



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.038>
УДК [616.24-002:579.842.16]:[616.98:578.834.1]-08-037



Левченко К.В.¹, Мицура В.М.^{1,2}✉, Тапальский Д.В.³, Карпова Е.В.¹, Бондаренко В.Н.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

³ Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, в сочетании с инфекцией COVID-19: микробиологическая характеристика, особенности клинического течения и факторы риска летального исхода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Левченко К.В. – обзор публикаций по теме статьи, дизайн исследования, сбор материала, подготовка текста статьи; Мицура В.М. – дизайн исследования, редактирование рукописи, проверка критически важного содержания, обсуждение данных; Тапальский Д.В. – предоставление материала, проверка критически важного содержания, обсуждение данных; Карпова Е.В. – сбор материала, обсуждение данных; Бондаренко В.Н. – обсуждение дизайна, анализ статьи.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант M23M-106).

Подана: 04.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: mitsura_victor@tut.by

Резюме

Введение. *Klebsiella pneumoniae* является наиболее распространенным в мире возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, роль которых возросла в период пандемии COVID-19. Пациенты, в биоматериалах которых выявлена *K. pneumoniae* с экстремальной антибиотикорезистентностью (XDR), нуждаются в подборе эффективных комбинаций антибиотиков, определении факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода, мониторинге лечения.

Цель. Оценить клинико-лабораторные показатели, факторы риска неблагоприятного исхода, чувствительность к антибиотикам и их комбинациям у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, в том числе в сочетании с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование «случай – контроль» 64 случаев пневмонии, ассоциированной с *K. pneumoniae*, в том числе 32 случая (основная группа) – у пациентов с инфекцией COVID-19 и 32 случая – без инфекции COVID-19 (группа сравнения). Каждому пациенту основной группы подбирался пациент группы сравнения того же пола и возрастной группы. Проанализированы клинико-лабораторные данные пациентов, структура сопутствующих заболеваний, данные о предшествующей антибиотикотерапии, сроки микробиологической верификации бактериальной инфекции, профиль чувствительности к комбинациям антибиотиков, факторы риска летального исхода.

Результаты. Пациенты с сопутствующей инфекцией COVID-19 имели более тяжелое течение заболевания. Они чаще получали лечение в условиях ОРИТ, нуждались

в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких. У 93,8% пациентов с верифицированной клебсиеллезной пневмонией имелись хронические фоновые заболевания, среди которых наиболее часто встречались болезни системы кровообращения. Лабораторные показатели в сравниваемых группах значимо не различались. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, являлись ишемическая болезнь сердца (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,46–15,51), нарушение кровообращения (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,04–8,65), ожирение (ОШ 4,84; 95% ДИ 1,68–13,93). Большинство выделенных штаммов *K. pneumoniae* являлись госпитальными и характеризовались множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам.

Заключение. Показана необходимость определения чувствительности к комбинациям антибиотиков для XDR штаммов *K. pneumoniae*. Комбинированная антибиотикотерапия с включением колистина является предпочтительной для лечения пациентов с пневмонией, вызванной госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, в том числе на фоне инфекции COVID-19.

Ключевые слова: *K. pneumoniae*, антибиотикорезистентность, бактериальная коинфекция, COVID-19, факторы риска летального исхода

Kristina V. Levchenko¹, Viktor M. Mitsura^{1,2} ✉, Dmitry V. Tapalski³, Elena V. Karpova¹, Vasily N. Bondarenko¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³ Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Pneumonia Caused by *Klebsiella Pneumoniae* Combined with COVID-19: Microbiological Characteristics, Clinical Peculiarities and Risk Factors of the Lethal Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kristina V. Levchenko – review of the scientific publications, design of the study, collection of the materials, preparing the text; Viktor M. Mitsura – design of the study, editing the text, critical content review, discussion of the data; Dmitry V. Tapalski – providing the materials, critical content review, discussion of the data; Elena V. Karpova – collection of the materials, discussion of the data; Vasily N. Bondarenko – discussion of the design, analysis of the article.

Acknowledgements. The work was carried out with the financial support from the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (grant M23M-106).

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: mitsura_victor@tut.by

Abstract

Introduction. *Klebsiella pneumoniae* is the most common causative agent of healthcare-associated infections worldwide; its role has increased during COVID-19 pandemic. The patients who have *K. pneumoniae* with extensively drug resistance (XDR) in their biological materials need effective combination of antibiotics, identification of risks for severe course of the disease and unfavorable outcome, as well as monitoring of treatment.

Purpose. To evaluate clinical and laboratory parameters, risk factors for unfavorable outcome, sensitivity to antibiotics and their combinations in patients with pneumonia caused by *K. pneumoniae*, including those with combined COVID-19.

Materials and methods. We conducted retrospective, observational case-control study of 64 cases of pneumonia associated with *K. pneumoniae*, including 32 cases (main group) in patients with COVID-19 and 32 cases without COVID-19 (comparison group). Each patient in the main group was matched with a patient of the same gender and age in the comparison group. We analysed the clinical and laboratory data of the patients, the structure of concomitant diseases, the previous antibiotic treatment, the terms of detecting bacterial infection, the sensitivity profile to AB combinations, the risk factors for the lethal outcome.

Results. The patients with concomitant COVID-19 had a severer course of the disease, which manifested with weakness and breathlessness in most patients. These patients more often needed intensive care, oxygen supplement and mechanical ventilation. Almost all patients with *K. pneumoniae* (93.8%) had concomitant diseases, and the circulatory system disorders predominated. COPD and chronic kidney disorders were more common in the patients without COVID-19. Laboratory parameters were not statistically different in the groups. Coronary heart disease, circulatory disorders and obesity were found to be the risk factors associated with the lethal outcome. Most of the *K. pneumoniae* isolates were hospital-acquired and characterised by multiple and extreme resistance to antibacterial drugs.

Conclusion. Susceptibility testing to AB combinations is expedient additionally to microbiological investigation of multidrug-resistant *K. pneumoniae* strains. Colistin concluding AB combinations are preferred for the treatment of patients with pneumonia caused by hospital-acquired *K. pneumoniae* strains, including those associated with COVID-19.

Keywords: *K. pneumoniae*, antibiotic resistance, bacterial co-infection, COVID-19, risk factors for lethal outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Антибиотикорезистентность представляет собой одну из наиболее актуальных глобальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 году около 10 миллионов смертей в год могут быть связаны с устойчивостью к антибиотикам [1]. Наибольшую угрозу представляют микроорганизмы порядка Enterobacterales, устойчивые к карбапенемам, ввиду ограниченных возможностей назначения антибактериальных препаратов, увеличения длительности и стоимости лечения, высокого риска неблагоприятного исхода [2].

Данные возбудители относятся к группе клинически значимых возбудителей ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*), что связано с их способностью вызывать тяжелые инфекции органов дыхания и кровотока [3]. *K. pneumoniae* является наиболее распространенным в мире возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. По данным международных сетей по надзору

за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, в период пандемии COVID-19 в 2021 г. в Беларуси уровень резистентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae* к карбапенемам был одним из самых высоких среди европейских стран и составил 87% [5].

Из сопутствующих заболеваний у пациентов с инфекцией COVID-19, которые имели бактериальные осложнения, вызванные *K. pneumoniae*, чаще встречались ожирение, сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания [6].

Резистентность клебсиелл к карбапенемам, как правило, опосредована продукцией карбапенемаз разных типов – сериновых карбапенемаз OXA-48 и KPC, металло-β-лактамаз NDM и ассоциирована с устойчивостью к большинству β-лактамов и не-β-лактамов антибиотиков [7, 8]. Факторами риска развития инфекции, вызванной карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, являются пребывание в ОРИТ, дыхательная недостаточность, наличие коморбидных заболеваний, поступление по неотложной помощи, использование карбапенемов [9]. К факторам риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекцией, вызванной карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*, относят гипопроотеинемия, пребывание в ОРИТ, длительную (более 15 дней) и комбинированную терапию антибиотиками, продолжительную (более 30 дней) госпитализацию [10].

Пациенты, в биоматериалах которых выявлена *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью, нуждаются в подборе эффективных комбинаций антибиотиков и определении факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода, мониторинге лечения.

Для лечения пациентов, в биоматериале которых выявлена *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, предпочтительно использование комбинированной антибиотикотерапии с целью достижения синергизма действия различных препаратов [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторные показатели, факторы риска неблагоприятного исхода, чувствительность к антибиотикам и их комбинациям у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, в том числе в сочетании с инфекцией COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы случаи пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, в том числе на фоне инфекции COVID-19, у взрослых пациентов, проходивших лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в 2021–2023 гг. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, случай – контроль. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, выделение из мокроты, промывных вод бронхов (ПВБ) или ткани легкого *K. pneumoniae* в диагностически значимых количествах (10^6 КОЕ/мл и более). Каждому пациенту основной группы подбирался пациент группы сравнения того же пола и возрастной группы (до 45 лет, 46–55, 56–65, 66–75, 76 лет и старше). Таким образом, сформированы две группы пациентов: основная – 32 пациента с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19; группа сравнения – 32 пациента с бактериальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*.



Характеристика групп госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, представлена в табл. 1.

Проанализированы клинико-лабораторные данные пациентов, структура сопутствующих заболеваний, данные о предшествующем лечении антибиотиком, сроки выявления бактериальной инфекции, профиль чувствительности к комбинациям антибиотиков, факторы риска летального исхода.

Всего из 64 пациентов исследуемых групп мужчин – 50, женщин – 14. Возраст пациентов составил от 35 до 85 лет, медиана возраста – 64,3 [57,0–71,3] года.

Микробиологическое исследование мокроты и ПVB было выполнено с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). У всех пациентов получен рост *K. pneumoniae* в диагностически значимых количествах (10^6 – 10^7 КОЕ/мл). Все полученные штаммы имели профиль множественной (MDR) и экстремальной (XDR) антибиотикорезистентности.

Для определения чувствительности к комбинациям из двух и трех антибиотиков использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple combination bactericidal testing, MCBT) [12]. Все базовые растворы антибиотиков готовили из порошкообразных чистых субстанций в день выполнения эксперимента, в качестве растворителя использовали стерильную дистиллированную воду. Выполняли стерилизующую фильтрацию базовых растворов (фильтры Filtropur S 0.2, Sartstedt, Германия). Исследования выполняли в бульоне Мюллера – Хинтона в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах, для каждого штамма проводили определение чувствительности к 11 комбинациям. Тестировали антибиотики в их фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) концентрациях, приведенных в EUCAST [13].

Для статистического анализа результатов определялись медиана (Me) и межквартильный интервал [Q25–Q75]. Сопоставление групп по количественным признакам выполнено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для относительных значений определялся 95%-ный доверительный интервал (%; min–max) методом Клоппера – Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на госпитальную

Таблица 1
Характеристика групп госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*
Table 1
Characteristics of the group of hospitalized patients with pneumonia caused by *K. pneumoniae*

Показатель	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=32	p
Возраст, лет (Me, 25–75%)	64,0 [57,0–70,5]	65,0 [57,0–71,3]	0,84
Пол: муж/жен	25/7	25/7	1,00
Лечение в пульмонологическом отделении / ОРИТ	10/22	23/9	0,002
На ИВЛ, абс. (%)	12 (37,5)	7 (21,9)	0,017
Кислородотерапия, абс. (%)	16 (50)	4 (12,5)	0,002
Переведены из другого стационара, абс. (%)	24 (75,0)	19 (59,4)	0,18
Длительность заболевания перед выявлением <i>K. pneumoniae</i> , Me [Q25–Q75]	18,0 [14,5–24,3]	16,0 [10,0–26,0]	0,37
Длительность госпитального лечения перед выявлением <i>K. pneumoniae</i> , Me [Q25–Q75]	12,5 [6,0–15,0]	8,0 [3,0–17,3]	0,44

летальность проводили расчет отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета Statistica 12.5. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отягощенный преморбидный фон имели 29 человек (90,6%; 75,0–98,0) основной группы и 31 пациент (96,9%; 83,8–100,0) группы сравнения. Структура сопутствующих заболеваний представлена на рис. 1.

Среди фоновой патологии у пациентов обеих исследуемых групп чаще встречались болезни системы кровообращения. Пациенты группы сравнения чаще имели в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$) и хронические заболевания почек ($\chi^2=8,89$, $p=0,003$). Остальные заболевания наблюдались у пациентов двух групп без статистически значимых различий.

Характеристика респираторных и общеинтоксикационных жалоб у госпитализированных пациентов на момент выявления в мокроте и ПВБ *K. pneumoniae* представлена в табл. 2.

Одышка и слабость в большинстве случаев беспокоили пациентов основной группы. На кашель и отделение мокроты чаще жаловались пациенты группы сравнения.

Показатели общего и биохимического анализов крови, полученные в день забора мокроты и ПВБ для микробиологического исследования, представлены в табл. 3.



Рис. 1. Структура коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных с вирусно-бактериальной пневмонией и бактериальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*
Fig. 1. The structure of comorbid pathology in patients hospitalized with viral-bacterial pneumonia and bacterial pneumonia caused by *K. pneumoniae*



Таблица 2
Структура жалоб у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, на фоне инфекции COVID-19 и без нее
Table 2
The structure of complaints in patients with pneumonia caused by *K. pneumoniae* with and without COVID-19

Жалобы	Основная группа, n=32 (%)	Группа сравнения, n=32 (%)	χ^2	p
Кашель	8 (25,8)	23 (71,9)	14,08	<0,001
Мокрота	6 (18,8)	20 (62,5)	12,7	<0,001
Одышка	24 (75,0)	16 (50,0)	4,27	0,040
Слабость	29 (90,6)	21 (65,6)	5,85	0,016
Боль в грудной клетке	1 (3,1)	2 (6,3)	0,38	0,537
Лихорадка	8 (25,8)	10 (32,3)	0,31	0,579

Таблица 3
Лабораторные данные пациентов анализируемых групп
Table 3
Laboratory data of patients in the analyzed groups

Показатель	Норма	Основная группа (n=32), Me [Q25–Q75]	Группа сравнения (n=32), Me [Q25–Q75]	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9	9,7 [7,6–13,3]	13,0 [8,9–15,2]	0,11
ПКТ, нг/мл	0–0,5	0,9 [0,4–6,2]	1,0 [0,5–3,85]	0,76
СРБ, мг/л	0–6	134,0 [48,6–140,0]	72,0 [37,3–140,0]	0,26
ЛДГ, Ед/л	225–450	522,9 [373,0–771,5]	361,5 [324,0–597,0]	0,06

Умеренный лейкоцитоз в общем анализе крови был выявлен у 18 (56,3%; 37,7–73,6) пациентов основной группы и 22 (68,8%; 50,0–83,9) пациентов группы сравнения без статистически значимой разницы ($p=0,30$). С-реактивный белок (СРБ) был повышен у всех пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией – 32 (100%; 89,0–100) человека и почти у всех пациентов группы сравнения – 31 (96,9%; 83,8–99,9) человек ($p=0,31$). Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) была повышена чаще у пациентов основной группы – 17 (53,1%; 34,7–70,9) человек, в группе сравнения – у 9 (28,1%; 13,7–46,7) человек ($\chi^2=4,2$, $p=0,04$). Уровень прокальцитонина (ПКТ) был повышен у 22 (68,8%; 50,0–83,9) пациентов основной группы и 24 (75,0%; 56,6–88,5) пациентов группы сравнения без статистически значимых различий ($p=0,58$). Показатели гемограммы (лейкоциты) и биохимического анализа крови (ПКТ, СРБ, ЛДГ) пациентов исследуемых групп не имели статистически значимых различий.

Критериям внутрибольничной пневмонии соответствовали 25 (78,1%; 60,0–90,7) пациентов основной группы и 23 (71,9%; 53,3–86,3) пациента группы сравнения ($p=0,564$).

Лечение глюкокортикостероидами проводилось у большинства – 26 (81,3%; 63,6–92,8) пациентов основной группы и 14 (43,8%; 26,4–62,3) пациентов группы сравнения ($\chi^2=9,60$, $p=0,002$). Среди пациентов, проходивших лечение по поводу инфекции COVID-19 с гипервоспалительным синдромом, 4 (10,8%; 3,2–24,4) получали

ингибиторы интерлейкина-6 / ингибиторы янус-киназ. Подавляющее большинство пациентов обеих групп получали антибиотикотерапию еще до выявления *K. pneumoniae* в мокроте – 27 (84,4%; 67,2–94,7) человек в основной группе и 30 (93,8%; 79,2–99,3) пациентов группы сравнения.

Цефалоспорины III–IV поколения получали 17 (53,1%; 34,7–70,9) пациентов основной группы и 16 (50,0%; 31,0–68,1) пациентов группы сравнения без статистически значимой разницы ($p=0,80$). Респираторные фторхинолоны использовали для лечения 21 (65,6%; 46,8–82,4) пациент с вирусно-бактериальной пневмонией и 17 (53,1%; 34,7–70,9) пациентов с бактериальной пневмонией ($p=0,31$). Карбапенемы применялись для лечения 14 (43,8%; 26,4–62,3) пациентов основной группы и 10 (31,3%; 16,1–50,0) пациентов группы сравнения ($p=0,30$). Полимиксины получали 5 (15,6%; 5,3–32,8) пациентов основной группы и 3 (9,4%; 2,0–25,0) пациента группы сравнения ($p=0,45$). Гликопептиды и оксазолидиноны получали 3 (9,4%; 2,0–25,0) пациента основной группы и 2 (6,3%; 0,8–20,8) пациента группы сравнения ($p=0,64$).

Комбинации из двух антибиотиков получали чаще пациенты основной группы – 14 (43,8%; 26,4–62,3) человек, из группы сравнения – 6 (18,8%; 7,2–36,4) пациентов ($\chi^2=4,66$, $p=0,031$). Комбинации из 3–4 антибиотиков получали 10 (31,3%; 16,1–50,0) пациентов основной группы и 12 (37,5%; 21,1–56,3) пациентов группы сравнения ($p=0,6$).

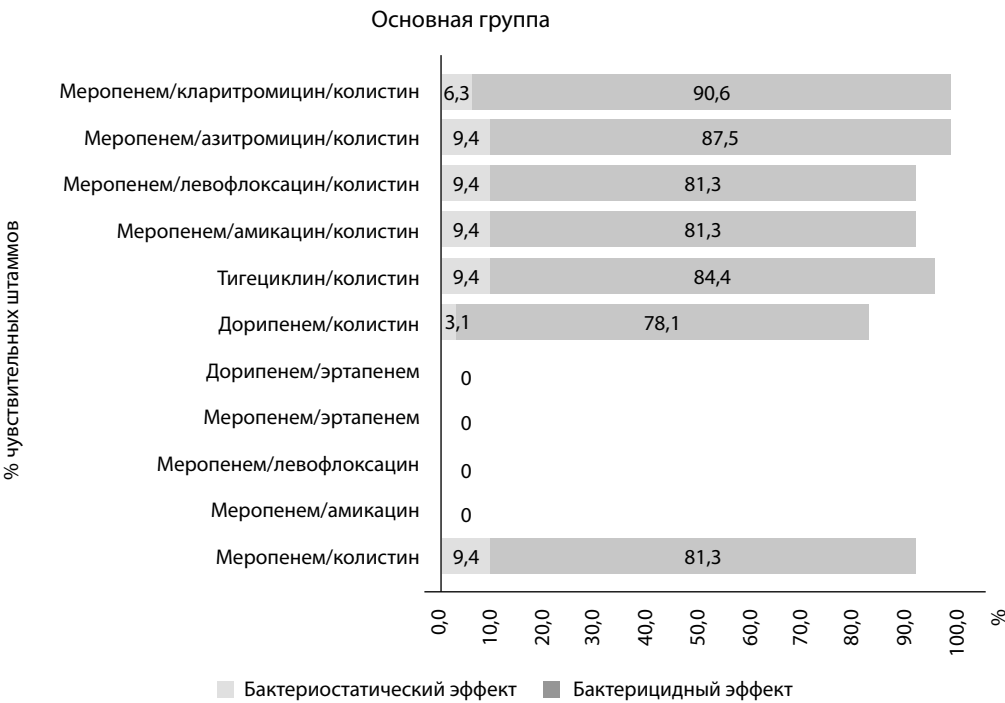


Рис. 2. Эффективность комбинаций антибиотиков в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией на фоне инфекции COVID-19
Fig. 2. Efficacy of AB combinations against *K. pneumoniae* strains isolated from patients with viral-bacterial pneumonia on the background of COVID-19

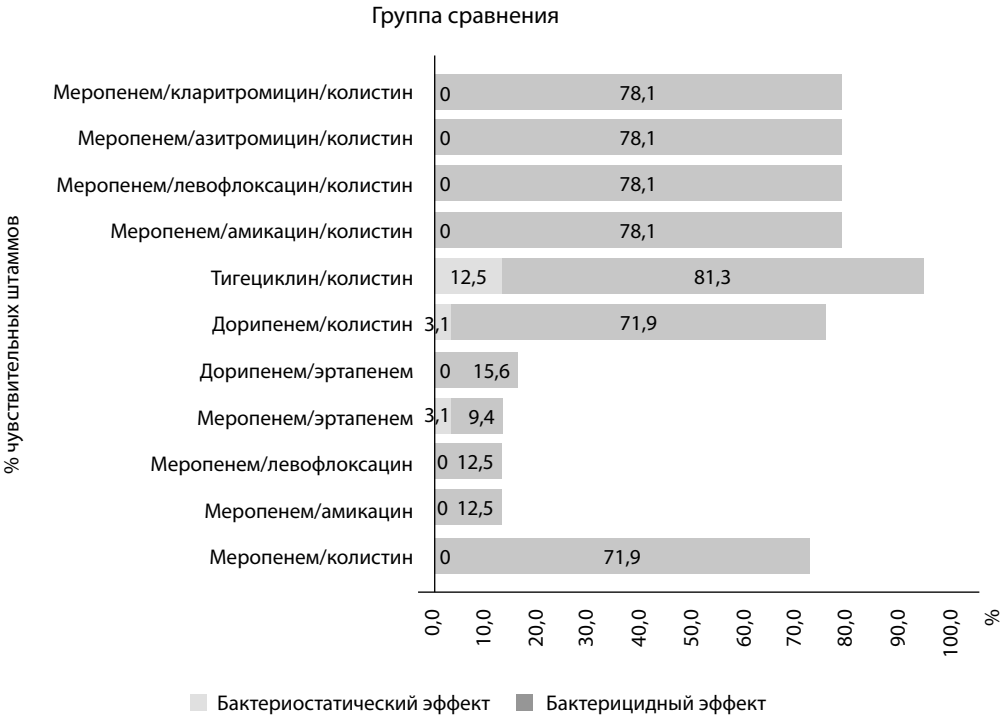


Рис. 3. Эффективность комбинаций антибиотиков в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с бактериальной пневмонией без инфекции COVID-19
Fig. 3. Efficacy of antibiotic combinations against *K. pneumoniae* strains isolated from patients with bacterial pneumonia without COVID-19

Лекарственная чувствительность к комбинациям из двух и трех антибиотиков штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из образцов мокроты и ПVB пациентов основной группы и группы сравнения, представлена на рис. 2 и 3.

Все комбинации с включением колистина оказывали бактерицидный эффект в отношении подавляющего большинства штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из исследуемого биоматериала пациентов основной группы. Остальные комбинации без колистина (дорипенем-эртапенем, меропенем-эртапенем, меропенем-левофлоксацин, меропенем-амикацин) оказались неэффективными *in vitro*.

В отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из мокроты и ПVB пациентов группы сравнения, все комбинации с колистином оказывали бактерицидный либо бактериостатический эффект на большую часть штаммов (рис. 3). Выявлена низкая бактерицидная активность комбинаций из двух карбапенемов и меропенема без колистина.

В исследованиях, выполненных для изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов стационаров Нижнего Новгорода (Российская Федерация) в 2020–2021 гг., максимальная активность в отношении проанализированных штаммов *K. pneumoniae* также зарегистрирована у колистина [14].

Таблица 4
Факторы риска, ассоциированные с внутрибольничной летальностью госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*
Table 4
Risk factors associated with hospital lethality in patients with pneumonia caused by *K. pneumoniae*

Фактор риска	Отношение шансов	95% ДИ
Наличие инфекции COVID-19	1,66	0,62–4,46
Артериальная гипертензия	1,15	0,41–3,28
Ишемическая болезнь сердца	4,77	1,46–15,51
Ожирение	4,84	1,68–13,93
Сахарный диабет	1,97	0,62–6,29
Бронхиальная астма	1,00	0,19–5,37
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,62	0,41–6,38
Онкологические заболевания	1,51	0,43–5,38
Хронические заболевания почек	1,00	0,29–3,51
Хронические заболевания печени	2,14	0,36–12,63
Нарушение кровообращения	3,00	1,04–8,65
Цереброваскулярные заболевания	3,24	0,98–10,68
Устойчивость к 9 и более комбинациям АБ	2,11	0,62–7,20
Пребывание в стационаре до госпитализации	1,15	0,41–3,18

Выписаны с улучшением либо выздоровлением по завершении лечения 15 (46,9%; 29,1–65,3) пациентов основной группы и 19 (59,4%; 40,6–76,3) пациентов группы сравнения ($p=0,317$). Неблагоприятный исход имел место среди пациентов основной группы – в 17 (53,1%; 34,7–70,9) случаях, в 13 (40,6%; 23,7–50,4) случаях – в группе сравнения ($p=0,317$).

Проанализировано влияние различных факторов (наличие инфекции COVID-19, сопутствующие заболевания, устойчивость к 9 и более комбинациям антибиотиков, пребывание в стационаре до госпитализации) на госпитальную летальность 64 пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*. Было установлено, что наличие некоторых сопутствующих заболеваний усугубляет течение пневмонии. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца, ожирение, нарушения кровообращения. Данные о факторах риска летального исхода у госпитализированных пациентов представлены в табл. 4.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с сопутствующей инфекцией COVID-19 имели более тяжелое течение заболевания, что клинически проявлялось у большинства из них слабостью и одышкой. Такие пациенты чаще получали лечение в условиях ОРИТ, нуждались в кислородотерапии и ИВЛ, что соответствует данным публикаций зарубежных авторов [6].

Почти у всех пациентов с клебсиеллезной пневмонией (93,8%) имелись сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречались болезни системы кровообращения. ХОБЛ и хронические заболевания почек чаще встречались у пациентов без инфекции COVID-19.

Ишемическая болезнь сердца, нарушение кровообращения, ожирение являются факторами риска, ассоциированными с летальным исходом. Полученные результаты несколько отличаются от данных исследователей из США, которые сообщают о том,

что самый высокий риск неудачи в лечении инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, имеют пациенты с хроническим гемодиализом [15]. При этом факт наличия инфекции COVID-19 не являлся статистически значимым фактором риска летального исхода.

Пневмония у большинства пациентов обеих групп отвечала критериям внутрибольничной, а выделенные штаммы *K. pneumoniae* характеризовались множественной и экстремальной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Отмечена низкая эффективность ряда комбинаций антибиотиков, эмпирически назначаемых для лечения госпитальных инфекций (меропенем-амикацин, меропенем-левофлоксацин, меропенем-эртапенем). Комбинации из двух карбапенемов и меропенема без колистина не проявили ни бактерицидной, ни бактериостатической активности для штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов с инфекцией COVID-19. Низкая эффективность комбинации антибиотиков, состоящей из двух карбапенемов, отмечена в публикациях зарубежных авторов [16].

Отмечена невысокая эффективность данных комбинаций для штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов без инфекции COVID-19. Невысокая эффективность (либо отсутствие эффекта) комбинаций антибиотиков с карбапенемами может быть связана с использованием карбапенемов для лечения пациентов до получения результатов микробиологического исследования. Отмечена высокая эффективность комбинаций антибиотиков с включением колистина в отношении изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов обеих анализируемых групп. Об эффективности комбинации карбапенема с колистином в отношении карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* также сообщают исследователи из Швейцарии [17].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца, нарушение кровообращения, ожирение являются факторами риска, способствующими летальному исходу при пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. В сочетании с инфекцией COVID-19 отмечается более тяжелое течение заболевания: более выраженные симптомы интоксикации и более частое развитие дыхательной недостаточности, требующей интенсивной терапии.

Для госпитальных штаммов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью целесообразно дополнить микробиологическое исследование тестированием чувствительности к комбинациям антибиотиков для определения и назначения эффективной схемы антибиотикотерапии.

Схемы лечения с включением колистина являлись предпочтительными для лечения пневмонии, вызванной госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, как у пациентов с инфекцией COVID-19, так и без нее.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tang K.W.K., Millar B.C., Moore J.E. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br. J. Biomed. Sci.* 2023;28(80):11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387
2. Ma J., Song X., Li M. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol. Res.* 2023;266:127249. doi: 10.1016/j.micres.2022.127249
3. Chang R.Y.K., Nang S.C., Chan H.K. Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2022;187:114378. doi: 10.1016/j.addr.2022.114378
4. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V. Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19. *General Reanimatology.* 2022;18(1):4–10. doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10. (in Russian)

5. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. 2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (accessed 16.02.2024).
6. Koupaei M., Asadi A., Mahdizade A.M. Secondary *Klebsiella pneumoniae* infection in patients with COVID-19: A systematic review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2024;108(2):116105. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116105
7. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015;59(10):5873–5884. doi: 10.1128/AAC.01019-15
8. Hadjirin N.F., van Tonder A.J., Blane B. Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriales in Ireland from 2012 to 2017: a retrospective genomic surveillance study. *Microb. Genom.* 2023;9(3):000924. doi: 10.1099/mgen.0.000924
9. Huang W., Qiao F., Deng Y. Analysis of risk factors associated with healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a large general hospital: a case-case-control study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2023;42(5):529–541. doi: 10.1007/s10096-023-04578-w
10. Wu C., Lin Z., Jie Y. Analysis of risk factors and mortality of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infection and Drug Resistance.* 2022;15:2383–2391. doi: 10.2147/IDR.S362723
11. Antonova E.G., Zhyltsou I.V., Stakhovich I.I. Antibacterial therapy of hospital infections caused by carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae*. *Vestnik VGMU.* 2022;21(3):69–76. doi: 10.22263/2312-4156.2022.3.69. (in Russian)
12. Tapalskiy D.V. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(3):182–191. doi: 10.36488/cmacc.2018.3.182-191. (in Russian)
13. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version. 12.0.2022. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: <http://www.eucast.org> (accessed 29.01.2023).
14. Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Phenotypic and genetic characteristics of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in hospitals of Nizhny Novgorod. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;24(3):268–272. doi: 10.36488/cmacc.2022.3.268-272. (in Russian)
15. Rebold N., Moh Lagnf A., Alosaimy S. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Clinical Treatment Failure. *Microbiology Spectrum.* 2023;11(1):e0264722. doi: 10.1128/spectrum.02647-22
16. Allander L., Vickberg K., Lagerbäck P. Evaluation of In Vitro Activity of Double-Carbapenem Combinations against KPC-2-, OXA-48- and NDM-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(11):1646. doi: 10.3390/antibiotics11111646
17. Mantzana P., Protonotariou E., Kassomenaki A. In Vitro Synergistic Activity of Antimicrobial Combinations against Carbapenem- and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(1):93. doi: 10.3390/antibiotics12010093