

© ВИНОКУРОВА Д.А., КУЛИКОВ Е.С., ФЕДОСЕНКО С.В., СТАРОВОЙТОВА Е.А., ЧЕРНОГОРЮК Г.Э., ЮН В.Э., БАЛАГАНСКАЯ М.А.

УДК 616.24-002.153

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Факторы риска смерти и прогностические маркеры неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов

Д. А. Винокурова, Е. С. Куликов, С. В. Федосенко, Е. А. Старовойтова, Г. Э. Черногорюк, В. Э. Юн, М. А. Балаганская
Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) представляют собой серьезный вызов для систем здравоохранения во всем мире. Выявление факторов риска тяжелого течения и смерти может способствовать раннему выявлению пациентов высокого риска по развитию потенциальных осложнений и неблагоприятного исхода ВП. Проведен поиск литературы с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Elibrary, WoS, Cochrane в период с 1997 по 2022 год. Рассмотрено значение отдельных факторов, которые могут быть ассоциированы с более высоким риском смерти, включая социально-демографические параметры, сопутствующую патологию, проведение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, а также ряд лабораторных биомаркеров. По результатам анализа литературы не представляется возможным выделить единственный уникальный маркер, каждый из изученных параметров имеет свои ограничения в отношении предсказательной способности наступления смерти у больных с ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, факторы риска смерти, пневмония, биомаркеры, прокальцитонин, пресеписин, програнулин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Винокурова ДА, Куликов ЕС, Федосенко СВ, Старовойтова ЕА, Черногорюк ГЭ, Юн ВЭ, Балаганская МА. Факторы риска смерти и прогностические маркеры неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у взрослых пациентов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):22-32. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Risk factors of death and prognostic markers of the adverse outcome of community-acquired pneumonia in adult patients

D. A. Vinokurova, E. S. Kulikov, S. V. Fedosenko, E. A. Starovoytova, G. E. Chernogoryuk, V. E. Yun, M. A. Balaganskaya
Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. Community-acquired pneumonia (CAP) morbidity and mortality continues to pose a major challenge to health systems worldwide. Identification of risk factors for severe disease and death may facilitate early identification of patients at high risk for the development of potential complications and poor outcome of CAP. A search was conducted using PubMed, Scopus, eLibrary, WoS, Cochrane databases for literatures published from 1997 to 2022. The importance of individual factors that may be associated with a higher risk of death is considered, including sociodemographic parameters, comorbidities, invasive and non-invasive ventilation, as well as a number of laboratory biomarkers. Based on the results of the literature analysis, it is not possible to identify a single unique marker; each of the studied parameters has its own limitations regarding the predictive ability of death in patients with CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, mortality risk factors, pneumonia, biomarkers, procalcitonin, presepsin, progranulin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vinokurova DA, Kulikov ES, Fedosenko SV, Starovoytova EA, Chernogoryuk GE, Yun VE, Balaganskaya MA. Risk factors of death and prognostic markers of the adverse outcome of community-acquired pneumonia in adult patients. *Siberian Medical Review*. 2024;(1):22-32. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-22-32

Введение

Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) является серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на детальную изученность вопросов этиологии и патогенеза, а также современные и сравнительно эффективные методы лечения, инфекции нижних дыхательных путей являются ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, вызвав в 2019 г. 2,6 млн смертей во всем мире и являясь четвертой причиной смерти от всех причин [1]. В Европейском союзе ВП стала причиной почти 93 000 смертей в 2017 г., что составляет 2 % среди всех смертей [2]. На территории Российской Федерации, по данным Рос-

стата, смертность от ВП составила 74860 случаев в 2021 г. [3].

Особое значение приобретает тяжелая ВП, поскольку она связана со значительной смертностью. Пациенты с тяжелой пневмонией имеют более высокую смертность, которая достигает 21-22% и более длительную продолжительность пребывания в ОРИТ [4, 5].

Необходимо отметить, что риск смерти ассоциирован не только с периодом активной инфекции при ВП, но и с последующим развитием отсроченных осложнений. Так, сердечно-сосудистые события широко распространены и тесно связаны с неблагоприятными исходами как во время госпитализации, так и в

последующие 10 лет после перенесенной ВП, а период наибольшего риска наступает в первые 30 дней от начала заболевания [6].

Очевидно, что выявление пациентов с более высоким риском смерти при постановке диагноза или на раннем этапе развития осложнений является клинической целью прогнозирования возможных осложнений и, следовательно, адекватного планирования их последующего наблюдения.

На протяжении длительного времени во всем мире проводятся исследования, направленные на поиск клинических, биохимических, инструментальных маркеров, которые позволили бы максимально быстро и точно прогнозировать течение и исход внебольничной пневмонии. На основании накопленных данных разработаны различные прогностические системы оценки, наиболее популярными из которых являются CURB-65 (C (Confusion) – нарушение сознания; U (Urea) – азот мочевины >7 ммоль/л; R (Respiratory rate) – частота дыхания ≥ 30 /мин; B (Blood pressure) – систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., либо диастолическое <60 мм рт. ст. [7] и индекс тяжести пневмонии (PSI – Pneumonia Severity Index) [8]. Они позволяют врачу в короткий срок определить нуждается ли пациент в госпитализации и, если в этом есть необходимость, то где будет начато лечение в условиях отделения общего профиля или отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Но ни один из используемых прогностических подходов не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью, а поиск новых предикторов неблагоприятного течения ВП продолжается и сегодня.

Таким образом, целью данного обзора является рассмотрение клинико-анамнестических характеристик и лабораторных биомаркеров, значимость которых обсуждается в качестве потенциальных предикторов летального исхода при ВП, а также оценивается в настоящее время для разработки прогностических моделей при данном инфекционном заболевании.

Поиск литературы осуществлялся с использованием баз данных Pubmed, Scopus, Elibrary, WoS, Cohrane и ограничивался статьями, опубликованными в период с 1997 года (дата первой публикации о создании шкалы PSI) по декабрь 2022 года.

В ходе работы были рассмотрены 412 статей, из них 48 были включены в обзор. К включению рассматривались полнотекстовые публикации, включающие оригинальные исследования, охватывающие популяции пациентов в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом внебольничная пневмония. Анализу подверглись работы, посвященные прогностическим моделям, которые уже используются или только изучаются для определения риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВП.

Критериями исключения были: пневмонии внутрибольничные и связанные с оказанием медицинской помощи.

Для поиска статей использованы следующие поисковые слова и сочетания: «community-acquired pneumonia»; «mortality predictors» and «community-acquired pneumonia»; «risk factors» and «mortality community-acquired pneumonia», «внебольничная пневмония», «факторы риска летального исхода», «летальность при внебольничной пневмонии».

Возраст

Учеными установлено, что заболеваемость ВП различается в разных возрастных группах и неуклонно возрастает от 1,98 случаев на 1000 человек/год в возрасте 18-20 лет до 23,74 случаев на 1000 человек/год среди населения старше 90 лет [9].

В популярных прогностических шкалах CURB-65/CRB-65 выделено пороговое значение возраста – 65 лет и старше, что принято расценивать в качестве предиктора неблагоприятного исхода.

В ретроспективном исследовании Teixeira-Lopes et al. (2019), объединившем данные 294027 больных с ВП, госпитализированных на материковой части Португалии, уровень больничной смертности составил 20,4 %. При этом средний возраст умерших был значительно выше, чем у выживших и оказался 79,8 против 71,3 лет соответственно ($p < 0,01$), а риск смерти в популяции ≥ 65 лет был выше в 3,2 раза (ДИ95% 3,1-3,3), чем у пациентов в возрасте < 65 лет ($p < 0,01$) [10].

В исследовании под руководством Han et al. (2018) ($n=3131$) средний возраст исследуемой популяции составил $77,4 \pm 7,4$ года. Авторы отмечают, что летальность у пациентов ≥ 85 лет возрастает трехкратно по сравнению с больными в возрасте 65–74 лет (11,9 % против 3,2 % для стационарной смертности и 14,1 % против 4,7 % для 60-дневной смертности соответственно) [11]. В более раннем исследовании С.М. Luna et al. (2016), которое включило данные 6205 больных, разделенных на три возрастные группы (< 65 , 65-79 и ≥ 80 лет) смертность в изучаемых когортах составила 4,6 %, 7,5 % и 14,2 % соответственно. В исследовании также оценивалась взаимосвязь исходов ВП и сопутствующих заболеваний. Ученые установили, что до 80 лет сам по себе возраст не являлся фактором риска неблагоприятного исхода. Смертность в группе лиц моложе 65 лет с одной сопутствующей нозологией либо вообще без нее составила 4,2 %, что не отличалось от смертности пациентов в возрасте 65–79 лет, также имевших не более чем одно сопутствующее заболевание (4,9%) ($p > 0,05$). При этом у пациентов в возрасте 80 лет и старше, имевших не более одной сопутствующей патологии, летальность была 12,4 %, что оказалось достоверно выше, чем в группе пациентов 65-79 лет ($p < 0,001$) [12].

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

Влияние уровня жизни и дефицита питания на исходы ВП

В структуре смертности в странах с низким уровнем дохода инфекции нижних дыхательных путей занимают первое место среди всех причин, в то время как в развитых странах данная патология занимает лишь шестую позицию [12]. Одним из факторов, имеющих значение в данном вопросе, является уровень жизни.

Иранскими учеными под руководством Н. Jahanihashemi (2018) был проведен анализ различных факторов летального исхода при внебольничной пневмонии, в том числе социального характера. Среди включенных пациентов (n=621) 7,6 % скончались. При этом, по уровню достатка, среди умерших 53,2 % были отнесены к низшему экономическому классу согласно шкале социально-экономического статуса Modified BG Prasad [13], тогда как среди выживших в эту категорию попали только 31,9 % пациентов (p=0,003). В результате статистического анализа, бедность была определена как независимый фактор риска смерти у пациентов в развивающихся странах [14].

Влияние питания на клинический исход ВП также всерьез изучается рядом авторов. Так, в исследовании Н.М. Ма et al. (2011) основанном на однолетнем наблюдении за пациентами из Китайской Народной Республики старше 65 лет (81,0±7,9) с ВП (n=488) показано влияние гипопротеинемии (ОШ 0,729, ДИ95% 0,645-0,823, p<0,001) и окружности плеча (ОШ 0,729, ДИ95% 0,645-0,823, p<0,001) на неблагоприятный исход заболевания. Так, у выживших средний обхват предплечья составил 23,6 (±3,4) см, тогда как у умерших он оказался 19,9 (±3,4) см (<0,001) [15]. Более нацеленное на данную проблему исследование проведено под руководством Нуе Юе Уео (2019) с участием пациентов с ВП из Южной Кореи, которые были разделены на две группы: пожилые в возрасте старше 65 лет (n=131) и не пожилые (n=67). Общая распространенность недостаточности питания составляла 34,9 % среди всей популяции, при этом больше половины (53,4 %, p<0,001) относились к первой группе. Структура заболеваемости в двух группах представляла следующую картину: квашиоркор (9,2 % против 0 %, p=0,011), белково-энергетическая недостаточность (16,8 % против 1,5 %, p=0,001), недостаточность питания легкой степени (22,1 % против 10,4 %, p=0,044), хроническое недоедание (24,4 % против 3,0 %, p<0,001).

В результате наблюдения двухлетняя выживаемость была достоверно ниже среди пожилых людей (67,2 % против 85,1 %, p=0,007). Многофакторный анализ показал, что недостаточность питания является независимым предиктором двухлетней смертности у пожилых пациентов, перенесших ВП (ОШ 2,52; ДИ 95% 1,39-4,60; p=0,001) [16]. Аналогичные данные были получены бразильскими учеными под руководством R. Espinoza (2018), изучавших влияние факторов на выживаемость пациентов в ОРИТ (n=802) после перенесенной пневмонии (ОШ 2,28; ДИ 95% 1,21-4,30; p=0,011). Недостаточность питания была зафиксирована в 10,6 % случаев, при этом для 66,5 % (p<0,001) из них госпитализация закончилась летальным исходом [17]. В проспективном когортном исследовании R. Y. Kim (2021) изучена частота неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с ВП (n=7449) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Ученые установили, что внутрибольничная смертность была максимальной у пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) и составила 46 (8,4 %), тогда как у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥40 кг/м²) данный показатель составил 29 (4,1 %) в течение года; летальность в этих группах составила 260 (49,3) и 135 (19,1) соответственно. Показатель ИМТ ≤22,93 кг/м² стал фактором риска 30-дневной летальности [18].

Таким образом, недостаточное питание и низкий уровень жизни являются также немаловажными факторами, ассоциированным с неблагоприятным течением ВП. Особое значение недостаточность питания с развитием гипопротеинемии в отношении повышения риска неблагоприятных исходов ВП приобретает в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Учитывая широкое распространение дефицита питания среди пожилых пациентов, диагностика данных нарушений, а также их коррекция играет значимую роль в ведении пациентов с пневмонией.

Хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистая патология и риск смерти при ВП

Известно, что наличие сопутствующих заболеваний наряду с курением, отрицательным воздействием аэрополлютантов и приемом иммуносупрессивной терапии предрасполагает к развитию пневмонии [19], способствует более тяжелому течению заболевания и увеличивает шансы на худший исход. Ряд авторов определяют бремя декомпенсированных хронических заболеваний в числе ведущих факторов риска развития неблагоприятного исхода ВП [12].

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) развитие ВП является основной причиной госпитализации [20]. В то же время вопрос о влиянии наличия ХОБЛ на риск смерти при ВП по-прежнему остается предметом дискуссии. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимос-

вязь между наличием ХОБЛ и риском неблагоприятного исхода ВП [8], однако другие исследования такое влияние опровергают. Так, в ретроспективное исследование под руководством R.X. Dai (2018) включено 520 пациентов с ВП, среди которых у 44,2 % страдали ХОБЛ. Ученые пришли к выводу, что летальность в обеих когортах оказалась схожей и составила 8,3 % для внутрибольничной смертности у больных с ХОБЛ и 6,6 % у пациентов без данного заболевания ($p=0,457$). Шестидесятидневная летальность в указанных группах составила 12,6 % и 9 % соответственно ($p=0,180$) [21]. Полученные результаты подтверждаются также в другом ретроспективном исследовании, проведенном на территории Дании В. Bonnesen et al. (2019). Ученые включили 1309 больных с ВП, 243 из которых страдали ХОБЛ. В однофакторном анализе наличие ХОБЛ ассоциировалось с повышенной 30-дневной смертностью (ОШ 1,51; ДИ 95% 1,02–2,23), но после поправки на отдельные показатели (3 и более баллов по шкале CURB-65, сопутствующие заболевания и возраст), оказалось, что ХОБЛ не была независимо связана с 30-дневной смертностью (ОШ 0,94; ДИ 95%, 0,59–1,50) [22].

Таким образом, в исследованиях не продемонстрировано влияние самого факта наличия ХОБЛ в качестве независимой причины на риск смерти от ВП. Однако в опубликованных исследованиях отсутствуют сравнительные данные по риску неблагоприятного исхода ВП в подгруппах больных ХОБЛ особого интереса (например пациенты с частыми (≥ 2 в год) обострениями, пациенты с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ). В то же время следует учитывать значение данного заболевания в совокупном влиянии факторов риска смерти от ВП.

В настоящее время имеются данные о том, что ВП предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых (СС) катастроф (особенно в группе пациентов с хронической СС патологией). Так, по данным крупного мета-анализа А. Tralhão et al. (2020), включившего данные 92188 пациентов с ВП, частота острых СС событий составила 13,9 %. При этом наиболее частыми осложнениями оказались: сердечная недостаточность (впервые возникшая или декомпенсация уже имеющейся) у 9,2 % пациентов, нарушения сердечного ритма (новые или усугубление ранее диагностированных) в 7,2 % случаев и острый коронарный синдром у 4,5 % больных [23].

В другом многоцентровом исследовании под руководством F. Violi (2017), $n=1182$, показано, что СС осложнения развиваются у трети больных ВП и включают такие состояния, как сердечная недостаточность с частотой 23,8 %, фибрилляция предсердий у 9,2 % больных, инфаркт миокарда в 8 % случаев, ишемический инсульт у 0,9 % пациентов, тромбоз глубоких

вен в 0,1 % случаев. При этом смертность в течение 30 дней в данной группе пациентов с ВП составила 17,6 %, тогда как в когорте больных ВП без сердечно-сосудистых осложнений летальность оказалась только 4,5 % в 3,9 раза ниже ($p<0,001$) [24].

Турецкие ученые А. Cilli et al. (2018) в исследовании исходов ВП ($n=373$) выявили развитие острых СС событий в 15 % случаев. При этом у пациентов с СС осложнениями показатель внутрибольничной летальности был значимо выше, чем в группе больных без патологии сердца и сосудов (29,6 % против 11 % соответственно, $p<0,001$). Однако, несмотря на то, что острые СС события были в значительной степени связаны с внутрибольничной смертностью (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,03–4,61; $p=0,04$), они не влияли на уровень 90-дневной летальности [25].

Таким образом, является очевидным влияние указанных коморбидных состояний на исход заболевания. При этом самое важное значение имеет развитие острых сердечно-сосудистых состояний. Полученные данные свидетельствуют о важности профилактических мероприятий данных состояний, особенно в группе лиц пожилого возраста.

Этиология ВП и ее исходы

Большое значение в исходе внебольничной пневмонии, несомненно, играет характеристика возбудителя инфекции, включая его чувствительность к антибиотикам. Так, основным возбудителем ВП в настоящее время остается *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [26] и за последние 20 лет уровень смертности от пневмококковой пневмонии сохраняется практически неизменным [27].

В исследовании S. Aston et al. (2019), проведенном в Республике Малави, данный возбудитель наиболее часто (в 21,4 % случаев) идентифицирован при ВП путем бактериологического исследования крови и определения антигена возбудителя в моче пациентов. Коинфекция была выявлена в 66,9 % случаев с преобладанием бактериально-вирусного сочетания. Анализ 30-дневной смертности продемонстрировал, что выявление в образцах больных ВП *S. pneumoniae* ассоциировалось со снижением смертности (ОШ 0,40; ДИ95% 0,17–0,91) по сравнению с другими возбудителями пневмонии. Также авторы не отметили влияния коинфекции на исход заболевания в сравнении с моноинфекцией *S. pneumoniae* (5 % против 13 % соответственно $p=0,80$) [28].

В Японии ученые под руководством F. Teng (2018) изучали влияние сочетанной инфекции при ВП у больных гриппом на исход заболевания ($n=41$). Авторы установили, что преобладающим бактериальным штаммом являлся *Staphylococcus aureus*, присутствие которого значимо влияло на смертность в данной популяции пациентов (ОШ 6,26; ДИ95% 2,679–14,662;

$p < 0,001$) [29]. В свою очередь, C. Cilloniz et al. (2021) выявили, что пациенты с тяжелой пневмонией, вызванной метициллинчувствительным *S. aureus*, имели более высокую 30-дневную смертность, чем пациенты с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae* (21% против 7%, $p = 0,002$) [30].

На основании вышеизложенного можно сделать выводы, что само по себе обнаружение *S. pneumoniae*, вероятно, не является фактором риска неблагоприятного исхода, в отличие от ВП, ассоциированной со *Staphylococcus aureus*. В то же время в мире все чаще выявляется мультирезистентный *S. pneumoniae* [28]. Однако его значимость в структуре летальности все еще требует уточнения.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

как фактор с потенциальным прогностическим значением в отношении риска смерти при ВП

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

Ученые под руководством M. Kolditz et al. (2016) провели анализ данных 1 145 923 пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП в период с 2009 по 2013 годы на территории Германии. Госпитальная смертность составила 13,1%. Из этих смертей 38,6% (58 087 случаев) произошли в течение первых трех дней госпитализации. При этом у пациентов с механической вентиляцией трехдневная смертность составила 8,6%, по сравнению с 1,9% у больных без инвазивной респираторной поддержки ($p < 0,001$). В результате многофакторного анализа потребность пациента в механической вентиляции легких при поступлении показала самый высокий риск трехдневной смертности [31]. К аналогичному выводу пришли бразильские ученые L.F. Bahlis et al. (2018) ($n=304$), выявившие увеличение риска внутрибольничного летального исхода у пациентов с диагнозом ВП, потребовавших проведения инвазивной ИВЛ (ОШ 3,60 ДИ95% 1,85-7,47) [32].

В исследовании M. Ferrer et al. (2018) инвазивная ИВЛ независимо прогнозировала 30-дневную смертность у пациентов с тяжелой ВП. Так, среди 3719 пациентов 664 имели тяжелое течение, из них 23% получили инвазивную ИВЛ. Смертность среди интубированных пациентов была выше по сравнению с неинтубированными (33% и 18% соответственно, $p < 0,001$). Потребность в инвазивной ИВЛ была определена в качестве независимого фактора риска 30-дневной смертности в многомерном анализе (ОШ=3,54 95% ДИ 1,45-8,37; $p=0,006$) [26].

В некоторых других исследованиях также демонстрируется положительное влияние неинвазивной

вентиляции легких (НИВЛ), в частности, ее способность предотвращать эндотрахеальную интубацию [33]. По данным мета-анализа G. Klefthi et al. (2020), объединившего данные четырех клинических исследований ($n=218$), НИВЛ значительно снижала частоту эндотрахеальных интубаций (ОШ=0,46; 95% ДИ 0,26-0,79) и коэффициент смертности в ОРИТ (ОШ=0,3 95% ДИ 0,09-0,93), но не влияла на уровень смертности в стационаре в целом (ОШ=0,44; 95% ДИ 0,05-3,67) [34].

В то же время противоречащие предыдущим данным получены в ретроспективном исследовании T.S. Valley et al. (2017), которое включало пациентов с ВП старше 64 лет ($n=65 747$), потребовавших проведения ИВЛ в течение первых двух суток после госпитализации. Среди этой популяции 19% больных выполнены НИВЛ, остальным проводилась инвазивная ИВЛ. При построении скорректированной модели многофакторной регрессии с учетом таких факторов, как удаленность пациента от госпиталя, практикующего частое выполнение НИВЛ, а также характеристик самого пациента, продемонстрирована несколько более высокая 30-дневная смертность у пациентов с НИВЛ по сравнению с пациентами, получившими инвазивную ИВЛ (57,6% против 54,2%, $p < 0,001$). Данное исследование хоть и требует дополнительного подтверждения, но все же привлекает внимание, поскольку современные рекомендации по респираторной поддержке включают НИВЛ как первую линию и только при неэффективности рекомендуют прибегать к интубации трахеи [35].

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

Антибактериальная терапия

на догоспитальном этапе и риск смерти от ВП

Вопрос о значимости приема антибактериальных препаратов до поступления в стационар у госпитализированных по факту больных ВП для дальнейшего прогноза по развитию неблагоприятных исходов по-прежнему требует уточнения.

В ретроспективном исследовании под руководством B. Chakrabarti et al. (2018), включившем данные 6 348 пациентов на территории Великобритании, 17% больных получали антибиотики за 24 часа и более до госпитализации. Внутрибольничная смертность со-

ставила 18,6 % для группы пациентов, получавших предшествующее лечение, и 13,2 % для пациентов, не применявших antimicrobные препараты ($p < 0,001$). В результате ученые пришли к выводу, что догоспитальный прием антибиотиков является независимым фактором риска внутрибольничной смертности при ВП (ОШ=1,43; ДИ95% 1,19-1,71). При этом в исследовании не уточняется какие именно антибиотики назначались и соответствовал ли выбор схемы эмпирической антибиотикотерапии для больных ВП рекомендациям, основанным на данных по чувствительности ключевых возбудителей заболевания в конкретной местности [36].

В проспективном обсервационном исследовании R. Amaro et al. (2017), $n=3\ 364$, 18 % больных получали антибиотики в течение суток и более до госпитализации. Выполнив многофакторный анализ, ученые установили, что проведение антибактериальной терапии на догоспитальном этапе независимо ассоциировалось с более низкой частотой встречаемости септического шока при поступлении (ОШ=0,54 ДИ95% 0,31–0,95; $p=0,03$) и меньшей потребностью в инвазивной ИВЛ (ОШ=0,38 ДИ95% 0,16–0,91; $p=0,03$) [37].

Таким образом, влияние на исходы ВП как самого факта антибиотикотерапии на амбулаторном этапе, так и ее качества, и своевременности инициации для больных, которым впоследствии потребуется госпитализация, требует дальнейшего изучения в крупномасштабных наблюдательных исследованиях.

Биомаркеры для прогнозирования летального исхода при ВП

Особое значение в прогнозировании летального исхода при ВП отводится биологическим маркерам, определяемым в рамках динамического наблюдения [21].

Одним из ключевых изучаемых биомаркеров при ВП, уже прочно вошедшим и в клиническую практику, является *прокальцитонин* (ПКТ) маркер воспаления нетиреоидного происхождения, состоящий из 116 аминокислотных остатков и доступный к определению большинству современных стационаров. В крупный мета-анализ, посвященный прогностической значимости ПКТ при пневмонии (D. Liu, 2016), было включено 637 статей, основанных на 21 исследовании ($n=6007$). В результате было показано, что повышение уровня ПКТ $>0,1$ нг/мл было фактором риска смерти от внебольничной пневмонии (ОШ=4,38; ДИ95% 2,98–6,43). Это оказалось особенно важно для пациентов с низким значением оценки по шкале CURB-65, предполагающим амбулаторное лечение. Кроме того, ученые пришли к выводу о том, что обычно используемая пороговая величина 0,5 нг/мл имела низкую чувствительность – 0,46 (ДИ95% 0,33–0,59) и не могла идентифицировать пациентов с высоким риском смерти. В

тоже время значение 0,1 нг/мл явилось лучшим прогностическим порогом, продемонстрировав уровень чувствительности 0,75 (ДИ95% 0,68–0,84) [38].

Исследовательский коллектив T. Akagi et al. (2019) в результате проведенного исследования отметил, что в отличие от значения С-реактивного белка (СРБ) сыроворотки, уровень ПКТ демонстрировал статистически более значимую прямую корреляцию с тяжестью течения ВП как у молодых ($p < 0,001$ против $p = 0,08$), так и у пожилых пациентов ($p < 0,0001$ против $p = 0,59$) [39].

В проспективном многоцентровом когортном исследовании под руководством A. Ito (Япония, 2020) была показана значимость серийных (динамических) измерений ПКТ с целью прогнозирования исходов и оценки эффективности проводимой терапии. Всем больным ПКТ и СРБ измерялись в 1, 3 и 7 сутки госпитализации. Среди 710 пациентов 30-дневная смертность составила 3,1%. Значения ПКТ во всех точках были значительно выше у скончавшихся, чем у выживших. В многофакторном анализе отношение уровня ПКТ день 3 / день 1 >1 было прогностически значимым фактором неблагоприятного исхода (ОШ=4,33 ДИ95% 1,46–12,82; $p=0,008$). Кроме того, это соотношение было значимым предиктором ранних неудач в лечении. Данное исследование позволяет говорить о том, что ПКТ является не только диагностическим маркером бактериального воспаления, но и приобретает дополнительную прогностическую ценность при динамическом наблюдении с целью уточнения успешности проводимой терапии и оценки риска смерти у больных ВП [40].

T.L. Tsui, et al., 2021 г. предложили шкалу на основе ПКТ, которая, как выяснилось, лучше работает при выявлении сепсиса, и сравнили ее с концентрацией ПКТ, СРБ и оценкой вероятности инфекции. Оценка на основе ПКТ показала хорошие результаты при выявлении сепсиса (AUC 0,80; 95% ДИ 0,74–0,85; чувствительность 0,70; специфичность 0,76), что превосходило показатели у других биомаркеров [41].

Пресепсин представляет собой фрагмент моноцитарного липополисахаридного рецептора CD14, который высвобождается в кровь в процессе бактериального фагоцитоза.

В ретроспективном исследовании K. R. Lee (2022) уровень персепсина измерялся у 211 взрослых пациентов с ВП. Кроме того, оценивался индекс PSI и проводилась оценка CURB-65. Уровень персепсина в плазме был значительно повышен в группе высокого риска (PSI > 130) по сравнению с группами низкого (PSI < 91) или умеренного риска (PSI 91–130). У пациентов с неблагоприятным исходом уровень персепсина в плазме был значительно выше, чем у выживших пациентов с ВП: 1083 (697–1736) пг/мл против 385 (245–554) пг/мл ($p < 0,001$). Площадь под

кривой (AUC) позволяющая прогнозировать 30-дневную смертность, была самой высокой для персепсина (0,867), за ней следовали прокальцитонин (0,728) и лактат (0,616). Пороговый уровень персепсина в плазме для 30-дневной смертности составлял >754 пг/мл. Комбинация PSI и уровня персепсина в плазме улучшила способность прогнозирования 30-дневной смертности (AUC = 0,892). Сочетание уровня персепсина в плазме и PSI может значительно улучшить прогностическую способность персепсина в отношении 30-дневной смертности [42].

Пресепсин оказался наиболее информативным биомаркером для выявления пациентов с тяжелой пневмонией, а также для определения целесообразности госпитализации больных ВП, хорошо коррелируя с низким и высоким значениями шкал PSI (AUC: пресепсин 0,726; ПКТ 0,614; С-реактивного белка 0,544) и CURB-65 (AUC: пресепсин 0,669; ПКТ 0,645; С-реактивный белок 0,602) [43]. В настоящее время доступно только несколько исследований, в которых оценивалась ценность пресепсина в прогнозировании исходов ВП и данный вопрос требует дополнительного изучения.

Среднерегионарный проадреномедуллин (MR-proADM) представляет собой фрагмент пептидного гормона адреномедулина, состоящего из 52 аминокислот, играющего важную роль в иммунном ответе, метаболизме и вазодилатации. Прогностическая значимость MR-proADM изучалась в ряде работ, данные которых демонстрируют связь между повышением уровня этого биомаркера и летальным исходом как в краткосрочном, так и долгосрочном периодах, а также ассоциацию с осложнениями у больных ВП [44]. Так, J.V. Oers, et al., 2021, продемонстрировали большую прогностическую значимость серийных измерений уровня MR-proADM и риском смерти при ВП в течение 28 дней (ОШ 2,38; ДИ 95 % 1,21–4,70; $p = 0,013$) [45].

В другом мета-анализе под руководством D. Viasus (2016) посвященном прогностической значимости различных биомаркеров в отношении риска смерти при ВП ($n=10319$) самые высокие значения AUC были связаны с проадреномедуллином (0,80) и прогормональными формами предсердного натрийуретического пептида (0,79) за которыми по уровню чувствительности следовали кортизол (0,78), ПКТ (0,75), копептин (0,71) и С-реактивный белок (0,62). Среди изучаемых биомаркеров статистически значимые различия были установлены только между копептином и С-реактивным белком. Вместе с тем авторы пришли к выводу о том, что идентифицированные биомаркеры могут прогнозировать риск смерти с умеренной и хорошей точностью, однако не имеют явных преимуществ по сравнению с общепринятыми клиническими шкалами оценки для прогнозирования смертности [46].

Програнулин является важным иммуномодулирующим фактором при различных воспалительных заболеваниях. Его роль в иммунном ответе при бактериальной инфекции дыхательных путей до последнего времени не была известной. В Китае ученые под руководством Q. Luo (2020) предложили использовать оценку уровня програнулина для прогнозирования исхода у больных ВП. В проспективное исследование включено 280 пациентов (48,3–74,0 лет), из которых 8,9% погибли, 21,8% выздоровели, но потребовали инвазивной вентиляции легких или перенесли септический шок и 69,3% были выписаны после лечения в палате общего профиля. Уровень програнулина определяли в течение первых 8 часов после госпитализации. Авторы отмечают увеличение концентрации данного биомаркера у всех пациентов с ВП вне зависимости от этиологии. По результатам анализа програнулин продемонстрировал некоторое преимущество перед ПКТ, а также оценочными шкалами CURB-65 и PSI при изолированном прогнозировании риска 30-дневной смертности (AUC 0,862; 0,712; 0,849 и 0,854 соответственно). А одновременная оценка уровня програнулина с показателями CURB-65 и PSI значительно улучшила точность прогнозирования ($p=0,0019$, $p=0,0196$ соответственно). Отметим, что авторы определили уровень програнулина $\geq 89,51$ нг/мл как предиктор летального исхода при ВП [47].

Исследование процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов в общем анализе крови, а также расчёт *нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения* (НЛС) является простым и доступным исследованием для любой лаборатории. Прогностическая ценность этих показателей продемонстрирована в исследовании H. Lee et al. (2021), включившем 175 больных с ВП. Уровни НЛС измерялись в первый (D1) и четвертый (D4) день госпитализации. При поступлении также оценивался индекс PSI. При многомерном анализе НЛС D4 (ОШ: 1,11; 95% ДИ: 1,04–1,18; $P = 0,003$) и его постепенное изменение ($NLR D4/D1 > 1$) (ОШ: 7,10; 95% ДИ: 2,19–23,06; $P = 0,001$) были значимыми предикторами 30-дневной смертности. НЛС D4 и его постепенное изменение были значимыми предикторами госпитализации в отделение интенсивной терапии и клинической нестабильности на 4-й день в многомерном анализе. Добавление постепенного изменения НЛС значительно улучшило прогностическую способность PSI [48].

В исследовании J. Curbelo et al. (2019), $n=209$, содержание нейтрофилов >85% от числа лейкоцитов крови и значение НЛС >10 в момент госпитализации достоверно предсказывали смерть в течение 30 и 90 дней. Ученые обнаружили, что у больных с повышенным НЛС >85% как при госпитализации, так и при выписке уровень смертности составил 30 %

в первые 30 суток и 40 % в течение 90 дней. Кроме того, у пациентов с уровнем нейтрофилов крови <85% при поступлении, но в дальнейшем с увеличением данного показателя во время госпитализации до >85% от числа лейкоцитов летальность оказалась 33,3 % через 30 дней от момента измерения и 66,7 % через 90 дней соответственно. С другой стороны, у пациентов с уровнем нейтрофилов в крови, сохраняющимся или снижающимся на протяжении госпитализации до значения <85 % от числа лейкоцитов, смертность оказалась ниже и составила для первых 30 дней 4,3 и 3 % соответственно и для первых 90 дней – 9,8 % и 7,9 %. При прогнозировании летального исхода в течение 90 дней AUC для процентного содержания нейтрофилов в крови составил 70,9 (ДИ95% 58,3–83,6) и в течение 30 дней – 84 (ДИ95% 72,1–96,0). В свою очередь, для НЛС при прогнозировании смертности в течение 90 дней AUC составил 74 (ДИ95% 62,1–86,0) и в течение 30 дней – 88,3 (ДИ95% 79,4–97,2). При этом прогностическая ценность в отношении риска смерти на протяжении последующих 90 и 30 дней для инструментов CURB-65 (AUC 68,4 и 69,8 соответственно) и PSI (AUC 76,7 и 78,4 соответственно) не была более высокой [49].

В заключении можно говорить о том, что рутинное динамическое определение процентного содержания нейтрофилов от числа лейкоцитов крови и расчет НЛС являются многообещающими предикторами риска наступления смерти для госпитализированных пациентов с ВП, поскольку их определение является относительно доступным и простым в исполнении, а применение на практике может быть, по крайней мере, столь же надежным, как и оценка других относительно новых сывороточных биомаркеров и прогностических шкал.

Одним из наиболее популярных кардиальных маркеров на сегодня является N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). В частности, известно, что пневмония вызывает увеличение кардиальных биомаркеров у пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы. На основании этого E. Akrinap et al. (2019) исследовал уровень NT-proBNP у 155 пациентов со средним возрастом $72,70 \pm 12,64$ года с целью определить его прогностическую ценность в предсказании исхода заболевания. В результате исследователь продемонстрировал преимущество предлагаемого биомаркера (AUC 0,735 ДИ95% 0,642-0,828 $p < 0,001$) над CURB-65 (AUC 0,659 ДИ 95% 0,556-0,763 $p = 0,006$) и схожую точность в сравнении с PSI (AUC 0,739 ДИ95% 0,634-0,843 $p < 0,001$). Авторы также предложили использовать пороговый уровень NT-proBNP >1434,5 пг/мл в сочетании с PSI для увеличения прогностической точности в оценке кратко-

срочной смертности пациентов с ВП (AUC 0,812 ДИ95% 0,727-0,897) [50].

Испанскими учеными под руководством R. Menéndez (2019) также была показана ценность NT-proBNP в предсказании развития острых СС событий у пациентов с ВП как в краткосрочной (до 30 суток), так и долгосрочной (в период от 31 дня до 1 года) перспективе. Так, в проведенном ими проспективном обсервационном исследовании (730 больных) у 92 пациентов развились ранние острые СС состояния, а у 67 больных – поздние СС события. В данном исследовании прогностическая ценность NT-proBNP наряду с другими кардиоспецифичными маркерами оценивалась также в первые и тридцатые сутки госпитализации. В результате было показано, что данный маркер независимо предсказывал сердечно-сосудистые события с поправкой на возраст: ОШ составило 2,67 (ДИ95% 1,59-4,49) для ранних и 2,34 (ДИ95% 1,01-5,56) для поздних сердечно-сосудистых событий [51].

Заключение

Объединяя данные, следует отметить, что прогнозирование неблагоприятного исхода при ВП как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочной перспективе играет решающее значение при принятии тактических решений и распределении ресурсов здравоохранения между больными разной категории риска.

На сегодняшний день представляется сложным выделить единственный уникальный маркер с абсолютной предсказательной способностью в отношении наступления смерти у больных ВП и каждый из рассмотренных выше биомаркеров имеет свои ограничения. По-прежнему продолжают поиски наиболее чувствительных маркеров, а также продолжается разработка прогностических моделей и шкал, включающих совокупности биомаркеров и факторов риска, что, вероятно, позволит более точно и своевременно определять индивидуальный риск для каждого пациента и принимать безотлагательное и взвешенное решение о персонализированной тактике ведения и объеме оказания медицинской помощи. Затронутая тема представляет колоссальный научный интерес для будущих исследований и имеет неопределимое практическое значение для системы здравоохранения.

Литература / References

1. The top 10 causes of death. World health Organization. Accessed March 5, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. OECD/European Union (2020), Main causes of mortality, in Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Accessed March 5, 2023. <https://doi.org/10.1787/5d757b99-en>
3. Число умерших по причинам смерти в 2021 году. Федеральная служба государственной статистики. Ссылка активна на 05.03.2023. [Number of deaths by number of deaths in

2021. Federal State Statistics Service. Accessed March 5, 2023 (In Russian)] <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8>
4. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, Mensa J, Luque N, Ewig S, Menendez R, Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(4):377-3 DOI: 10.1086/596307.
 5. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-557. DOI: 10.1378/chest.09-1547
 6. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018;23(3):250-259. DOI: 10.1111/resp.13233
 7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
 8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-250. DOI: 10.1056/NEJM199701233360402
 9. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, Díaz-Maroto JL, Linares-Rufo M, Fierro-Alacio MJ, Gil A, Molina J, Ocaña D, Martínón-Torres F; NEUMOEXPERTOS group. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):645. DOI: 10.1186/s12879-016-1974-4
 10. Teixeira-Lopes F, Cysneiros A, Dias A, Durão V, Costa C, Paula F, Serrado M, Nunes B, Diniz A, Froes F. Intra-hospital mortality for community-acquired pneumonia in mainland Portugal between 2000 and 2009. *Pulmonology*. 2019;25(2):66-70. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.06.004
 11. Han X, Zhou F, Li H, Xing X, Chen L, Wang Y, Zhang C, Liu X, Suo L, Wang J, Yu G, Wang G, Yao X, Yu H, Wang L, Liu M, Xue C, Liu B, Zhu X, Li Y, Xiao Y, Cui X, Li L, Purdy JE, Cao B; CAP-China network. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):192. DOI: 10.1186/s12879-018-3098-5
 12. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez J. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016; 13(9):1519-15 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC
 13. Shaikh Z, Pathak R. Revised Kuppaswamy and BG Prasad socio-economic scales for 2016. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2017;4:997-999. DOI:10.18203/2394-6040.ijcmph20171313
 14. Jahanihashemi H, Babaie M, Bijani S, Bazzazan M, Bijani B. Poverty as an independent risk factor for in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: A study in a developing country population. *International Journal of Clinical Practice*. 2018;72(5):e13085. DOI: 10.1111/ijcp.13085
 15. Ma HM, Tang WH, Woo J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age and Ageing*. 2011;40(6):736-41. DOI: 10.1093/ageing/afr087
 16. Yeo HJ, Byun KS, Han J, Kim JH, Lee SE, Yoon SH, Jeon D, Kim YS, Cho WH. Prognostic significance of malnutrition for long-term mortality in community-acquired pneumonia: a propensity score matched analysis. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):841-849. DOI: 10.3904/kjim.2018.037
 17. Espinoza R, Silva JRLE, Bergmann A, de Oliveira Melo U, Calil FE, Santos RC, Salluh JIF. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. *Journal of Critical Care*. 2019;(50):82-86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024
 18. Kim RY, Glick C, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Association between body mass index and mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *ERJ open research*. 2021;7(1):00736-2020. DOI: 10.1183/23120541.00736-2020
 19. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2017;94(3):299-311. DOI: 10.1159/000479089
 20. Søgaard M, Madsen M, Løkke A, Hilberg O, Sørensen HT, Thomsen RW. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;(11):455-65. DOI: 10.2147/COPD.S96179
 21. Méndez R, Aldás I, Menéndez R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):549. doi: 10.3390/jcm9020549.
 22. Bonnesen B, Baunbæk Egelund G, Vestergaard Jensen A, Andersen S, Trier Petersen P, Rohde G, Ravn P. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for death in patients with community acquired pneumonia? *Infectious diseases (London, England)*. 2019;51(5):340-347. DOI: 10.1080/23744235.2019.1565416
 23. Tralhão A, Póvoa P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):414. DOI: 10.3390/jcm9020414
 24. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF; SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(11):1486-1493. DOI: 10.1093/cid/cix164
 25. Cilli A, Cakin O, Aksoy E, Kargin F, Adiguzel N, Karakurt Z, Ergun B, Mersin S, Bozkurt S, Ciftci F, Cengiz M. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(7):2212-2219. DOI: 10.1111/crj.12791
 26. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E, Liapikou A, Blasi F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191721. DOI: 10.1371/journal.pone.0191721

27. Cillóniz C, Liapikou A, Martin-Loeches I, García-Vidal C, Gabarrús A, Ceccato A, Magdaleno D, Mensa J, Marco F, Torres A. Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200504. DOI: 10.1371/journal.pone.0200504
28. Aston SJ, Ho A, Jary H, Huwa J, Mitchell T, Ibitoye S, Greenwood S, Joekes E, Daire A, Mallewa J, Everett D, Nyirenda M, Faragher B, Mwandumba HC, Heyderman RS, Gordon SB. Etiology and Risk Factors for Mortality in an Adult Community-acquired Pneumonia Cohort in Malawi. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(3):359-369. DOI: 10.1164/rccm.201807-1333OC
29. Teng F, Liu X, Guo SB, Li Z, Ji WQ, Zhang F, Zhu XM. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2019;25(2):129-136. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.10.014
30. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, Pérez-Farinós N, Salinero-Fort MÁ, Jiménez-García R. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013097. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013097
31. Kolditz M, Bauer TT, König T, Rohde G, Ewig S. 3-day mortality in hospitalised community-acquired pneumonia: frequency and risk factors. *The European Respiratory Journal*. 2016;47(5):1572-4. DOI: 10.1183/13993003.00113-2016
32. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2018;44(4):261-266. DOI: 10.1590/S1806-37562017000000434.
33. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, Sotgiu G, Saderi L, Gori A, Mantero M, Aliberti S, Blasi F. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2019;7(1):10. DOI: 10.3390/medsci7010010.
34. Klefti G, Hill AT. The benefits of non-invasive ventilation for Community-Acquired Pneumonia: A meta-analysis. *QJM:monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;hcaa106. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa106
35. Valley TS, Walkey AJ, Lindenauer PK, Wiener RS, Cooke CR. Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *Critical care medicine*. 2017;45(3):e246-e254. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002076
36. Chakrabarti B, Wootton D, Lane S, Kanwar E, Somers J, Proctor J, Prospero N, Woodhead M. The association between pre-hospital antibiotic therapy and subsequent in-hospital mortality in adults presenting with community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia (Nathan)*. 2018;(10):2. DOI: 10.1186/s41479-018-0047-4
37. Amaro R, Sellarés J, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernández-Barat L, Mensa J, Niederman MS, Torres A. Antibiotic therapy prior to hospital admission is associated with reduced septic shock and need for mechanical ventilation in patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2017;74(5):442-449. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.01.009
38. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-8. DOI: 10.1111/resp.12704
39. Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, Harada T, Takeda S, Yoshida Y, Wada K, Fujita M, Watanabe K. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):3. DOI: 10.1186/s12877-018-1008-8
40. Ito A, Ito I, Inoue D, Marumo S, Ueda T, Nakagawa H, Taki M, Nakagawa A, Tatsumi S, Nishimura T, Shiota T, Ishida T. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;(92):228-233. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.018
41. McCluskey SM, Schuetz P, Abers MS, Bearnot B, Morales ME, Hoffman D, Patel S, Rosario L, Chiappa V, Parry BA, Callahan RT, Bond SA, Lewandrowski K, Binder W, Filbin MR, Vyas JM, Mansour MK. Serial Procalcitonin as a Predictor of Bacteremia and Need for Intensive Care Unit Care in Adults With Pneumonia, Including Those With Highest Severity: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(1):ofw238. DOI: 10.1093/ofid/ofw238
42. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, Amigues L, Corne P, Jonquet O, Dupuy AM. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6
43. Ham JY, Song KE. A Prospective Study of Presepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison with Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores. *Laboratory Medicine*. 2019; 50(4):364-369. DOI: 10.1093/labmed/lmz005
44. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, Ramirez J. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respiratory medicine*. 2014;108(11):1569-80. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.018.
45. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2016;16:232. DOI: 10.1186/s12879-016-1566-3
46. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, Carratalà J. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2016;72(3):273-82. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.002
47. Luo Q, He X, Zheng Y, Ning P, Xu Y, Yang D, Shang Y, Gao Z. Elevated progranulin as a novel biomarker to predict poor prognosis in community-acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2020;80(2):167-173. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.12.004
48. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, Terranova V, Corriere T, Ronsisvalle ML, Di Quattro R, Stancanelli B, Giordano M, Vancheri C, Malatino L. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis

in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(8):1796-1801. DOI: 10.1111/jgs.14894

49. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galván-Román JM, Luquero-Bueno S, Ortega-Gómez M, Lancho A, Roy E, Sánchez Azofra A, Mateo Jiménez G, Gómez M, Moldenhauer F, Aspa J. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Archives of Bronchology (Archivos de Bronconeumología, English Edition)*. 2019;55(9):472-77. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.02.005

50. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, Ateş C, Baha A, Gülensoy ES, Ogan N. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? *Jornal brasileiro de pneumologia:publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2019;45(4):e201804 17. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180417

51. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, España PP, Almirall J, Alonso R, Suescun M, Martinez-Dolz L, Torres A. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest*. 2019; 156(6):1080-91. DOI:10.1016/j.chest.2019.06.040

Сведения об авторах

Винокурова Дарья Александровна, заведующая факультетской терапевтической клиникой; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(961)8915534, e-mail: vinokurovadarial@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Куликов Евгений Сергеевич, д.м.н., ректор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)9502882, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Федосенко Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(913)8102311, e-mail: sergey.fedosenko@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Старовойтова Елена Александровна, д.м.н., заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)9574588, e-mail: elena-starovoitova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Черногорюк Георгий Эдинович, д.м.н., профессор; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(913)8522336, e-mail: chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Юн Вера Эдуардовна, ассистент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(906)89574588, e-mail: verayun05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Балаганская Марина Андреевна, к.м.н., доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8(923)4107700, e-mail: aestas@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>

Author information

Daria A. Vinokurova, Head of the Faculty Therapeutic Clinic, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(961)8915534, e-mail: vinokurovadarial@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Eygeny S. Kulikov, Dr.Med.Sci, rector, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)9502882, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

Sergey V. Fedosenko, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(913)8102311, e-mail: sergey.fedosenko@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Elena A. Starovoitova, Dr.Med.Sci., Head of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)9574588, e-mail: elena-starovoitova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Georgy E. Chernogoryuk, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050; Phone: 8(913)8522336, e-mail: chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Vera E. Yun, assistant, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(906)89574588, e-mail: verayun05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Marina A. Balaganskaya, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923)4107700, e-mail: aestas@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7072-4130>

Дата поступления: 06.04.2023

Дата рецензирования: 22.12.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 16 April 2023

Revision Received 22 December 2023

Accepted 16 January 2024