

*На правах рукописи*

*Белецкая*

Белецкая Юлия Абрамовна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Специальность 3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Захарова Ирина Николаевна– доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, заведующий;

Романюк Федор Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий.

**Ведущее учреждение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «12» октября 2026 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Зал защиты диссертаций).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Современные успехи неонатологии, повысившие выживаемость новорождённых с экстремально низкой (ЭНМТ, <1000 г) и очень низкой массой тела (ОНМТ, 1000–1500 г), выдвинули на первый план инфекционно-воспалительные заболевания как ведущую причину заболеваемости и смертности в этой популяции [Захарова и соавт., 2023]. Риск тяжёлых инфекционных осложнений у глубоко недоношенных многократно выше, чем у доношенных, что обусловлено морфофункциональной незрелостью, нестабильностью метаболических процессов и неизбежностью длительных инвазивных процедур в ОРИТН [Strunk et al, 2011], нестабильностью метаболических процессов [Möllers et al 2022]. Особую угрозу представляют инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, способные вызывать молниеносные формы сепсиса, пневмонии, менингита и некротизирующего энтероколита (НЭК), с летальностью до 28,6% у детей, рождённых на ранних сроках гестации [Jihwarprani, et al, 2024]. Проблема усугубляется глобальным кризисом антимикробной резистентности. Широкая распространённость штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), делает неэффективными цефалоспорины III–IV поколений [Bush, et al, 2020]. Высокая способность к образованию биоплёнок обеспечивает защиту от иммунитета и антибиотиков [Li, G. et al, 2024]. Наибольшую тревогу вызывает распространение карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP). По данным эпидемиологического мониторинга в РФ, доля CRKP в отделениях реанимации достигает 60% [Лазарева, 2019], что делает эмпирическую монотерапию карбапенемами неэффективной, а задержка адекватной терапии напрямую коррелирует с ростом летальности [Hu, Y. et al, 2023]. Разработка эффективных стратегий ведения затруднена из-за отсутствия специализированных инструментов для ранней стратификации риска у новорождённых с ЭНМТ/ОНМТ. Универсальные шкалы (SNAPPE-II, CRIB) не учитывают ключевые факторы: карбапенем-резистентность, длительность парентерального питания, тяжёлую тромбоцитопению и развитие НЭК.

Таким образом, актуальность исследования определяется необходимостью разработки персонализированного подхода к ведению генерализованной клебсиеллезной инфекции у новорождённых на основе: 1) изучения клинко-патогенетических особенностей в зависимости от гестационной зрелости; 2) выявления и количественной оценки факторов риска летального исхода; 3) создания прогностического инструмента для стратификации риска; 4) обоснования дифференцированных алгоритмов антибактериальной терапии.

### Степень разработанности темы исследования

Нозокомиальные инфекции, особенно сепсис, остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ. Среди возбудителей доминирует *Klebsiella pneumoniae* летальность при генерализованных формах достигает 28,6–50%, а при септическом шоке – 70%. Доля CRKP в ОРИТ РФ достигает 60%. Факторы риска неблагоприятного исхода разделяют на три группы: связанные с пациентом (экстремальная незрелость, тяжелая тромбоцитопения, НЭК III стадии), с возбудителем (CRKP) и с лечением/ятрогенными вмешательствами (длительное ППП, инвазивные

процедуры, ошибки антибактериальной терапии). Универсальные шкалы (SNAPPE-II, CRIB, NEOMOD) не учитывают эти ключевые параметры, что ограничивает их прогностическую ценность.

### **Цель исследования**

Снижение летальности новорождённых детей с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией путем клинико-лабораторного мониторинга, разработки прогностической шкалы и совершенствования терапевтической тактики.

### **Задачи исследования**

1. Изучить и проанализировать клинико-лабораторные особенности генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных в зависимости от сроков гестации.
2. Провести сравнительный анализ эффективности различных режимов стартовой антибактериальной терапии и влияния длительности полного парентерального питания на исходы заболевания.
3. Выявить и количественно оценить предикторы летального исхода у новорожденных различного гестационного возраста.
4. Разработать и валидировать прогностическую модель Klebsiella Mortality Score (KMS) для оценки риска летального исхода у недоношенных с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией.

### **Научная новизна**

1. Впервые установлены принципиальные патогенетические различия течения генерализованной клебсиеллёзной инфекции в зависимости от гестационной зрелости. У глубоко недоношенных (ЭНМТ/ОНМТ) инфекция реализуется как поздний нозокомиальный сепсис, ассоциированный с длительным парентеральным питанием и циркуляцией CRKP; у доношенных – преимущественно как осложнение хирургической патологии с сохраненной чувствительностью возбудителя и благоприятным прогнозом.
2. Впервые выявлены, ранжированы и количественно оценены независимые предикторы летального исхода у недоношенных: CRKP (OR до 18,0), НЭК III стадии (OR до 24,0), тяжелая тромбоцитопения ( $<30-50 \times 10^9/\text{л}$ ) и длительность ППП  $>14$  сут (AOR=42,6;  $p=0,010$ ). Сочетание CRKP, НЭК III и тяжелой тромбоцитопении при отсутствии своевременной терапии ассоциировано со 100% летальностью.
3. Научно обоснована и впервые валидизирована прогностическая шкала Klebsiella Mortality Score (KMS) – первый специализированный инструмент для стратификации риска летального исхода у недоношенных. KMS интегрирует патоген-специфические (CRKP), осложнение-специфические (НЭК III ст., тяжелая тромбоцитопения) и ятрогенные (длительное ППП) факторы. Прогностическая точность: AUC=0,92 (95% ДИ 0,87–0,97); при пороге  $\geq 6$  баллов чувствительность 94%, специфичность 89%. Впервые доказана критическая роль своевременности начала комбинированной антибактериальной терапии (Меропенем + Полимиксин В) как независимого протективного фактора при CRKP-инфекции у недоношенных. Задержка назначения комбинации  $>48$ ч от момента первого высева ассоциирована со 100% летальностью (14 из 14), тогда как своевременное начало (в пределах 48 ч) позволило достичь выздоровления всех 77

пациентов. Выявлена стадийность микробной колонизации у недоношенных, длительно находящихся в ОРИТ. 3–4 недели жизни – коагулазонегативные стафилококки; 5 недель – неферментирующие грамотрицательные бактерии; 7–8 недель – *Klebsiella pneumoniae*, появление которой коррелировало с клиническим ухудшением и развитием инвазивных форм инфекции.

4. Разработана концепция дифференцированного подхода к ведению новорожденных с клебсиеллёзной инфекцией, базирующаяся на выявленных различиях в механизмах развития и факторах риска у недоношенных и доношенных детей. Предложенный клинический алгоритм включает стратификацию риска по шкале KMS, дифференцированный выбор антибактериальной терапии (комбинированная терапия резерва при  $KMS \geq 6$ ) и активную стратегию минимизации ятрогенных факторов (сокращение длительности ППП, контроль катетер-ассоциированных инфекций).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

*Теоретическая значимость:* впервые сформулировано новое теоретическое представление о генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных как о двух принципиально разных патологических процессах в зависимости от гестационной зрелости. Создание и валидация шкалы KMS вносит вклад в теорию прогнозирования исходов инфекционных заболеваний, демонстрируя превосходство целевых шкал над универсальными.

*Практическая значимость:*

1. Внедрение шкалы KMS позволяет выявлять пациентов с вероятностью летального исхода  $>85\%$  уже на этапе постановки диагноза; интеграция KMS в протокол повышает точность прогнозирования летальности на 15–20%, снижая летальность в группе высокого риска на 20–25%.

2. Разработан дифференцированный алгоритм антибактериальной терапии: при  $KMS < 5$  – монотерапия карбапенемами; при  $KMS \geq 6$  – незамедлительное назначение комбинации Меропенем+Полимиксин В, что снижает летальность при СРКР-инфекциях на 25–30%.

3. Сформирована комплексная клинко-диагностическая модель ведения, включающая раннюю диагностику, стратификацию риска по KMS и дифференцированную терапию, что стандартизирует действия персонала и оптимизирует использование ресурсов.

### **Методология и методы исследования**

Выполнено проспективное сравнительное исследование, включившее 123 новорождённых с верифицированной клебсиеллёзной инфекцией. Применялся комплекс клинко-anamнестических, лабораторных (включая микробиологические), инструментальных и статистических методов (IBM SPSS Statistics 26,  $p < 0,05$ ). Разработана и валидирована прогностическая шкала KMS.

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

1. Клиническое течение и прогноз клебсиеллёзной инфекции у новорожденных определяются гестационной зрелостью. У глубоко недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ заболевание реализуется как тяжёлый поздний нозокомиальный сепсис, ассоциированный с длительной госпитализацией и инвазивными вмешательствами, тогда как у доношенных – преимущественно как осложнение хирургической патологии с благоприятным прогнозом.

2. Длительность ППП >14 сут является ключевым управляемым фактором риска генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных. Соблюдение критического профилактического лимита ППП (<14 сут) снижает летальность в 2,8-4,2 раза.
3. Выявлены и количественно оценены независимые предикторы летального исхода: CRKP, НЭК III стадии, тяжелая тромбоцитопения (<30×10<sup>9</sup>/л) и гестационный возраст <28 недель. Сочетание CRKP, НЭК III и тяжелой тромбоцитопении при отсутствии своевременной комбинированной антибактериальной терапии ассоциировано со 100% летальностью.
4. Разработанная шкала KMS является высокочувствительным (94%) и специфичным (89%) инструментом стратификации риска летального исхода у недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ, что обосновывает её использование для решения о ранней эскалации антимикробной терапии. Прогностическая ценность шкалы для доношенных ограничена.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов обеспечена репрезентативностью клинического материала (123 новорождённых), комплексной методологией, корректной статистической обработкой (IBM SPSS Statistics 26, однофакторный анализ, логистическая регрессия, ROC-анализ, бутстреп) базируется на анализе 122 источников литературы

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на заседаниях Ученого Совета и проблемной комиссии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (2025), Втором Гомельском международном конгрессе (2024), IX национальном конгрессе «Здоровые дети – будущее страны» (2025), XXIII Всероссийской конференции «Педиатрия и неонатология двух столиц» (2025), XXIV конгрессе им. Вельтищева (2025), IX Международном медицинском форуме Донбасса (2025).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК, и 1 – в журнале, индексируемом в Scopus.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 173 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трёх глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (122 источника). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 22 рисунками.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан план, сформулированы цель и задачи, осуществлён сбор и систематизация клинического материала, проведена статистическая обработка, разработаны прогностические модели, выполнены анализ и интерпретация результатов, подготовлены рукописи диссертации и статей.

### **Внедрение результатов**

Рекомендации внедрены в клиническую практику отделения реанимации новорождённых Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и в учебный процесс кафедры неонатологии.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включено 123 новорожденных с верифицированной генерализованной клебсиеллёзной инфекцией. Сформированы четыре группы: **1-я группа (ЭНМТ-1, n=24)** – масса тела <750 г (медиана 648 г), срок гестации 23–27 нед.; **2-я группа (ЭНМТ-2, n=29)** – масса 751–999 г (медиана 860 г), срок 27–28 нед.; **3-я группа (ОНМТ, n=38)** – масса 1000–1500 г (медиана 1200 г), срок 28–37 нед.; **4-я группа (доношенные, n=32)** – масса >2500 г (медиана 3550 г), срок 37–41 нед. Ключевые клинико-лабораторные параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп новорождённых с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией

Показатель	1-я группа (ЭНМТ-1) n=24	2-я группа (ЭНМТ-2) n=29	3-я группа (ОНМТ) n=38	4-я группа (доношенные) n=32
Аntenатальный анамнез и перинатальный период				
Кесарево сечение, n (%)	22 (91,7)	23 (79,3)	35 (94,6)	17 (53,1)
Оценка по Апгар на 1-й минуте, Me [Q1;Q3]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [2; 5]	7 [6; 8]
Перевод из других стационаров, n (%)	17 (70,8)	19 (65,5)	27 (71,1)	12 (37,5)
Респираторная терапия и нутритивная поддержка				
Длительность ИВЛ, сут, Me [Q1;Q3]	32 [25; 45]	28 [20; 38]	18 [12; 28]	5 [2; 10]
ППП >14 сут, n (%)	18 (75)	20 (69)	25 (66)	7 (21,9)
Лабораторные маркеры				
Тромбоциты (мин.), $\times 10^9/\text{л}$ , Me [Q1;Q3]	52 [40; 75]	68 [55; 90]	25 [18; 45]	145 [120; 240]
Тромбоцитопения	12 (57)	8 (28)	22 (58)	0 (0)

Показатель	1-я группа (ЭНМТ-1) n=24	2-я группа (ЭНМТ-2) n=29	3-я группа (ОНМТ) n=38	4-я группа (доношенные) n=32
$<50 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)				
СРБ (макс.), мг/л, Me [Q1;Q3]	84 [56; 120]	76 [50; 110]	122 [85; 198]	32 [15; 68]
Лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$ , n (%)	4 (17)	3 (10)	17 (45)	0 (0)
<b>Инфекционные осложнения и резистентность</b>				
СРКР-инфекция, n (%)	14/23 (60,9)	27/28 (96,4)	33/37 (89,2)	11/32 (34,4)
НЭК II–III стадии, n (%)	8 (33,3)	10 (34)	11 (28,9)	12 (37,5)
НЭК III стадии, n (%)	3 (12,5)	3 (10)	11 (28,9)	0 (0)
Сепсис (Klebsiella), n (%)	6 (25,0)	9 (31,0)	16 (42,1)	8 (25,0)
<b>«Болезни незрелости»</b>				
ВЖК III степени, n (%)	5 (20,8)	4 (13,8)	9 (23,7)	0 (0)
БЛД, n (%)	18 (75)	15 (52)	18 (47)	0 (0)
ГЗФАП (клипирование), n (%)	4 (16,7)	3 (10,3)	3 (7,9)	1 (3,1)
<b>Оперативные вмешательства и исходы</b>				
Хирургические вмешательства, n (%)	13 (54,2)	16 (55,2)	20 (52,6)	26 (81,3)
Гемотрансфузии, n (%)	21 (87,5)	26 (89,7)	31 (81,6)	22 (68,8)
Летальность, n (%)	3 (12,5)	2 (6,9)	9 (23,7)	0 (0)

**Краткий вывод:** У глубоко недоношенных (группы 1–3) инфекция реализовалась как поздний нозокомиальный сепсис с высокой частотой межгоспитальных переводов (до 71,1%) и доминированием СРКР, частота которого прогрессивно нарастала от 60,9% в группе ЭНМТ-1 до 96,4% в

ЭНМТ-2 и 89,2% в ОНМТ (у доношенных – 34,4%). Наиболее тяжелые лабораторные нарушения зарегистрированы в группе ОНМТ: медиана тромбоцитов  $25 \times 10^9/\text{л}$ , частота тромбоцитопении  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  – 58%, медиана СРБ–122 мг/л, лейкопения – у 45% пациентов. У доношенных эти показатели были минимальны. Летальность среди недоношенных варьировала от 6,9% (ЭНМТ-2) до 23,7% (ОНМТ), у доношенных – 0%.

### Анализ предикторов летального исхода

Однофакторный анализ, проведённый отдельно в группах недоношенных, выявил наиболее сильные предикторы, представленные в Таблице 2.

Таблица 2 – Предикторы летального исхода в группах недоношенных новорождённых (данные однофакторного анализа)

Предиктор	1-я группа (ЭНМТ <750 г), n=24 OR (95% ДИ); p	2-я группа (ЭНМТ 751–999 г), n=29 OR (95% ДИ); p	3-я группа (ОНМТ), n=38 OR (95% ДИ); p
Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<b>12,5 (1,2–130,4); 0,03</b>	<b>16,0 (1,8–142,3); 0,04</b>	–
Тромбоцитопения $< 30 \times 10^9/\text{л}$	–	–	<b>4,5 (1,8–11,2); &lt;0,05</b>
НЭК $\geq$ II стадии	<b>24,0 (2,5–230,9); 0,006</b>	12,5 (1,4–111,6); 0,08	–
НЭК III стадии	–	–	<b>8,1 (2,9–22,6); &lt;0,001</b>
CRKP	<b>18,0 (1,7–189,6); 0,01</b>	1,2 (0,9–1,6); 0,78	<b>9,4 (3,3–26,8); &lt;0,001</b>
СРБ $> 100$ мг/л	6,0 (0,9–39,1); 0,06	12,5 (1,4–111,6); 0,08	<b>6,0 (2,4–15,0); &lt;0,01</b>

**Краткий вывод:** Наиболее сильными и воспроизводимыми предикторами летальности во всех группах явились CRKP (OR до 18,0), НЭК III стадии (OR до 24,0) и тяжёлая тромбоцитопения (OR до 16,0). Высокий уровень СРБ значимо ассоциирован с неблагоприятным исходом в группе ОНМТ (OR=6,0;  $p < 0,01$ ). Сочетание CRKP, НЭК III и тяжёлой тромбоцитопении при отсутствии своевременной адекватной терапии ассоциировано со 100% летальностью. На рисунках 1–5 представлены частота «болезней незрелости», распределение по центильным категориям, лабораторные нарушения, и ятрогенные факторы в группах и инфекционные осложнения.

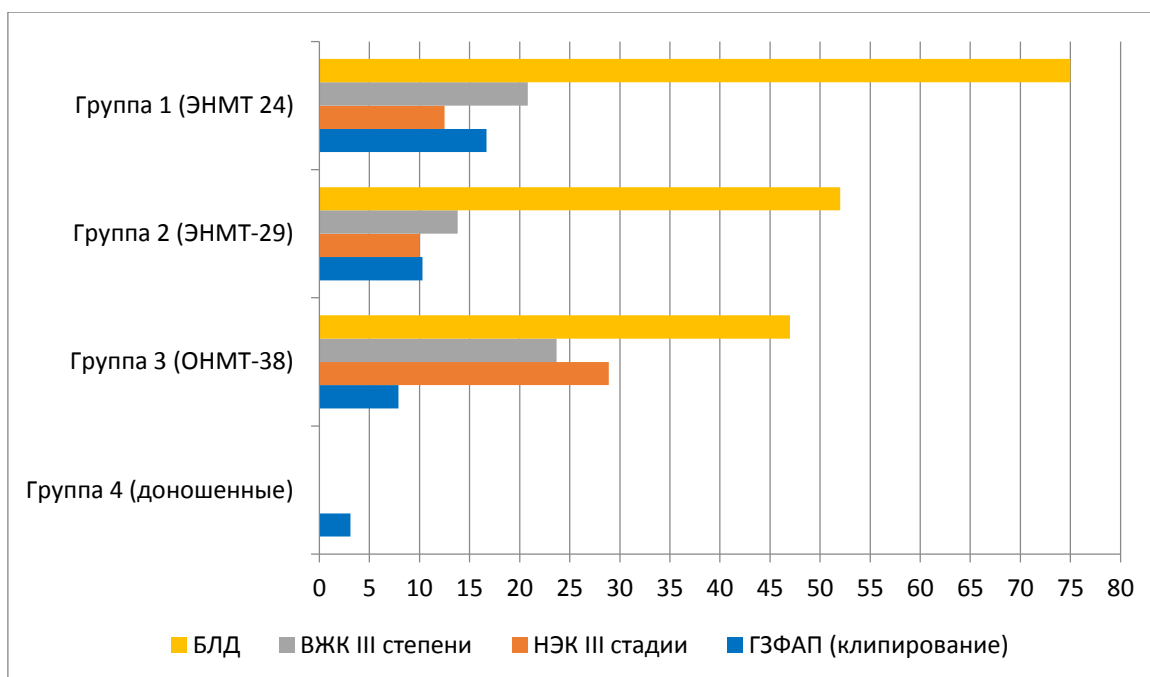


Рисунок 1 – Частота основных осложнений недоношенности в исследуемых группах

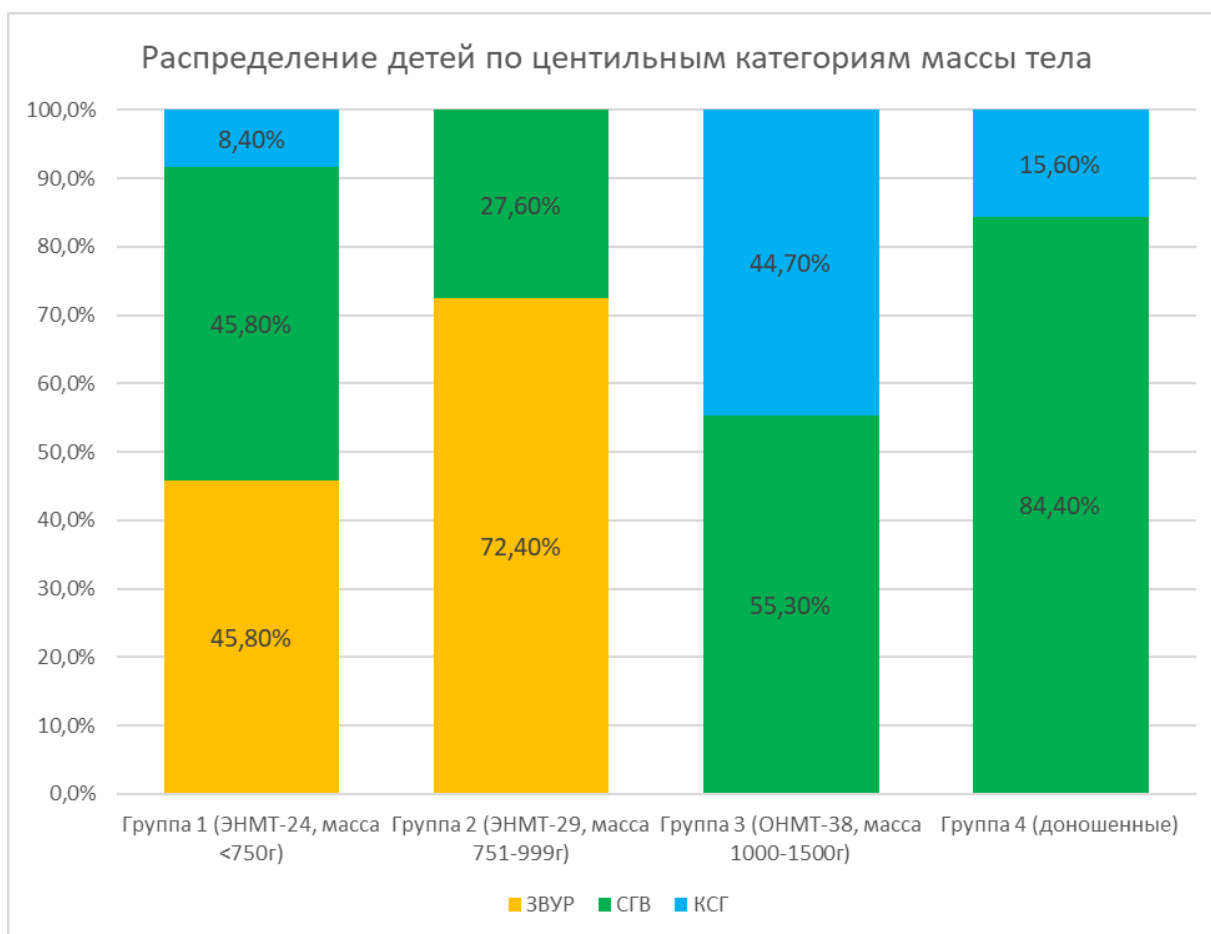


Рисунок 2 – Распределение детей по центильным категориям массы тела при рождении в группах

Частота БЛД, ВЖК III ст., НЭК III и клипирования ГЗФАП закономерно снижается от группы ЭНМТ-1 к доношенным, подчёркивая роль морфофункциональной незрелости. Соотношение долей детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), соответствующей (СГВ) и крупной к сроку гестации (КСГ) массой тела в исследуемых группах отражено на рисунке 2. Максимальная частота ЗВУР (72,4%) отмечена во 2-й группе (ЭНМТ-2). Для наглядного сопоставления частоты ключевых лабораторных нарушений на рисунке 3 представлены доли пациентов с тромбоцитопенией  $<50 \times 10^9/\text{л}$  и уровнем СРБ  $>100 \text{ мг/л}$  в каждой группе.

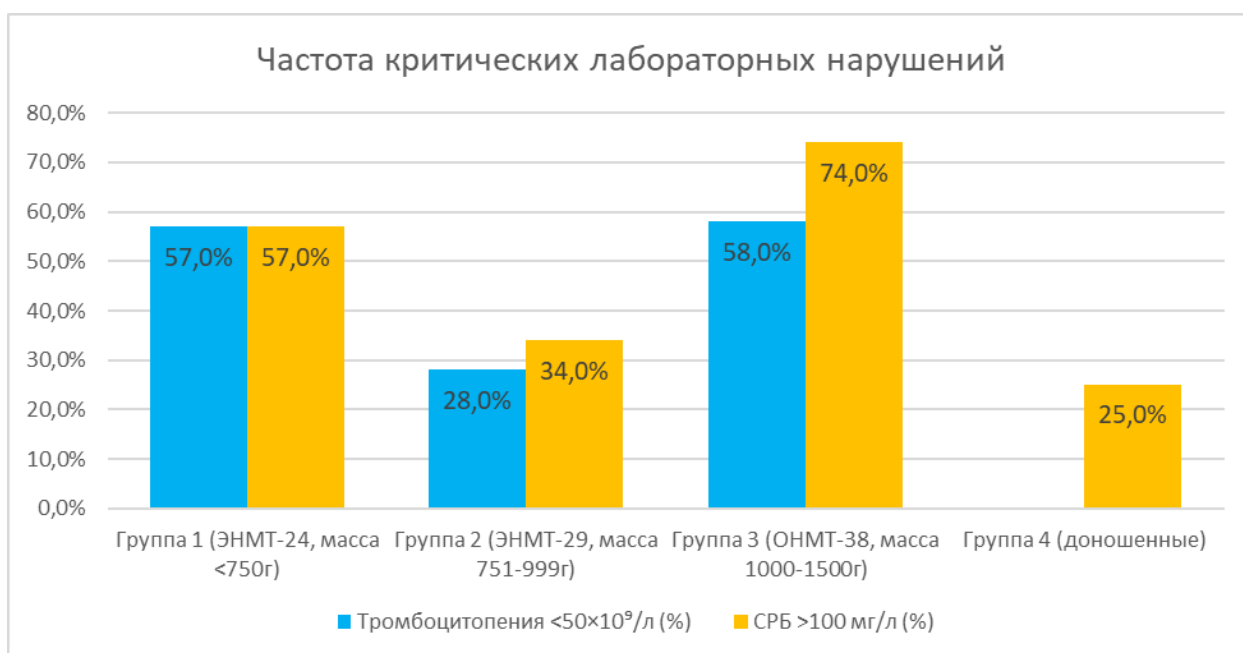


Рисунок 3 – Частота тромбоцитопении ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) и повышения СРБ ( $>100 \text{ мг/л}$ ) в группах

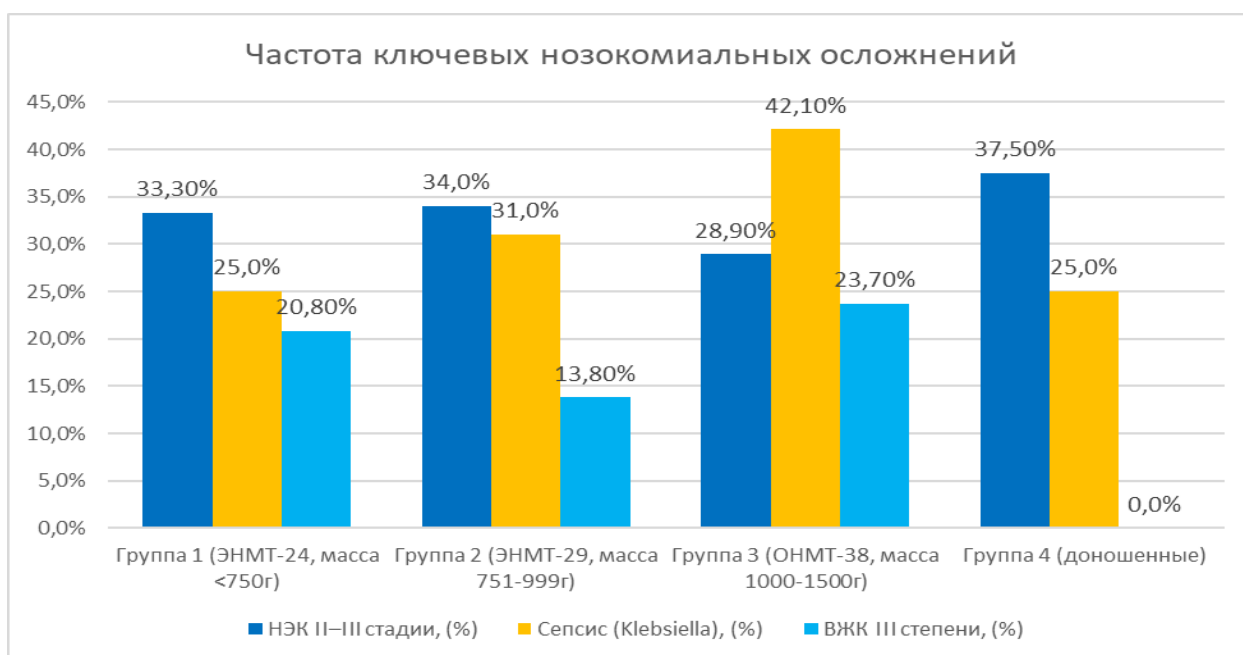


Рисунок 4 – Частота некротизирующего энтероколита II–III стадии, сепсиса и внутрижелудочковых кровоизлияний III степени в группах

Тромбоцитопения  $<50 \times 10^9/\text{л}$  и СРБ  $>100$  мг/л максимальны в группе ОНМТ (58% и 74% соответственно). Для наглядного сопоставления основных инфекционных осложнений и тяжёлых неврологических нарушений на рисунке 4 представлена частота НЭК II–III стадии, сепсиса и ВЖК III степени в каждой группе.

НЭК II–III стадии и сепсис чаще встречались в группе ОНМТ (28,9% и 42,1%), ВЖК III степени – в группах ЭНМТ (13,8–23,7%).

Для наглядного сопоставления основных ятрогенных факторов риска на рисунке 5 представлена частота длительного парентерального питания, отсрочки адекватной антибактериальной терапии и хирургических вмешательств в каждой группе.

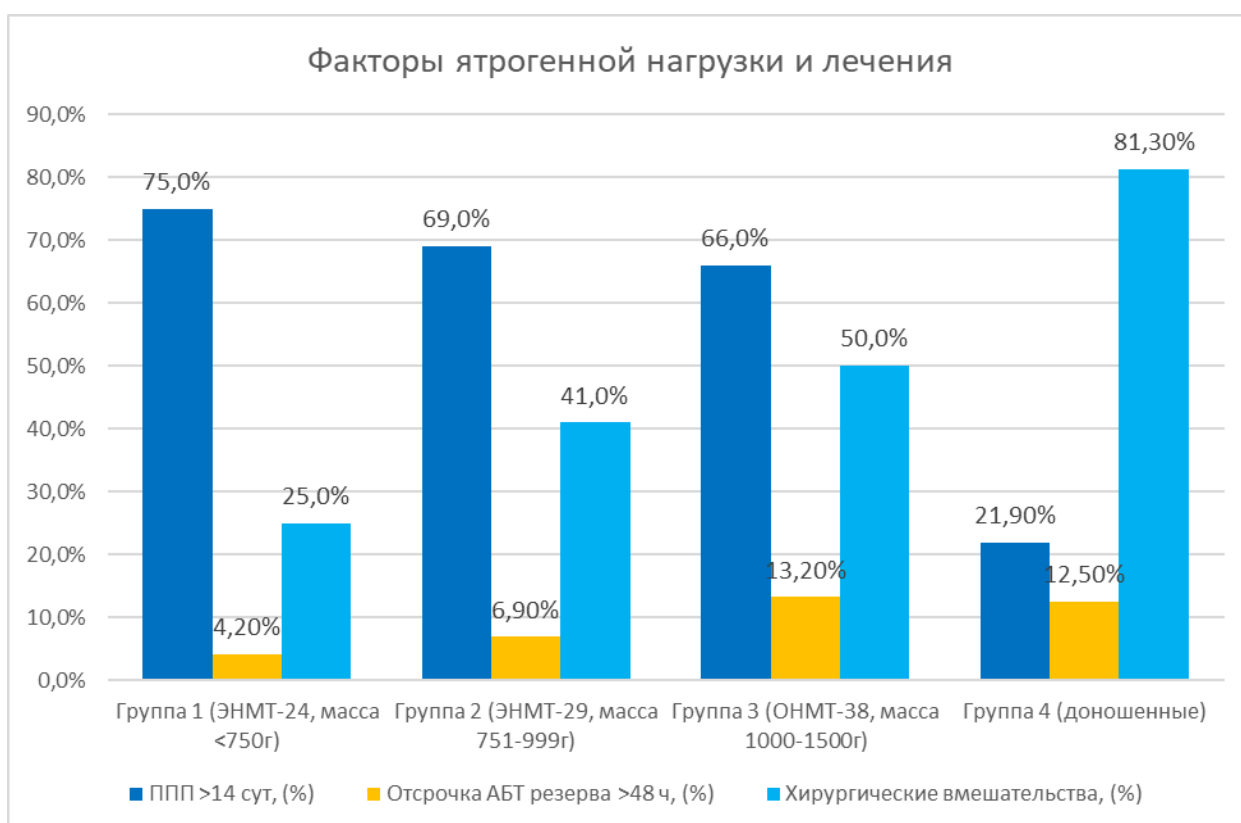


Рисунок 5 – Факторы лечения и ятрогенной нагрузки лечения в группах новорожденных

Длительное ППП ( $>14$  сут) отмечено у 66–75% недоношенных, хирургические вмешательства – у 52–55%; отсрочка терапии  $>48$  ч максимальна в группе ОНМТ (13,2%).

Отдельного внимания заслуживает анализ частоты переводов пациентов из других стационаров, поскольку этот фактор может существенно влиять на микробиологический пейзаж и риск инфицирования полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*. Соответствующие данные представлены в таблице 3 и на рисунке 6.

Таблица 3 – Частота переводов из других стационаров в исследуемых группах

Группа	Родились в ПЦ СПбГПМУ, n (%)	Переведены из других стационаров, n (%)
1-я (ЭНМТ-24, n=24)	7 (29,2)	17 (70,8)
2-я (ЭНМТ-29, n=29)	10 (34,5)	19 (65,5)
3-я (ОНМТ-38, n=38)	11 (28,9)	27 (71,1)
4-я (доношенные, n=32)	20 (62,5)	12 (37,5)

**Краткий вывод:** Доля переведённых пациентов была максимальной в группах недоношенных (70,8–71,1%) и коррелировала с высокой распространённостью CRKP (до 96,4%), что подтверждает роль межгоспитальной транспортировки в распространении полирезистентных штаммов, как показано на рисунке 6.

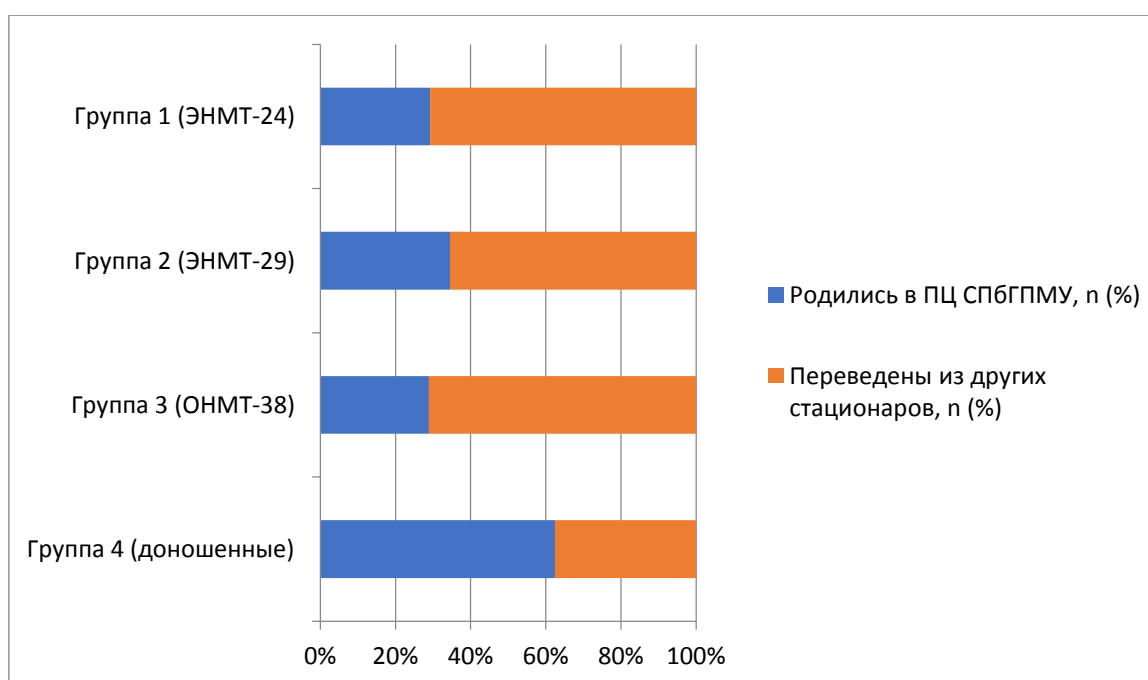


Рисунок 6 – Доля пациентов, переведенных из других стационаров, в исследуемых группах

**Распространённость карбапенем-резистентности (CRKP)** прогрессивно нарастала от 1-й группы к 3-й, достигая 96,4% во 2-й группе, как видно на рисунке 7. Столь высокий уровень резистентности определяет неэффективность монотерапии карбапенемами и обосновывает необходимость использования комбинированных схем резерва в качестве стартовой эмпирической терапии у недоношенных.

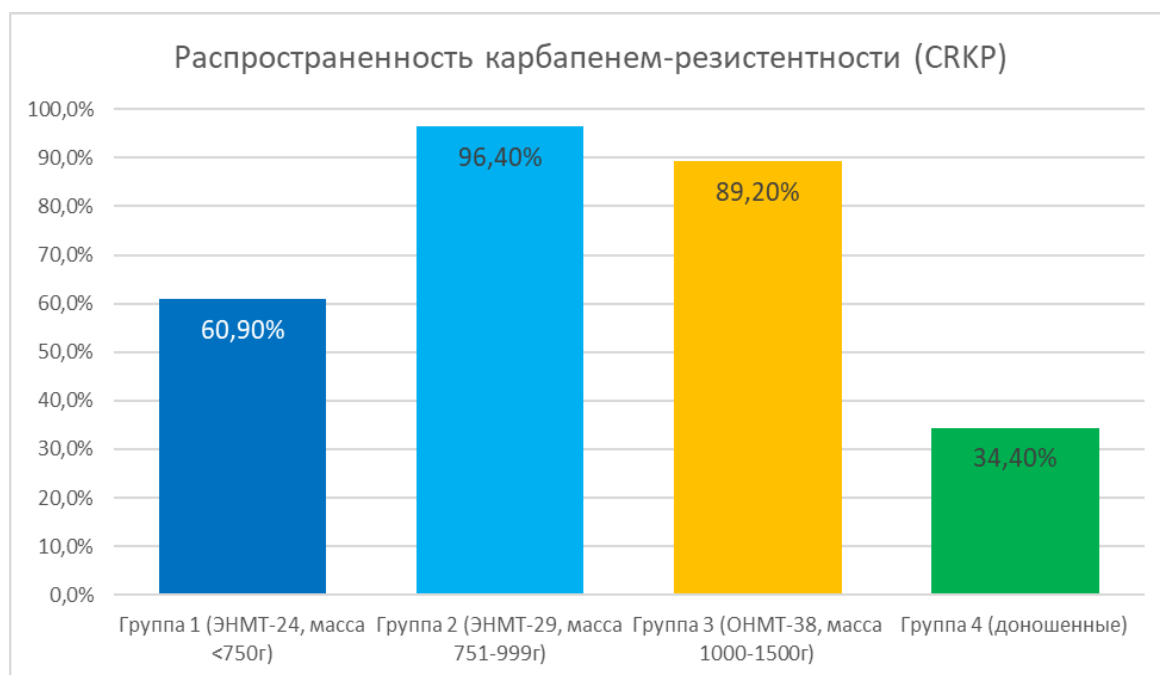


Рисунок 7 – Распространённость карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) в группах

**Краткий вывод:** Частота CRKP прогрессивно нарастала от 60,9% в ЭНМТ-1 до 96,4% в ЭНМТ-2 и 89,2% в ОНМТ, что обосновывает необходимость использования комбинированных схем резерва в качестве стартовой эмпирической терапии у недоношенных

**Летальность** в группах недоношенных составила от 6,9% до 23,7%, достигнув максимума в 3-й группе (ОНМТ). У доношенных детей летальных исходов не зарегистрировано, несмотря на наличие CRKP-инфекции у 34,4% и сепсиса у 25%, что свидетельствует о решающей роли гестационной зрелости в исходах инфекции, как представлено на рисунке 8.

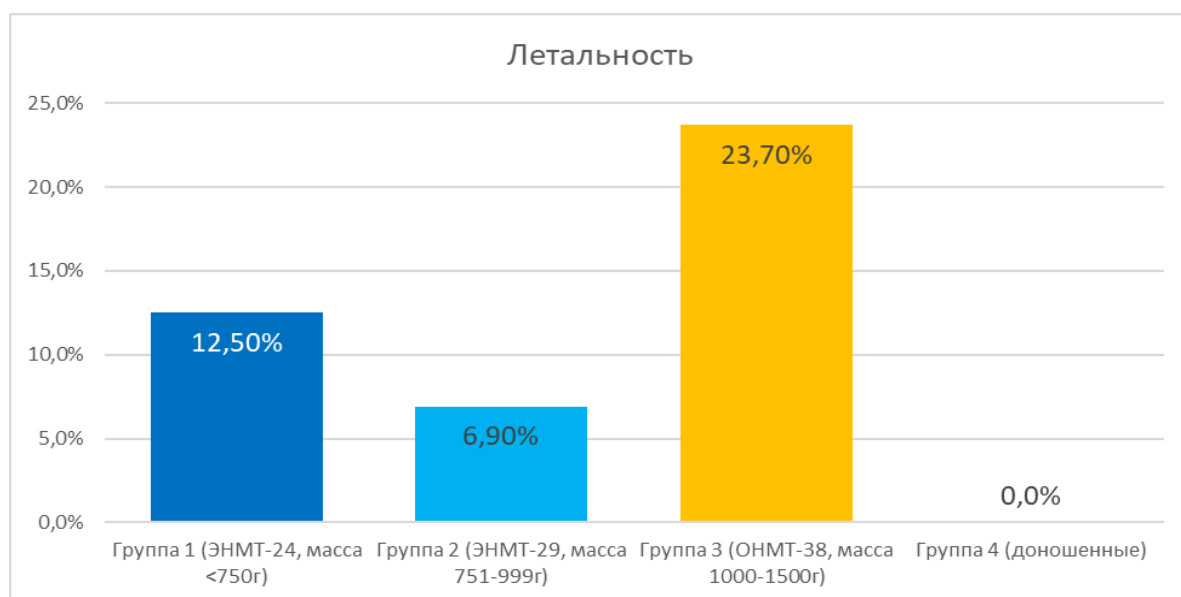


Рисунок 8 – Летальность в группах новорождённых с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией

**Краткий вывод:** Летальность среди недоношенных составила от 6,9% до 23,7%, достигнув максимума в группе ОНМТ (23,7%). У доношенных – 0%, что подтверждает решающую роль гестационной зрелости.

### Особенности микробной колонизации и роль межгоспитальных переводов:

Анализ микробиологического мониторинга недоношенных (ЭНМТ-1, ЭНМТ-2, ОНМТ) выявил стадийность колонизации биотопов в ОРИТН, единую для всей когорты вне зависимости от массы тела. В первые 3–4 недели жизни посевы часто отрицательны, затем появляются коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) с множественной устойчивостью к  $\beta$ -лактамам и макролидам, сохраняющие чувствительность к Ванкомицину и Линезолиду, как представлено на рисунке 9. На 5-й неделе присоединяются неферментирующие грамотрицательные бактерии (*A. nosocomialis*, *A. pittii*), в отличие от *A. baumannii* чаще чувствительные к защищённым  $\beta$ -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам. Ключевым событием становилось появление *Klebsiella pneumoniae* на 7–8-й неделе, коррелировавшее с клиническим ухудшением и развитием инвазивных форм инфекции, как видно из рисунка 10.

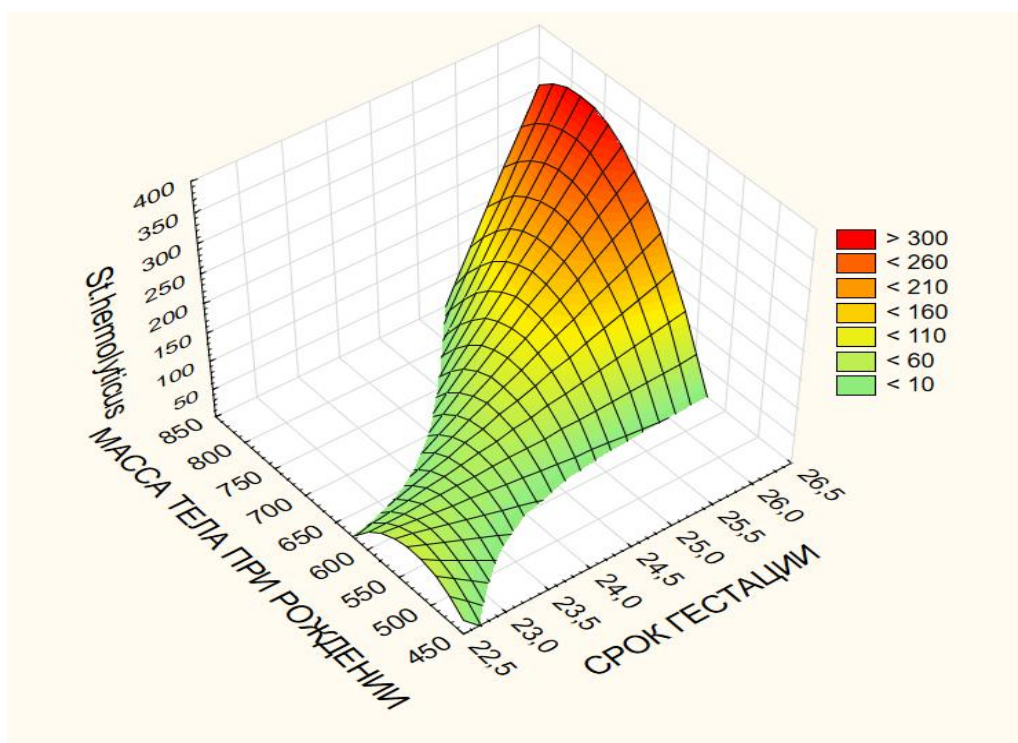


Рисунок 9 – Контаминация *St. haemolyticus* в зависимости от возраста и срока гестации

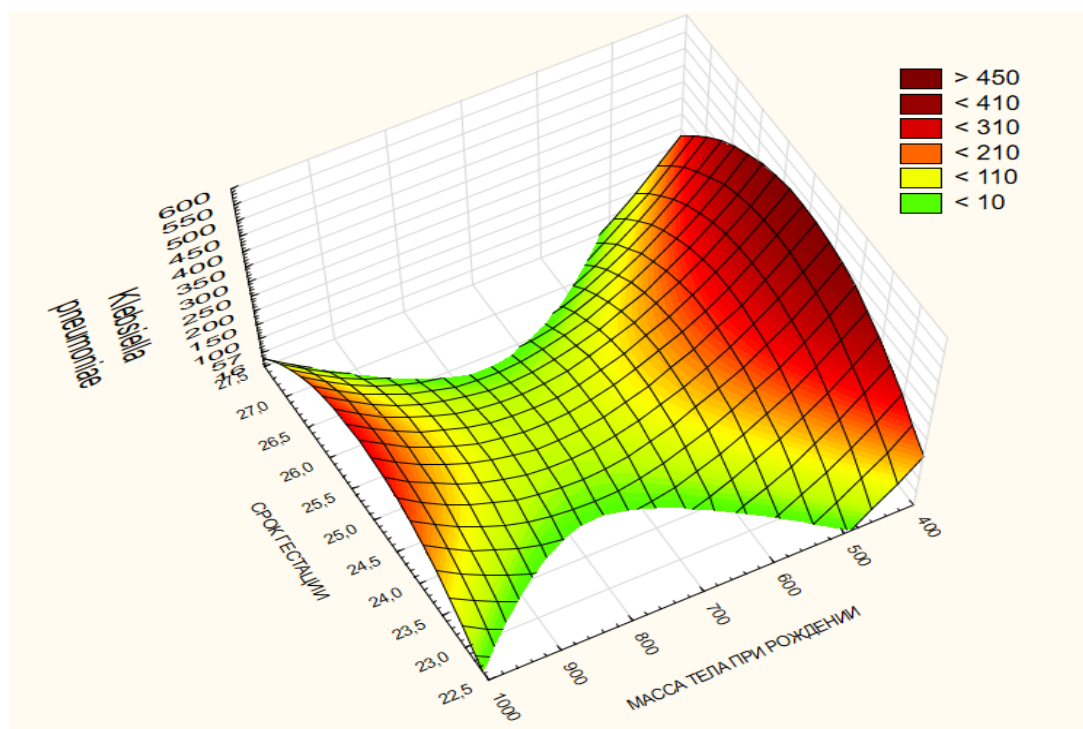


Рисунок 10 – Контаминация *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от возраста и срока гестации

Частота переводов пациентов из других стационаров заслуживает отдельного внимания, поскольку этот фактор может существенно влиять на микробиологический пейзаж и риск инфицирования полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*. В настоящем исследовании доля переведённых пациентов была максимальной в группах недоношенных (70,8–71,1%) и коррелировала с высокой распространённостью CRKP (до 96,4%), что подтверждает роль межгоспитальной транспортировки в распространении полирезистентных госпитальных штаммов. Соответствующие данные представлены в таблице 3 и на рисунке 6.

Учитывая, что *Klebsiella pneumoniae* – влияет на исход заболевания у младенцев, проведен однофакторный анализ связи штаммов *Klebsiella pneumoniae* с летальностью, что наглядно показано на рисунке 11.

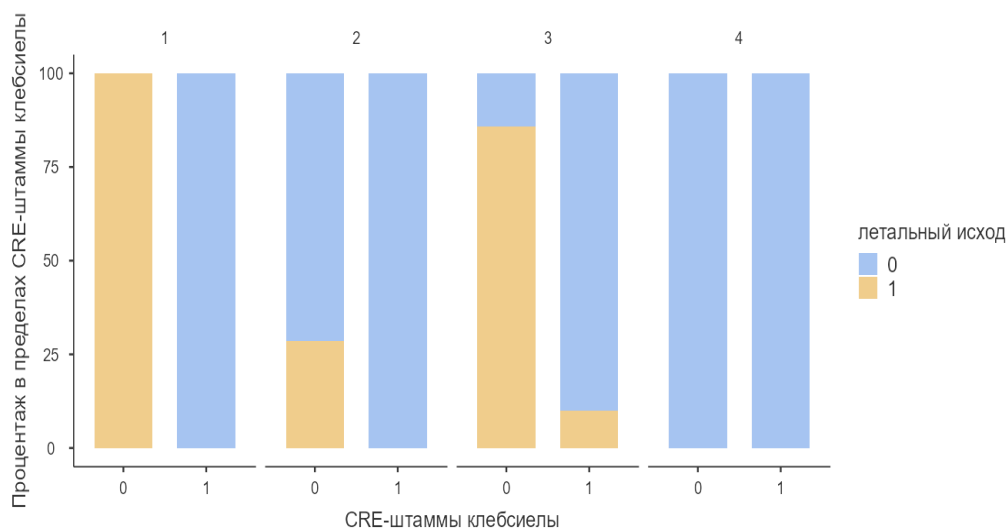


Рисунок 11 - Наличие CRKP-штаммов в значимых локусах новорожденных детей

При статистической обработке выяснилось, что продолжительность парентерального питания более 2 недель оставалась значимым фактором риска как в однофакторном ( $COR = 84,5$ ;  $p < 0,001$ ), так и в многофакторном анализе ( $AOR = 42,6$ ;  $p = 0,010$ ), как показано на рисунке 12.

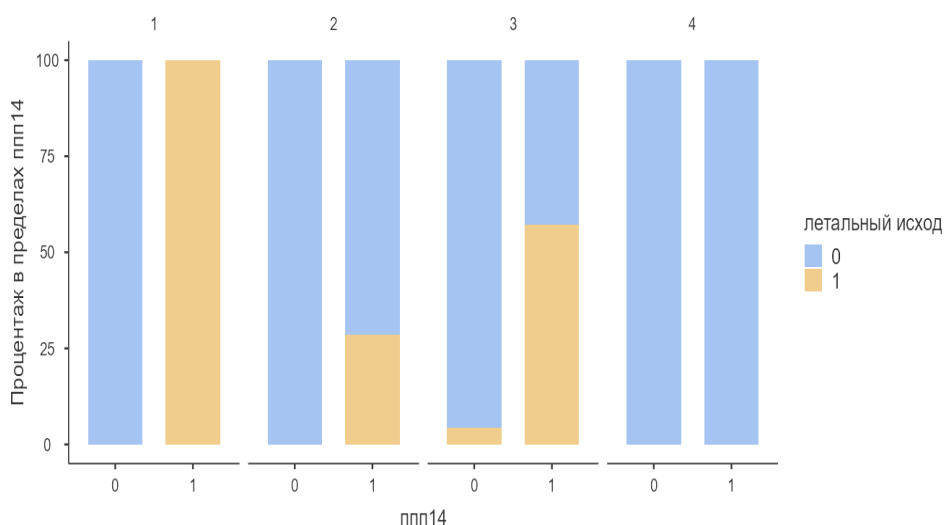


Рисунок 12 - Продолжительности ППП >14 дней

**Краткий вывод:** Продолжительность ППП >14 сут оставалась значимым фактором риска в однофакторном ( $COR=84,5$ ;  $p<0,001$ ) и многофакторном анализе ( $AOR=42,6$ ;  $p=0,010$ ).

Таким образом, полученные данные обосновывают необходимость внедрения дифференцированного алгоритма, основанного на раннем расчёте KMS и эмпирической терапии комбинацией Меропенем+Полимиксин В у пациентов высокого риска ( $KMS \geq 6$ ), что является ключевым направлением для снижения летальности у недоношенных новорождённых.

#### Методика разработки и валидации шкалы **Klebsiella Mortality Score**

На основании выявленных независимых предикторов летальности разработана специализированная прогностическая шкала - **Klebsiella Mortality Score (KMS)**, представленная в таблице 5. Шкала включает шесть параметров, суммарный балл от 0 до 14.

Таблица 5 – Критерии и балльная оценка шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS)

Критерий	Градация	Баллы
Масса тела при рождении	<750 г	3
	751–999 г	2
	1000–1500 г	1
Карбапенем-резистентность (CRKP)	наличие	3
Некротизирующий энтероколит	III стадия	3
Тромбоцитопения	< $50 \times 10^9$ /л	2

Критерий	Градация	Баллы
Полное парентеральное питание	>14 суток	2
Септический шок	наличие	1

#### **Интерпретация суммы баллов:**

0–4 балла – низкий риск летальности (<10%)

5–7 баллов – умеренный риск (40–60%)

≥8 баллов – высокий риск (>80%)

ROC-анализ на объединённой выборке недоношенных (n=91) показал AUC=0,92(95% ДИ 0,87–0,97). Оптимальное пороговое значение 6 баллов обеспечивает чувствительность 94%, специфичность 89%. Внутренняя валидация бутстрепом подтвердила стабильность модели (средняя AUC=0,91).

#### **Многофакторный анализ риска летального исхода**

Результаты бинарной логистической регрессии представлены в таблице 6

Таблица 6 – Результаты многофакторного анализа связи клинико-лабораторных параметров с летальным исходом у недоношенных новорождённых (n=91)

Предиктор	AOR (95% ДИ)	p-value
Длительность ППП >14 сут	42,6 (2,49–729)	0,010
Карбапенем-резистентность (CRKP)	0,013 (0,0008–0,21)	0,002
Своевременная терапия (Меропенем+Полимиксин В)	0,02 (0,003–0,18)	0,001
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,96 (0,91–1,002)	0,060

**Краткий вывод:** Наиболее мощным независимым фактором, повышающим риск смерти, явилась длительность ППП >14 сут (AOR=42,6; p=0,010). Назначение комбинации Меропенем+Полимиксин В при подтверждённой CRKP-инфекции ассоциировалось со значимым снижением риска (AOR=0,02; p=0,001).

Анализ объединённых данных по недоношенным показал, что отсрочка назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В >48 ч была фатальной, как представлено в таблице 7: все 14 пациентов с задержкой терапии умерли (100%), тогда как среди 77 детей, получивших комбинацию своевременно (в пределах 48 ч), летальных исходов не зарегистрировано (p<0,001).

Таблица 7 – Связь отсрочки назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В с летальностью у недоношенных новорожденных

Группа	С отсрочкой >48 ч	Летальность при отсрочке	Без отсрочки	Летальность без отсрочки	p*
1-я (ЭНМТ <750 г)	3	3 (100%)	21	0 (0%)	<0,001
2-я (ЭНМТ 751–1000 г)	2	2 (100%)	27	0 (0%)	<0,001
3-я (ОНМТ)	9	9 (100%)	29	0 (0%)	<0,001
Все недоношенные	14	14 (100%)	77	0 (0%)	<0,001

Детальные данные о сроках первого высева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии для каждого пациента с летальным исходом представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Сроки первого высева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии у пациентов с летальным исходом (1-я и 2-я группы)

Пациент (код)	Группа	Дата первого высева <i>K. pneumoniae</i>	Дата старта комбинации Меропенем+Полимиксин В	Отсрочка >48 ч	Исход
Пациент Х.	1	06.10.2023	11.10.2023	да	умер
Пациент Ф.	1	11.01.2024	14.01.2024	да	умер
Пациент С.	1	26.12.2021	28.02.2022	да	умер
Пациентка Ц.	2	30.10.21	11.11.2021	да	умерла
Пациент М.	2	01.10.24	13.10.24	да	умер

Таблица 9 – Сроки первого высева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии у пациентов с летальным исходом (3-я группа)

Пациент (код)	Гестация, нед	Масса, г	Дата первого высева <i>K. pneumoniae</i>	Дата старта комбинации Меропенем+ Полимиксин В	Отсрочка >48 ч	Исход
Пациент П.	31 3/7	1600	30.07.2022	10.08.2022	да	умер
Пациент Б.	31 6/7	1080	28.08.2021	05.09.2021	да	умер
Пациентка О.	31	1500	~30.05.2021	10.06.2021	да	умерла
Пациентка П.	27 4/7	1000	11.06.2024	05.07.2024	да	умерла
Пациент К.	29 4/7	1200	29.11.2022	05.01.2023	да	умер
Пациент Э.	35 3/7	1540	16.12.2021	05.01.2022	да	умер
Пациентка Ц.	27 4/7	1000	30.10.2021	08.11.2021	да	умерла
Пациент Т.	32 2/7	1430	~20.01.2024	24.01.2024	да	умер
Пациент Р.	28	1000	30.01.2022	02.02.2022	да	умер

### Антибактериальная терапия клебсиеллёзной инфекции у новорожденных и недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ

Всем пациентам (100%) ввиду тяжести инфекции и подтверждённой CRKP применялась комбинированная терапия резерва – Меропенем + Полимиксин В. Раннее назначение комбинации (первые 6–24 ч) является критическим фактором, прерывающим патогенетический каскад. Разработанная шкала KMS позволяет реализовать проактивную персонализированную терапию: При  $KMS \geq 6$  показано незамедлительное начало комбинации – Меропенем + Полимиксин В. Итоговая тактика ведения в зависимости от суммы баллов по KMS представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Стратификация риска летальности и лечебная тактика на основе шкалы KMS

Сумма баллов	Группа риска летальности	Рекомендуемая тактика ведения
0–3	Низкий (<10%)	Стандартная антибактериальная терапия, мониторинг.
4–5	Средний (30–50%)	Усиление эмпирической терапии, контроль маркеров.

≥6	Высокий (>80%)	Незамедлительный переход на комбинацию резервных антибиотиков (Меропенем + Полимиксин В), хирургическая санация очага (при НЭК).
----	----------------	--

### Заключение

Проведённое исследование позволило достичь цели – снижения летальности новорождённых с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией – путём разработки дифференцированного клинико-диагностического алгоритма. Установлены принципиальные патогенетические различия течения инфекции у недоношенных и доношенных. Выявлен центральный управляемый фактор риска – длительное ППП (>14 сут), ограничение которого является краеугольным камнем профилактики. На основе независимых предикторов создана и валидирована шкала KMS с высокой диагностической точностью (AUC0,89–0,96). Для пациентов высокого риска (KMS ≥6) доказана эффективность раннего старта комбинации Меропенем+Полимиксин В в качестве стандарта эмпирической терапии. Интеграция полученных результатов позволила сформировать завершённый клинический алгоритм, направленный на снижение летальности среди наиболее уязвимой группы новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ.

### ВЫВОДЫ

1. Установлены принципиальные различия течения генерализованной клебсиеллёзной инфекции в зависимости от гестационного возраста. У недоношенных с ЭНМТ (<1000 г) и ОНМТ (1000–1500 г) инфекция реализуется как тяжёлый поздний нозокомиальный сепсис с высокой частотой переводов (65,5–71,1%), доминированием CRKP (60,9–96,4%) и стадийностью колонизации: коагулазонегативные стафилококки (3–4 нед.) → неферментирующие грамотрицательные бактерии (5 нед.) → *K. pneumoniae* (7–8 нед.). Лабораторные маркеры достигают максимума в группе ОНМТ: тромбоциты  $25 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения  $<50 \times 10^9/\text{л}$  – 58%, СРБ – 122 мг/л. У доношенных инфекция – преимущественно осложнение хирургической патологии (81,3% оперированы) с минимальными лабораторными нарушениями и нулевой летальностью, несмотря на CRKP у 34,4%.

2. Своевременное назначение комбинированной антибактериальной терапии – критический фактор выживания. Начало терапии комбинацией Меропенем+Полимиксин В в пределах 48 ч от первого высева *K. pneumoniae* ассоциировано с отсутствием летальных исходов (77 детей), задержка >48 ч – с 100% летальностью (14 детей;  $p < 0,001$ ). Длительность ППП >14 сут – мощный независимый управляемый фактор риска (AOR=42,6;  $p = 0,010$ ). Сокращение ППП <14 сут снижает летальность в 2,8–4,2 раза.

3. Выявлены и количественно оценены независимые предикторы летального исхода. Для детей с ЭНМТ (<1000 г): CRKP (OR до 18,0;  $p = 0,01$ ), НЭК II–III стадии (OR до 24,0;  $p = 0,006$ ), тромбоцитопения  $<50 \times 10^9/\text{л}$  (OR до 16,0;  $p < 0,05$ ). Для детей с ОНМТ (1000–1500 г): сепсис, вызванный CRKP (OR=9,4;  $p < 0,001$ ), НЭК III стадии (OR=8,1;  $p < 0,001$ ), тромбоцитопения  $<30 \times 10^9/\text{л}$  (OR=4,5;  $p < 0,05$ ). Сочетание CRKP, НЭК III и тяжёлой

тромбоцитопении при отсутствии своевременной терапии ассоциировано со 100% летальностью.

4. Разработана и валидирована прогностическая шкала KMS, интегрирующая массу тела при рождении, наличие CRKP, стадию НЭК, уровень тромбоцитов, длительность ППП и септический шок. Шкала продемонстрировала отличную прогностическую способность у недоношенных (AUC=0,92; 95% ДИ 0,87–0,97). Пороговое значение 6 баллов обеспечивает чувствительность 94% и специфичность 89%, позволяя стратифицировать пациентов на группы низкого (0–4 балла), умеренного (5–7 баллов) и высокого ( $\geq 8$  баллов) риска.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### Для клинической практики

При поступлении в ОРИТН недоношенных с клиническими признаками инфекции и выделением *K. pneumoniae* необходимо рассчитать балл по шкале KMS.

При KMS  $\geq 6$ , рекомендуется назначить стартовую эмпирическую терапию комбинацией Меропенем+Полимиксин В (Меропенем 40 мг/кг каждые 8 ч в виде продленной 3-х часовой инфузии, Полимиксин В 2мг/кг/12ч в/в) без ожидания антибиотикограммы. Обеспечить старт комбинированной терапии в первые 6-12 ч., не позднее 48 ч. от первого высева *K. Pneumoniae*.

Проводить мониторинг тромбоцитов, СРБ, прокальцитонина, почечной и печёночной функции.

Минимизировать длительность ППП, начиная трофическое питание с первых суток жизни (предпочтительно материнское молоко). При длительном ППП 7–10 суток – рассмотреть возможность назначения урсодезоксихолевой кислоты.

### Для организаторов здравоохранения

Рекомендуется внедрить шкалу KMS в клинические протоколы. Обеспечить экспресс-диагностику карбапенем-резистентности (детекцию генов *blaKPC*, *blaNDM*, \**blaOXA-48\**). Создать систему локального микробиологического мониторинга.

### Для образовательного процесса

Желательно включить в программы подготовки ординаторов и врачей-неонатологов разделы по диагностике, лечению и прогнозированию инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, с акцентом на использование шкалы KMS.

### Перспективные направления

Целесообразно провести многоцентровую внешнюю валидацию шкалы KMS. Разработать специализированную версию шкалы для доношенных новорожденных с хирургической патологией (KMS-surgical). Изучить возможность интеграции в шкалу молекулярно-генетических маркеров резистентности и вирулентности. Оценить эффективность и безопасность новых антибактериальных препаратов (Цефтазидим/Авибактам, Цефидерокол) у новорожденных с CRKP-инфекцией.

## СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белецкая, Ю.А. Антибактериальная резистентность *Klebsiella pneumoniae* и современные подходы к терапии нозокомиальных инфекций у новорождённых / Ю.А. Белецкая, Е.Е. Яковлева, А.В. Яковлев, П.Д. Шабанов // Вестник

- Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 54–59. (ВАК)
2. Белецкая, Ю.А. Особенности течения и терапии инфекционного процесса у ребёнка с экстремально низкой массой тела и дыхательной недостаточностью / **Ю.А. Белецкая**, Е.Е. Яковлева, М.В. Колесова, А.Н. Галустьян // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 70–71.
  3. Белецкая, Ю.А. Особенности течения инфекционного процесса клебсиеллёзной этиологии у недоношенных новорождённых / **Ю.А. Белецкая**, Е.Е. Яковлева, М.В. Колесова, А.Н. Галустьян // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № 51. – С. 70–71.
  4. Белецкая, Ю.А. Особенности терапии инфекционного процесса у недоношенного с судорожным синдромом и дыхательной недостаточностью / **Ю.А. Белецкая**, Е.Е. Яковлева, М.В. Колесова, А.Н. Галустьян // Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 51–52. (ВАК)
  5. Белецкая, Ю.А. Динамика колонизации микроорганизмами различных локусов у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела: пилотное исследование / **Ю.А. Белецкая**, И.А. Лисица, Д.А. Карелов, А.Р. Москвина, Н.М. Зеленин, А.Н. Завьялова, А.В. Яковлев, Д.О. Иванов // Доказательная гастроэнтерология. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 26–34. (Scopus)
  6. Белецкая, Ю.А. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай / **Ю.А. Белецкая**, И.Н. Марковская, И.А. Лисица, Ю.В. Кузнецова, А.Н. Завьялова // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 123–135. (ВАК)

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБТ – антибактериальная терапия
- AOR – скорректированное отношение шансов
- AUC – площадь под ROC-кривой
- БЛД – бронхолёгочная дисплазия
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ДИ – доверительный интервал
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- KMS – Klebsiella Mortality Score (шкала летальности при клебсиеллёзной инфекции)
- CRKP – карбапенем-резистентная *Klebsiella pneumoniae*
- НЭК – некротизирующий энтероколит
- ОНМТ – очень низкая масса тела (1000–1499 г)
- ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ППП – полное парентеральное питание
- СРБ – С-реактивный белок
- ЭНМТ – экстремально низкая масса тела (<1000 г)