эффективности ведения внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа в стационарной практике».

Оценка эффективности разработанной системы поддержки принятия врачебных решений среди пациентов с ВП, ассоциированной СД 2 типа. Сравнение основных клиническо-демографических и анамнестических характеристик пациентов из наблюдаемой и контрольной групп с ВП, ассоциированной СД 2 типа, свидетельствуют об их сопоставимости, что позволяет их использовать для сравнения эффективности разработанной СППВР в отделении.

Результаты оценки эффективности эмпирической АБТ через 72 часа после госпитализации позволили установить, что в наблюдаемой группе лиц значимо выше количество пациентов с положительной динамикой, составившей 71,4%, против 46,3% ($p = 0,03$). Среди наблюдаемой 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 значимо ниже, по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, из группы контроля, составившей $5,6 \pm 1,1$ дней ($p = 0,04$). Среди сравниваемых групп с тяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, различия в длительности до достижения критериев

стабильности отсутствовали, составляя $7,5 \pm 1,3$ vs $7,7 \pm 1,0$ дня, соответственно ($p=0,54$).

Для пяти пациентов с нетяжелой ВП из наблюдаемой группы потребовалась коррекция АБТ. Среди пациентов с нетяжелой ВП с эффективной стартовой этиотропной АБТ из наблюдаемой группы длительность лечения до достижения критериев достаточности составил $9,4 \pm 2,1$ дня, что значимо ниже длительности в группе контроля, составившего $10,2 \pm 2,6$ дня ($p=0,04$). Сравнение длительности лечения в группах пациентов с нетяжелой ВП, стартовая эмпирическая терапия которых оказалась неэффективной, показало, что в наблюдаемой группе пациентов длительность лечения значимо ниже, по сравнению с пациентами из группы контроля ($12,0 \pm 1,2$ vs $13,6 \pm 1,2$ дней, соответственно; $p=0,03$).

В отличие от группы пациентов с нетяжелой ВП, ассоциированной СД 2 типа, из группы контроля, в наблюдаемой группе пациентов наблюдалось значительно меньше острых осложнений в процессе лечения ВП, как диабетических, так и недиабетических ($p=0,03$).

Представленные результаты сравнительного анализа наблюдаемой 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.

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 66,7%) 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=4,20; 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 СД2 в анамнезе, может привести к гипо- или гипергликемическим состояниям, в связи с чем рекомендовано проводить ежедневное мониторирующее 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Байсултанова, Р. Э. П.** Внебольничная пневмония у лиц с сахарным диабетом: эпидемиология, этиология, диагностика, лечение и профилактика / Р. Э. П. Байсултанова, С. А. Рачина, М. В. Сухорукова, Н. В. Иванчик // Практическая пульмонология. – 2020. – №1. – С. 38-48.

2. **Байсултанова, Р. Э. П.** Болезни органов дыхания в структуре первичной заболеваемости населения Чеченской Республики в условиях пандемии COVID-19 / Р. Э. П. Байсултанова // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 48. – С. 2500-2506.

3. **Байсултанова, Р. Э. П.** Практика лечения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в многопрофильном стационаре / Р. Э. П. Байсултанова, С. А. Рачина, И. М. Котидис, О. А. Купрюшина, С. Альхаласех // Пульмонология. – 2022. – Т.32. – №4. – С. 568-575.

4. Карнаушкина, М. А. Анализ маркеров, ассоциированных с неблагоприятными клиническими исходами в процессе госпитальной терапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / М. А. Карнаушкина, **Р. Э. П. Байсултанова**, Э. М. Османов, С. М. Акаева, Л. Р. Эльжуркаева, М. Р. Токаева // Терапия. – 2023. – №3. – С. 44-51.

5. **Байсултанова, Р. Э. П.** Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов / Р. Э. П. Байсултанова, Э. М. Османов, С. М. Акаева, М. А. Карнаушкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т.32. – №1. – С.30-35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ – антибиотикотерапия	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
АМП – антимикробный препарат	ПЦР - полимеразная цепная реакция
ВП – внебольничная пневмония	САД – систолическое артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
ДАД – диастолическое артериальное давление	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ДН – дыхательная недостаточность	СН – сердечная недостаточность
ИМ – инфаркт миокарда	ТВП – тяжелая внебольничная пневмония
ИМТ – индекс массы тела	ФР – факторы риска
ИТШ – инфекционно-токсический шок	ХБП – хроническая болезнь почек
ОАК – общий анализ крови	
ОГК – органы грудной клетки	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	

Байсултанова Роза Элим-Пашаевна (Российская Федерация)

Внебольничная пневмония у больных сахарным диабетом 2 типа: этиология, особенности клиники, структура назначаемой терапии в стационарной практике

В проспективное исследование включено 54 пациента с внебольничной пневмонией (ВП), ассоциированной сахарным диабетом (СД) 2 типа и 66 пациентов с ВП без СД. Пациенты с ВП, ассоциированной СД 2 типа характеризовались более старшим возрастом, тяжелым течением ВП, наличием сопутствующих заболеваний, менее типично острое начало заболевания и наличие кашля, чаще наблюдался субфебрилитет, двустороннее поражение легких, ниже уровень лейкоцитов, п/я нейтрофилов, лимфоцитов и СРБ. Эффективность стартовой эмпирической антибиотикотерапии (АБТ) ВП с СД 2 типа ниже, по сравнению с лицами без СД. Факторами, ассоциированными с низкой эффективностью АБТ ВП являются контаминация грамотрицательной флорой, госпитализация позже 3-х суток от начала болезни, хронические осложнения СД, уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$, наличие сопутствующих заболеваний. Инсулинотерапия в анамнезе увеличивает вероятность успешной эмпирической АБТ. При ВП более характерно преобладание грамотрицательной микрофлоры как при моноинфекции, так и при ассоциации. Наиболее частыми возбудителями являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. Факторами, ассоциированными с высоким риском развития осложнений, стали тяжесть ВП, наличие ХОБЛ, ОНМК в анамнезе, неэффективность эмпирической АБТ, стаж СД, уровень HbA1c при поступлении $\geq 11\%$, неизвестная этиология ВП, наличие ХБП.

Baysultanova Rosa Elim-Pashaevna (Russian Federation)

Community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes mellitus: etiology, clinical features, structure of prescribed therapy in hospital practice

A prospective study included 54 patients with community-acquired pneumonia (CAP) associated with type 2 diabetes mellitus (DM) and 66 patients with CAP without diabetes. Patients with CAP associated with type 2 diabetes were characterized by older age, severe CAP, the presence of concomitant diseases, a less typical acute onset of the disease and the presence of cough, low-grade fever, bilateral lung damage, lower levels of leukocytes, subcutaneous neutrophils, lymphocytes and CRP. The effectiveness of initial empirical antibiotic therapy (ABT) for CAP with type 2 diabetes is lower compared to individuals without diabetes. Factors associated with the low effectiveness of ABT CAP are contamination with gram-negative flora, hospitalization later than 3 days from the onset of the disease, chronic complications of diabetes, HbA1c level on admission $\geq 11\%$, and the presence of concomitant diseases. A history of insulin therapy increases the likelihood of successful empirical ABT. With CAP, the predominance of gram-negative microflora is more typical, both in monoinfection and in association. The most common pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. Factors associated with a high risk of developing complications were the severity of CAP, the presence of COPD, a history of stroke, ineffectiveness of empirical antibiotic therapy, length of diabetes mellitus, and HbA1c level at admission $\geq 11\%$, unknown etiology of CAP, presence of CKD.