

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ
КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Пневмония, вызванная карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, нередко имеет тяжёлое течение и значительный риск неблагоприятного исхода. Для своевременной оценки состояния пациента и выявления высокого риска неблагоприятного исхода предложены различные шкалы и индексы. Для лечащего врача важным является простота применения и прогностическая точность используемого при оценке индекса.

Целью исследования являлась оценка диагностической значимости клинических и лабораторных параметров для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*. Ретроспективно проанализирован 71 случай пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. Были сформированы две группы пациентов в зависимости от исхода: группа 1 — 41 пациент, выписанный из стационара по завершении лечения; группа 2 — 30 пациентов с летальным исходом. Проанализирована структура сопутствующих заболеваний, индекс массы тела (ИМТ), сатурация крови (SpO₂), показатели гемограммы, С-реактивный белок (СРБ). Установлено, что для пациентов с летальным исходом характерны более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов в гемограмме, отношение нейтрофилы/лимфоциты (НЛИ), СРБ, ИМТ; более низкие показатели лимфоцитов, SpO₂. Наиболее значимыми прогностическими показателями неблагоприятного исхода являются лимфоциты, нейтрофилы, НЛИ, ИМТ.

Для прогнозирования риска летального исхода нами предложен индекс (ИМТ*НЛИ)/SpO₂. Проведён ROC-анализ: значения AUC равнялись 0,99 (0,93–1,00), чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 97,6% при точке разделения >1,53, индекс Юдена — 0,98. Диагностическая значимость индекса (ИМТ*НЛИ)/SpO₂ (при пороговом значении >1,53): чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,8%, отрицательная прогностическая ценность — 100,0%, точность — 97,2 процента. Предлагаемый индекс (ИМТ*НЛИ)/SpO₂ (при уровне >1,53) является индексом, который может быть предпочтительным для прогнозирования летального исхода пневмонии, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, ввиду высокой чувствительности (100%) и специфичности (97,6%), а также простоты применения.

Ключевые слова: прогнозирование летального исхода, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), карбапенемрезистентная *K. pneumoniae*

Введение

K. pneumoniae представляет собой существенную проблему для мирового здравоохранения, в том числе и Республики Беларусь, ввиду растущей резистентности к антибиотикам (АБ) и способности вызывать тяжёлые инфекции, которые нередко

завершаются неблагоприятным исходом. В период и после пандемии COVID-19 во всём мире отмечается рост антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* [1–4]. В списке приоритетных бактериальных патогенов Всемирной организации здравоохранения, пересмотренном в 2024 году,

карбапенемрезистентная *K. pneumoniae* занимает первую позицию среди лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Устойчивость к карбапенемам является признаком множественной и экстремальной антибиотикорезистентности. Тяжесть бремени инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, требует разработки новых препаратов для лечения, проработки стратегий назначения новых схем АБ [5, 6].

В структуре бактериальных возбудителей пневмонии как внегоспитальной, так и нозокомиальной в последние годы всё чаще встречается полирезистентная *K. pneumoniae* [7, 8]. По данным Itani R. и др., факторами риска развития клебсиеллезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью являются мужской пол, недавнее применение антибиотиков и длительное пребывание в стационаре [9]. По результатам исследования, проведённого Wu C. и др., пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и предшествующее применение карбапенемов связаны с высоким риском развития клебсиеллезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью. Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекцией, вызванной резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*, являлись гипопроотеинемия, длительное лечение в условиях стационара, антибиотикотерапия более 15 дней [10].

В случае выявления у пациентов с пневмонией в мокроте или промывных водах (ПВБ) карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* помимо назначения эффективной схемы АБ необходимо своевременно оценить тяжесть состояния пациента и риск неблагоприятного исхода. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, НЛИ) является известным прогностическим показателем смертности пациентов с пневмонией. Имеются данные, что НЛИ, рассчитанный в день выявления инфекции, вызванной резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*,

коррелировал со смертностью госпитализированных пациентов [11, 12].

Поиск наиболее простого в использовании и в то же время чувствительного индекса для оценки риска летального исхода госпитализированных пациентов с выделенной из мокроты/ПВБ карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* не прекращается. Применение такого индекса может позволить лечащему врачу незамедлительно скорректировать тактику ведения пациента.

Цель исследования

Оценить диагностическую значимость клинических и лабораторных параметров для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*.

Материал и методы исследования

Ретроспективно проанализирован 71 случай пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. Объектом исследования являлись взрослые пациенты, проходившие лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулёзная клиническая больница» (У «ГОТКБ») в 2023–2024 годах по поводу пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, выделение из мокроты, ПВБ карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* в диагностически значимых количествах (10^6 КОЕ/мл и более). У всех пациентов тесты на маркеры вируса SARS-CoV-2 были отрицательными.

Проанализирована структура сопутствующих заболеваний, индекс массы тела (ИМТ), сатурация крови (SpO_2), показатели гемограммы, С-реактивный белок (СРБ). Рассчитано отношение нейтрофилов/лимфоциты (НЛИ) из общего анализа крови. Использованы клинические и лабораторные данные в день забора мокроты и ПВБ для микробиологического исследования.

В группу исследования вошли 17 женщин и 54 мужчины. Медиана возраста пациентов составила 63,0 (55,0–71,0) года (минимальный возраст — 22 года, максимальный —

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=30)	p
Пол: м/ж	31/10	23/7	0,918
Возраст (Me, Q ₁ –Q ₃)	60,0 (49,5–68,0)	69,0 (63,0–76,0)	<0,001
Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, абс. (%)	5 (12,2)	19 (46,3)	<0,001
Применялась искусственная вентиляция лёгких, абс. (%)	0 (0,0)	8 (26,7)	<0,001

85 лет). 24 человека (33,8%; 23,0–46,0) получали лечение в ОРИТ и 47 пациентов (66,2%; 54,0–77,0) — в пульмонологических отделениях. Искусственная вентиляция лёгких применялась 8 пациентам (11,3%; 5,0–21,0). Летальным исходом завершилось лечение у 30 пациентов (42,3%; 30,6–54,6).

Были сформированы две группы пациентов в зависимости от исхода: группа 1 — 41 пациент, выписанный из стационара по завершении лечения; группа 2 — 30 пациентов с летальным исходом. Характеристика анализируемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Отягощённый преморбидный фон отмечен у 39 пациентов (95,1%; 83,5–99,4) группы 1 и у всех 30 пациентов (100,0%; 88,4–100,0) группы 2 без статистически значимых различий ($p=0,22$). Данные о сопутствующих заболеваниях представлены в таблице 2.

У пациентов группы 2 чаще в анамнезе присутствовали метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение) и цереброваскулярные заболевания.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета «Statistica 12.5» и MedCalc, v. 18.9.1. Для представления

данных рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал (Q₁–Q₃). Сопоставление групп по количественным признакам выполнено с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для относительных значений определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ) методом Клоппера — Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на госпитальную летальность проводили расчёт отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода использовался анализ ROC-кривых с вычислением AUC (площади под кривой), 95% ДИ для AUC, определением точки разделения (cut-off) по критерию Юдена (J), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) для данной точки. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p<0,05$).

Результаты исследования

Некоторые показатели гемограммы, полученные в день забора мокроты/ПВБ

Таблица 2 — Данные о сопутствующей соматической патологии пациентов исследуемых групп

Сопутствующие заболевания, абс. (%)	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=30)	p
Болезни системы кровообращения	27 (65,9)	22 (73,3)	0,501
Цереброваскулярные заболевания	6 (14,6)	9 (30,0)	0,070
Метаболические нарушения	11 (26,8)	18 (60,0)	0,005
Хронические неспецифические заболевания лёгких	11 (26,8)	7 (23,3)	0,739
Онкологические заболевания	11 (26,8)	6 (20,0)	0,506
Хронические заболевания печени	3 (7,3)	3 (10,0)	0,689
Хронические заболевания почек	8 (19,3)	9 (30,0)	0,307

для микробиологического исследования, ИМТ, НЛИ, данные SpO_2 представлены в таблице 3.

Анализируя данные таблицы 3, мы видим, что для пациентов группы 2 характерны более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов в гемограмме, НЛИ, СРБ, ИМТ; более низкие показатели лимфоцитов, SpO_2 .

Проанализированы факторы риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, являлись госпитализация в ОРИТ (OR 126,8; 95% CI 21,62–742,99), наличие сахарного диабета и ожирения (OR 4,09; 95% CI 1,50–11,19). Исследователи из Москвы сообщают, что для пациентов ОРИТ, в биоматериалах которых обнаружена полирезистентная *K. pneumoniae*, факторами риска летальности являлись коморбидность, сепсис, длительная госпитализация, женский пол [13]. По данным Chen I.R. и др., наличие злокачественных новообразований и тяжёлое состояние пациента (по шкале APACHE II: возраст, тяжёлая органная дисфункция или иммунодефицит, ректальная температура, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, оксигенация, pH артериальной крови, натрий, калий, креатинин сыворотки крови, гематокрит, лейкоциты, оценка комы по шкале Глазго) связаны с высоким риском неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* [14].

Для определения прогностической значимости и пороговых значений показателей, имеющих значимые различия при сравнении в исследуемых группах, проведён ROC-анализ. Включены показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, СРБ, НЛИ, SpO_2 , ИМТ.

По данным таблицы 4, наиболее значимыми прогностическими показателями неблагоприятного исхода являются лимфоциты, нейтрофилы, НЛИ, ИМТ.

Для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*,

Таблица 3 — Клинические и лабораторные показатели пациентов анализируемых групп

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=30)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,4 (6,0–13,0)	14,0 (7,5–18,0)	0,031
Нейтрофилы, %	68,0 (61,2–75,0)	88,0 (82,0–91,0)	<0,001
Лимфоциты, %	18,5 (15,0–27,0)	7,0 (4,0–11,8)	<0,001
НЛИ	3,3 (2,3–4,1)	11,1 (9,4–20,1)	0,035
СРБ, мг/л	35,0 (16,0–63,7)	121,0 (70,6–140,0)	<0,001
SpO_2	96,0 (95,0–97,0)	90,0 (88,3–96,0)	<0,001
ИМТ	21,1 (20,1–22,9)	36,5 (30,7–39,3)	0,048

Таблица 4 — Прогностическое значение лабораторных показателей, НЛИ, SpO_2 , ИМТ для определения высокого риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью

Показатель	AUC; 95% CI	cut- off	Se, %	Sp, %	J
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,82; 0,71–0,90	>9,9	93,3	61,0	0,54
Нейтрофилы, %	0,99; 0,94–1,00	>76	96,7	95,1	0,96
Лимфоциты, %	0,96; 0,88–0,99	≤ 13	96,6	85,4	0,82
НЛИ	0,98; 0,92–1,00	>6,91	90,0	95,1	0,95
СРБ, мг/л	0,79; 0,68–0,88	>75	73,3	80,5	0,54
SpO_2	0,76; 0,64–0,85	≤ 93	60,0	92,7	0,53
ИМТ	0,97; 0,90–1,00	>27,1	86,7	90,2	0,90

нами предложен индекс: (ИМТ*НЛИ)/ SpO_2 . Данный индекс имел статистически значимые различия у пациентов исследуемых групп: медиана у пациентов группы 1 составила 0,8 (0,5–1,0), группы 2 — 4,7 (3,0–7,7), $p=0,024$. Для определения прогностической значимости и порогового значения индекса проведён ROC-анализ. Значения AUC равнялись 0,99 (0,93–1,00),

чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 97,6% при точке разделения $>1,53$, индекс Юдена равен 0,98.

Рассчитана диагностическая значимость индекса (ИМТ*НЛИ)/SpO₂ в прогнозировании риска неблагоприятного исхода у пациентов с помощью онлайн-калькулятора Medcalc Diagnostic test evaluation calculator (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php). Чувствительность теста (при пороговом значении $>1,53$) — 100,0%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,8%, отрицательная прогностическая ценность — 100,0%, точность — 97,2 процента. Для НЛИ (при пороговом значении $>6,91$) характерна чувствительность — 93,3%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,3%, отрицательная прогностическая ценность — 95,1%, точность — 94,4 процента.

В схожем исследовании, проведённом Wang Z., сообщается о том, что НЛИ, рассчитанный в день выявления инфекции, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, может быть фактором риска неблагоприятного исхода от всех причин и 28-дневной летальности. Предлагается использовать НЛИ также для оценки эффективности проводимого лечения [11]. По полученным нами данным, (ИМТ*НЛИ)/SpO₂ является более чувствительным и специфичным тестом для прогнозирования летальности пациентов с пневмонией, вызванной полирезистентной *K. pneumoniae*, чем НЛИ, так как в формулу расчёта включены не только показатели гемограммы, ИМТ, но и SpO₂, что является важным показателем для оценки тяжести состояния пациента с пневмонией.

Заключение

Прогноз неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, может быть определён при помощи НЛИ, который используется в прогнозировании тяжести течения и риска летального исхода при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Однако многие па-

раметры, которые важны в оценке состояния пациентов с пневмонией, в данном индексе не учитываются. (ИМТ*НЛИ)/SpO₂ (при уровне $>1,53$) является индексом, который может быть предпочтительным для прогнозирования летального исхода пневмонии, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, ввиду высокой чувствительности (100%) и специфичности (97,6%), а также простоты применения.

Библиографический список

1. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in different regions of China / Y. Li, C. Xie, Z. Zhang [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1380678.
2. An increased prevalence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* associated with the COVID-19 pandemic / C. Liu, J. Guo, S. Fan [et al.] // Drug Resist Updat. – 2024. – Vol. 77. – P. 101–124.
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data // Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. – 2023. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (date of access: 19.01.2025).
4. Prevalence and molecular determinants of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from Jazan, Saudi Arabia / T. Brek, A.K. Alghamdi, T.S. Abujaamel [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2023. – Vol. 17. – P. 1420–1429.
5. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance // Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> (date of access: 19.01.2025).
6. Sawa, T. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama // J Intensive Care. – 2020. – Vol. 8. – P. 13.
7. Bacterial pneumonia associated with multidrug-resistant Gram-negative pathogens: Understanding epidemiology, resistance patterns, and implications with COVID-19 / H.D. Hammoudi, M.C. Ayoub // F1000Research. – 2023. – Vol. 12. – P. 92.
8. Study on the Etiology and Clinical Manifestations of Community-Acquired Pneumonia in Adults in Western India / V.B. Vikhe, A.A. Faruqi, R.S. Patil [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(6). – P. e63132.
9. Risk factors associated with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a multicenter observational study in Lebanese hospitals / R. Itani,

H.M.J. Khojah, R. Kibrit [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 2958.

10. Analysis of Risk Factors and Mortality of Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection / C. Wu, L. Zheng, J. Yao // Infect Drug Resist. – 2022. – Vol. 15. – P. 2383-2391.

11. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in adult carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a retrospective cohort study. / Z. Wang, R. Li, Z. Yuan [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1461325.

12. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults

with Community-Acquired Pneumonia / E. Cataudella, C.M. Giraffa, S.Di Marca [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2017. – Vol. 65(8). – P. 1796–1801.

13. Сычев, И.Н. Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* / И.Н. Сычев, О.В. Игнатенко, С.В. Яковлев и [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – №21(1). – С. 24-34.

14. Clinical characteristics and outcomes of 56 patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* / I.R. Chen, P.H. Huang, P.F. Wu [et al.] // J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – Vol. 25. – P. 326-330.

K.V. Levchenko, V.M. Mitsura

PREDICTION OF FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* often has a severe course and a significant risk of unfavorable outcome. Various scales and indices have been proposed for timely assessment of the patient's condition and detection of a high risk of unfavorable outcome. For the attending physician, the ease of use and prognostic accuracy of the index used in the assessment are important. The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of clinical and laboratory parameters for predicting a fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. A total of 71 cases of pneumonia caused by *K. pneumoniae* with multiple and extreme drug resistance were retrospectively analyzed. Two groups of patients were formed depending on the outcome: group 1 – 41 patients discharged from the hospital upon completion of treatment; group 2 – 30 patients with a fatal outcome. The structure of concomitant diseases, body mass index (BMI), blood saturation (SpO₂), hemogram parameters, C-reactive protein (CRP) were analyzed. It was found that patients with a fatal outcome were characterized by higher leukocyte counts, neutrophils in the hemogram, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), CRP, BMI; lower lymphocyte counts, SpO₂. The most significant prognostic indicators of an unfavorable outcome are lymphocytes, neutrophils, NLR, BMI. To predict the risk of death, we proposed the index (BMI*NLR)/SpO₂. ROC analysis was performed: the AUC was 0,99 (0,93–1,00), test sensitivity 100,0%, specificity 97,6% at a cutoff point of > 1,53, Youden index 0,98. Diagnostic value of the index (BMI*NLR)/SpO₂ (at a threshold value > 1,53): test sensitivity is 100,0%, specificity is 95,1%, positive predictive value is 93,8%, negative predictive value is 100,0%, accuracy is 97,2%. The proposed index (BMI*NLR)/SpO₂ (at a level > 1,53) may be preferable for predicting a fatal outcome of pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, due to its high sensitivity (100%) and specificity (97,6%), as well as ease of use.

Key words: fatal outcome prediction, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), carbapenem-resistant *K. pneumoniae*

Поступила 23.01.25