

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ  
КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ



# Предикција на морталитет кај пациенти со тешка вонболнички стекната пневмонија

- докторска дисертација -

Ас.м-р д-р Катерина Спасовска

СКОПЈЕ, 2022

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ



# Предикција на морталитет кај пациенти со тешка вонболнички стекната пневмонија

- докторска дисертација -

Ас. м-р. д-р Катерина Спасовска

Ментор

Проф. д-р Виктор Камилоски

СКОПЈЕ, 2022

## БЛАГОДАРНОСТ

*На мојот ментор, Проф др Виктор Камилоски, за непречената соработка, разбирање и несебична помош во тек на изработка на овој труд.*

*До моите професори од Катедрата по инфектологија, за безрезервната поддршка, за љубовта кон науката, за вредностите кои ми ги вградија, секој на свој начин придонесувајќи за мојот досегашен развој и како човек и како професионалец. ВИ БЛАГОДАРАМ ОД СРЦЕ!*

*Но никогаш веројатно немаше да успеам да бидам она што сум денес и како лекар и како научник, да не беше човекот кој ми ја влеа љубовта кон интензивната медицина и кој безусловно веруваше во мене, човекот кој ми покажа како се сака и како се живее за докторската кауза, човекот стожер на интензивната инфектологија и најзаслужен за досегашните стручни и научни достигнувања на тимот. Неизмерна благодарност до мојот учител, ментор и пред сè пријател, Проф. д-р Крсто Гроздановски, за мотивацијата, за трпението и бескрајната доверба.*

*Благодарност и до моите колеги од Клиниката за инфективни болести, особено до персоналот на одделот за интензивна нега, до сите соработници и до моите најблиски пријатели кои се крај мене при остварување на моите идеали.*

*Но овој труд најмногу им го должам на моите Емилија Атаносовска, Катерина Касапинова и Неда Здравева, за вербата во мене, за позитивниот притисок, за волјата, љубовта и енергијата кои несебично ми ги пружаат. Среќна сум што Ве имам!*

*Конечно, благодарност до моето семејство за безрезервната поддршка и верба во моите оништа, до моите Андреј, Алексеј и Ана, за скратеното време за игра, за безусловната љубов и причина да живеам.*

## Содржина

---

<b>ИЗВАДОК</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>ВОВЕД</b> .....	<b>9</b>
Дефиниции .....	9
Епидемиологија .....	9
Етиологија .....	11
Патогенеза .....	13
Ризик фактори .....	14
Клиничка презентација и дијагноза .....	15
Тешка вонболнички стекната пневмонија .....	16
Третман на вонболнички стекната пневмонија .....	19
Дополнителни тераписки мерки .....	20
Предикција на исход и прогноза .....	21
<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b> .....	<b>25</b>
<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>26</b>
Дизајн .....	26
Примерок .....	26
Критериуми за вклучување во истражувањето .....	27
Критериуми за невклучување и исклучување од истражувањето .....	27
Протокол на студијата .....	27
Методи .....	42
Статистичка анализа .....	43
Етички аспекти на истражувањето .....	44

<b>РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>45</b>
РЕЗУЛТАТИ ОД ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИВНА АНАЛИЗА .....	69
РЕЗУЛТАТИ ОД АНАЛИЗАТА НА ИНДЕКСИТЕ НА ТЕЖИНА НА БОЛЕСТ .....	77
<b>ДИСКУСИЈА</b> .....	<b>86</b>
<b>ЗАКЛУЧОЦИ</b> .....	<b>97</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>99</b>
<b>ПРИЛОГ 1: ЛИСТА НА КРАТЕНКИ, ТАБЕЛИ И ГРАФИКОНИ</b> .....	<b>111</b>
КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ .....	111
ПОПИС НА ТАБЕЛИ .....	114
ПОПИС НА ГРАФИКОНИ .....	114

## ИЗВАДОК

---

**Цел на студијата:** да се идентификуваат фактори за предикција на морталитетот кај пациенти со тешка вонболнички стекната пневмонија и да се евалуира значењето на индексите на тежина на болест и предиктивните скор системи за прогноза на исходот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија.

**Материјал и методи:** Истражувањето е проспективно, дескриптивно, групно споредбено и е изведено на одделот за интензивна нега при Универзитетската Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби во Скопје во период од 1 јануари 2017 до 31 декември 2019 година. Во студијата се вклучија возрастни пациенти со клинички и рентгенграфски верификувана вонболнички стекната пневмонија, поделени во две групи според исходот: група на преживевани и група на починати. При вклучувањето во студијата бележани се демографските податоци и коморбидностите. При приемот, како и 24 и 48 часа подоцна мерени се физиолошките и лабораториските параметри и се пресметувани индексите на тежина на болест CURB-65, SCAP, SOFA, SAPSII, APACHEII и MPM0,24,48. Варијаблите од униваријантната анализа кои покажаа значајна разлика во однос на исходот се употребени за изработка на мултиваријантна бинарна логистичка регресивна анализа со исходот како зависен фактор, со која се добиени независните предиктори на смртен исход. Индексите на тежина на болест се евалуирани според специфичноста, сензитивноста и зоната под кривата на Receiver Operating Curve (ROC) анализата.

**Резултати:** во студијата беа вклучени 129 пациенти, со просечна возраст од  $61.07 \pm 16.36$  години, а 66.7% беа мажи. Вкупниот 30-дневен морталитет изнесуваше 43.4%. Коморбидност беше регистрирана кај 79.1% од сите пациенти. Charlson Comorbidity Index беше повисок кај починатите со средна вредност од 4.11 што покажа значајна асоцираност со исходот. Мултиваријантната анализа при приемот ги идентификува Чарлсоновиот индекс на коморбидност (OR,1.21,

95%CI:1.04-1.41,  $p=0.014$ ), хипотензијата (OR,0.97, 95%CI:0.95-0.99,  $p=0.013$ ) и ниската кислородна сатурација (OR,0.94, 95%CI:0.89-1.00,  $p=0.049$ ) како независни предиктори на исходот. По 24 часа од приемот како независни предиктори се издвоија тахикардијата (OR,1.02, 95%CI:1.00-1.04,  $p=0.040$ ), хипотензијата (OR,0.97, 95%CI:0.95-0.99,  $p=0.022$ ) и хипоксемијата (OR,0.99, 95%CI:0.98-0.99,  $p=0.020$ ). Хипотензијата (OR,0.95, 95%CI:0.92-0.98,  $p=0.004$ ), хипоксемијата (OR,0.98, 95%CI:0.97-0.99,  $p=0.002$ ) и серумската уреа (OR,1.06, 95%CI:1.00-1.12,  $p=0.024$ ) се идентификуваа како значајни предиктори на морталитетот по 48 часа од приемот и овој модел во ROC анализата покажа висока предиктивна вредност од 90% (зона под кривата 0.907). Индекси на тежина на болест кои при приемот имаа значајна асоцираност со исходот беа SCAP, SOFA, SAPSII, APACHEII и MPM0. Во ROC анализата зоните под кривата се движеа од 0.714 на APACHEII до 0.755 на SCAP скорот, додека највисоки вредности на зоната под кривата се добија за MPM и за SOFA скорот мерени по 48 часа од приемот и тоа 0.800 односно 0.839.

**Заклучок:** фактори кои го предвидуваат морталитетот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија при приемот се напреднатата коморбидност, хипотензијата и ниската кислородна сатурација. Во понатамошната еволуција на болеста, тахикардијата, хипотензијата, хипоксемијата и серумската уреа се идентификуваа како показатели на неповолната прогноза. Најчесто применуваните индекси на тежина на болест и предиктивни скор модели адекватно ги идентификуваа пациентите со тешка пневмонија кои имаа зголемен ризик од смртен исход, имаа висока предиктивна вредност и покажаа слично значење за предвидување на морталитетот.

**Клучни зборови:** вонболнички стекната пневмонија, ризик фактори, индекси на тежина, прогноза, исход

## MORTALITY PREDICTION IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

### ABSTRACT

---

**The aim** of the study was to identify factors that predict mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and to evaluate the ability of commonly used disease severity indexes to predict the outcome in this group of critically ill patients.

**Materials and methods:** The study was prospective, observational and was carried out in the intensive care unit (ICU) at University Hospital for Infectious Diseases and Febrile Conditions during a 3-year period from January 1, 2017 to December 31, 2019. We analysed adult patients with severe community-acquired pneumonia (sCAP), divided in two groups according to outcome: survivors and non-survivors. The main outcome of the study was 30-day hospital mortality. At admission demographic and comorbid medical conditions were noted. Laboratory data, physiological parameters and severity scores (CURB-65, SCAP, SOFA, SAPSII, APACHEII and MPM0,24,48) were measured at admission, 24 and 48 hours later. All potentially relevant variables ( $p < 0.05$ ) on univariate analysis were entered into the multivariate analysis. A multivariate stepwise logistic regression analysis with the mortality as the dependent factor was performed in order to identify independent predictors of outcome in patients with sCAP. Receiver Operating Curve (ROC) analysis was performed and areas under curve (AUC) were calculated for analysed severity indexes to evaluate their ability for mortality prediction in patients with sCAP.

**Results:** a total of 129 patients were enrolled in the study, with mean age of  $61.07 \pm 16.36$  years, and predominantly males (66.7%). Overall 30-day mortality was 43.4%. In 79.1% a comorbid condition was registered. Charlson Comorbidity Index was higher in non-survivors with mean value of 4.11, that showed a significant association with the outcome. Logistic multivariate analysis at ICU admission identified Charlson comorbidity index (OR, 1.21, 95%CI: 1.04-1.41,  $p=0.014$ ), hypotension (OR, 0.97, 95%CI: 0.95-0.99,  $p=0.013$ ) and low oxygen saturation (OR, 0.94, 95%CI: 0.89-1.00,



p=0.049) as independent mortality predictors. After 24 hours of admission, tachycardia (OR,1.02 95%CI:1.00-1.04, p=0.040), hypotension (OR,0.97, 95%CI:0.95-0.99, p=0.022) and hypoxaemia (OR,0.99, 95%CI:0.98-0.99, p=0.020) were defined as independent factors for prognosis of the outcome. Hypotension (OR,0.95, 95%CI:0.92-0.98, p=0.004), hypoxaemia (OR, 0.98, 95%CI:0.97-0.99, p=0.002) and blood urea nitrogen (OR,1.06, 95%CI:1.00-1.12, p=0.024) were identified as significant predictors of the outcome after 48 hours of admission. In the ROC analysis, this model at 48 hours after admission showed a high predictive value of 90% (AUC=0.907). Severity indexes that showed a significant association with the outcome at the admission were SCAP, SOFA, SAPSII, APACHEII and MPM0. In the ROC analysis, the areas under the curve for all scores were similar, ranged from 0.714 for APACHEII to 0.755 for SCAP score. The highest values of the area under the curve were obtained for MPM and for SOFA score after 48 hours of admission AUC=0.800 and AUC=0.839 respectively.

**Conclusion:** Factors that predict mortality in patients with severe community-acquired pneumonia at admission were decompensated comorbid condition, hypotension and low oxygen saturation. With further evolution of the disease, tachycardia, hypotension, hypoxaemia and blood urea nitrogen were identified as mortality predictors. Widely used severity scores accurately detected patients with pneumonia that had an increased risk for poor outcome, but none of them individually demonstrated any advantage over the others in mortality prediction in this group of critically ill.

**Key words:** community-acquired pneumonia, mortality predictors, severity indexes, prognosis, outcome.

## ВОВЕД

---

### *Дефиниции*

Пневмонија претставува акутна инфламација на белодробниот паренхим манифестирана како клинички синдром на долнореспираторна инфекција придружен со присуство на нов инфилтрат на ренгенграфија на бели дробови.<sup>1</sup>

Според местото на настанување на инфекцијата, пневмониите се делат во две големи групи: вонболнички и болнички стекната, со посебни ентитети во секоја група кои го специфицираат начинот на настанување на инфекцијата.

Вонболнички стекната пневмонија се дефинира како акутна белодробна инфекција здобиена во заедницата односно надвор од болничка средина.<sup>2</sup> Дефиницијата се однесува на местото на стекнување на инфекцијата и ги опфаќа лицата со пневмонија кои немале скорешна хоспитализација или асоцираност со друга медицинска установа. Како посебен ентитет, денес, се издвојува т.н. healthcare associated pneumonia односно, пневмонија асоцирана со здравствена заштита, кој ги опфаќа лицата кои имале скорешен контакт со здравствена установа и добиле пневмонија, но чии етиолошки агенси се повеќе слични со оние кои предизвикуваат болнички стекната пневмонија.<sup>3</sup>

Болнички стекната или нозокомијална пневмонија се дефинира како синдром на долнореспираторна инфекција која настанува во болнички услови и тоа најмалку по 72 часа од хоспитализацијата.<sup>4</sup> Како посебна форма, се издвојува вентилатор-асоцирана пневмонија односно пневмонија која настанува кај пациенти изложени на инвазивна механичка вентилација најмалку 48 часа.<sup>5</sup>

### *Епидемиологија*

И покрај напредокот во дијагностичките и тераписките можности, пневмонијата сè уште претставува глобален јавно-здравствен и социо-економски

проблем, со сигнификантен морбидитет и морталитет. Уште во 1901 година Вилијам Ослер пневмонијата ја опишал како најчеста и најфатална од сите акутни болести. Век подоцна, болеста е сè уште најчеста инфекција стекната во заедницата, прва причина за смрт меѓу инфективните заболувања и една од водечките причини за смрт воопшто.<sup>6,7</sup>

Се проценува дека годишната инциденца на вонболнички стекната пневмонија се движи од 1.5 до 14 случаи на 1000 жители, но истата е повисока кај вулнерабилни популации како што се постари (>65 години), деца (<4 години) и имунокомпромитирани лица. Оваа стапка се разликува во зависност од регионот, сезоната и популационите карактеристики.<sup>8,9</sup> Во САД годишно се регистрираат околу 2-4 милиони случаи, со околу 450.000 до 1.000.000 хоспитализации и околу 60.000 смртни случаи, што ја прави примарна причина за хоспитализација во земјата и шеста најчеста причина за смрт воопшто.<sup>10</sup> Во Европа, годишната инциденција изнесува 1.6-10.6/1000 возрасни, но истата расте со возраста, а повеќе од 90% од смртните случаи се кај лица постари од 70 години. Околу 80% од сите случаи на пневмонија се лекуваат амбулантски, додека околу 20 - 25% се хоспитализираат, а од нив од 8 до 39% на одделите за интензивна нега како тешка пневмонија.<sup>11-13</sup>

Според Светската Здравствена Организација, долнореспираторните инфекции глобално се на четвртото место од сите причини за смрт воопшто на светската популација, со регистрирани 2.6 милиони починати во 2019 година односно 2.14 милиони во 2020 година.<sup>14</sup> Студијата Global Burden of Disease ја прикажува пневмонијата како втора најчеста причина за смрт во светот, со возрасно - стандардизирана стапка на смртност од 41,7 на 100.000 жители (95% CI 37,1–44,1)<sup>15</sup> додека германската студија CAPNETZ Network пријавува морталитет од 5 до 20% кај хоспитализираните со вонболнички стекната пневмонија, и морталитет од 50% кај лицата лекувани на оддел за интензивна нега како тешка пневмонија.<sup>16</sup> Морталитетот расте кај пациентите кои имале потреба од механичка вентилација и оние кои развиле септичен шок. Кај

помладите лица, стапката на смртност е повеќе асоцирана со тежината на инфекцијата отколку со присуство на коморбидност.<sup>17</sup>

Дека вонболнички стекнатата пневмонија претставува и значаен економски фактор во здравствениот систем се потврдува со пресметан годишен трошок за третман од околу 10-15 милијарди долари во САД, односно 10 милијарди долари во Европа.<sup>18,19</sup> Една студија проценува дека намалување на должината на хоспиталниот престој за еден болнички ден кај пациент со пневмонија, би имало потенцијален економски бенефит од околу 2000 долари.<sup>20</sup> Високите трошоци за третман наметнуваат нови пристапи во здравствено-економскиот менаџмент на пневмонијата како редукција на болничките денови, рационална примена на антибиотици и воведување и промоција на вакцини за превенција на болеста.

И во нашата држава, вонболнички стекнатата пневмонија зазема значајно место во структурата на морбидитетот и морталитетот на населението. Според Државниот Завод за статистика, респираторните заболувања се на трето место во структурата на причините за смрт, со највисока стапка на смртност во возрасната група од 75-79год. На Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби, околу 18% од сите хоспитализирани болни годишно се со вонболнички стекната пневмонија, а од нив 8-10% се лекуваат на одделот за интензивна нега. Тешката пневмонијата е втора по фреквенција инфективна болест лекувана на одделот и е најчеста причина за сепса и смртен исход.<sup>21</sup>

## **Етиологија**

Повеќе од 100 микроорганизми се асоцирани со вонболнички стекната пневмонија, но најголем број од случаите се предизвикани само од неколку респираторни патогени како што се *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и респираторни вируси.<sup>22</sup> Во последните неколку декади, типичните етиолошките карактеристики на пневмонија се променети како резултат на развој на современи дијагностички можности и откривање на нови патогени како причинители на

болеста како што се Hantavirus, human metapneumovirus и coronavirus асоциран со акутни респираторни синдроми како SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS (middle east respiratory syndrome) и COVID-19.<sup>23</sup>

Студиите пријавуваат разлики во дистрибуција на етиолошките агенси асоцирани со тежината на болест, имунокомпетентноста на организмот, возраста, географското подрачје на анализираната популација или пак сезонски варијации во фреквенцијата на одредени причинители. Сепак и покрај разликите, сите студии потврдуваат дека *Streptococcus pneumoniae* останува доминантен причинител на вонболнички стекнатата пневмонија со застапеност од 33-50%. Останати најчести по застапеност бактериски причинители се *Haemophilus influenzae* (7-16%), *Staphylococcus aureus* (4-10%) и *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.* (4-10%), *Pseudomonas spp.* (0.8-4.5%) и *Moraxella catharalis* (1.2-3.5%).<sup>24-27</sup> Застапеноста на таканаречените атипични бактерии како што се *Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Legionella* видовите, се разликува во различни географски подрачја и популациони групи, но во просек епидемиолошките студии рапортираат 15 - 22% застапеност во етиологијата на вонболнички стекната пневмонија.<sup>28,29</sup> Развојот на современите молекуларни техники ја зголеми идентификацијата на вирусите кај пациентите со вонболнички стекната пневмонија и истите се детектираат кај околу 20% од случаите, а меѓу нив доминантен е вирусот на *Influenza* (6-13%), додека со помала застапеност се риновируси, параинфлуенца, респираторен синцицијален вирус, адено и коронавируси.<sup>30,31</sup> Генерално габи и протозои релативно ретко се среќаваат како предизвикувачи на пневмонија кај имунокомпетентни адулти, освен при специфични околности како на пример кокцидиоидомикоза или криптококоза.

Кај тешката вонболнички стекната пневмонија, различна е дистрибуцијата на етиолошките агенси од останатите форми на пневмонија, односно во пораст е застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa*, бета лактамаза позитивни *Enterobacteriaceae* и метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (таканаречени PES патогени), потоа *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila* како и полимикробна инфекција.<sup>32,33</sup> Посебно загрижувачки е порастот на застапеноста

на мултирезистентни агенси како причинители на тешка пневмонија, што претставува сериозен предизвик за клиничарите во справување со болеста.<sup>34</sup>

Но, и покрај достапните и унапредени дијагностички можности, независно која микробиолошка техника е применета, кај 30-50% од случаите етиолошкиот агенс на пневмонија останува неидентификуван. Како причини за тоа се наведуваат неможноста голем дел од болните да продуцираат спутум, ограничувањата на рутинските микробиолошки тестови, селективната примена на инвазивни постапки за дијагноза, но и фактот дека повеќето од болните пред приемот се третирани со антимикуробни средства, поради што иницијалниот тераписки пристап останува емпириски.<sup>35,36</sup>

### **Патогенеза**

Во основа на патогенезата на пневмонијата е продор на микроорганизам во алвеолите, негово размножување и иницирање на имун одговор на домаќинот. Најчест пат на продор е преку микроаспирација на причинители од претходно колонизиран орофаринкс или инхалација на контаминирани аеросоли. Настанување на пневмонијата зависи од интеракцијата меѓу имуниот капацитет на домаќинот, вируленцијата на причинителот како и големината на инфективниот инокулум.<sup>37</sup>

Мукоцилијарниот респираторен епител, глоталниот и рефлексот на кашлање, присуство на комплемент и имуноглобулини, секреција на пептиди со антимикуробна активност како и конкуренција на бактерии од нормалната флора, се заштитни механизми чие нарушување предиспонира настанување на пневмонија (пр.при конвулзии, користење на алкохол, цигари, напредната возраст и сл.).<sup>38</sup> Доколку причинителот навлезе во белите дробови, се активираат алвеоларните макрофаги и сурфактантни гликопротеини со цел негова елиминација.<sup>39,40</sup> Во случај и овој механизам да е неуспешен, се активира инфламаторниот одговор на домаќинот на кој и се должат симптомите и знаците на пневмонија. Доколку настане прекумерна продукција на проинфламаторните

citoкени може да се развие сепса, мултиорганско оштетување, шок па и смрт. Кај тешката пневмонија, продукција на инфламаторни маркери како интерлеукин 1 (ИЛ-1), Интерлеукин 6 (ИЛ-6), Тумор-некротизирачки фактор (ТНФ), гранулоцитна-колонија стимулирачки фактор (ГСФ) водат до атракција на неутрофилите во белодробниот паренхим. Се зголемува пермеабилноста на алвео-капиларната мембрана што води до исполнување на алвеолите со инфламаторен секрет, што клинички одговара на појава на аускултаторен наод во прилог на пневмонија, односно појава на инфилтрати на ренгенграфија.<sup>41,42</sup>

### **Ризик фактори**

Сите индивидуи имаат ризик за развој на пневмонија. Сепак, кај некои постои поголема склоност во однос на други, како резултат на влијание на различни внатрешни и надворешни ризик фактори. Понови студии укажуваат за постоење на генетска варијабилност на индивидуите во предиспозицијата за развој на пневмонија и нејзината клиничка презентација. Пример, Rautanen и сор. докажуваат дека специфични варијанти на FER генот се асоцирани со намален ризик за смрт од сепса како резултат на пневмонија,<sup>43</sup> додека според Misch и колегите присуство на TLR6 полиморфизам води кон зголемен ризик за легионерска болест.<sup>44</sup>

Повеќе студии издвојуваат различни ризик фактори за настанување на пневмонија. Како социодемографски фактори и фактори на животен стил се нотираат напредната возраст (најчесто над 65 години), машки пол, лош нутритивен статус, пушење цигари, алкохолизам и изложеност на супстанции (метали, прашина и сл).<sup>45-47</sup>

Коморбидности најчесто асоцирани со зголемен ризик се: постоење на хронична респираторна болест (бронхитис, астма, хронична обструктивна белодробна болест), потоа хронична срцева болест или срцева слабост, деменција, цереброваскуларна болест и дијабетес мелитус, додека поретко се

хронична ренална и хепатална болест, малигна болест, оро/перидентална болест, дисфагија, и историја за претходна пневмонија.<sup>48</sup>

Дополнително, пасивна изложеност на цигари, аспленија, ХИВ инфекција, имunosупресивна терапија, примена на орални стероиди, инхибитори на протонска пумпа или на блокатори на хистаминските H<sub>2</sub> рецептори, како и претходна примена на антибиотици, се издвојуваат како потенцијални ризик фактори за вонболнички стекната пневмонија.<sup>49,50</sup>

### ***Клиничка презентација и дијагноза***

Инфламаторниот одговор кон инфекцијата е примарно одговорен за клиничките наоди кај пациентите со вонболнички стекната пневмонија. Во зависност од имунолошкиот одговор на домаќинот и делумно на причинителот, болеста може да има бениген до фулминантен тек, а клинички да се манифестира од лесна форма до тешка, потенцијално фатална состојба.<sup>1-3</sup>

Типично, кај имунокомпетентни возрасни пациенти, вонболнички стекнатата пневмонија се манифестира со покачена телесна температура, кашлица, диспнеа, продукција на спутум и плеврална градна болка. Присуство на хемоптизии асоцира на некротизирачки процес пр. абсцес, туберкулоза или грам-негативни микроорганизми. Поретко се јавуваат други системски знаци како конфузност, летаргија, артралгии, миалгии, повраќање и дијареја. Клиничката презентација зависи и од имунокомпетентноста на организмот, возраста и присутните коморбидности, така што кај лица со нарушен имунитет и напредната возраст може да доминираат и нереспираторни симптоми или знаци на декомпензација на коморбидната состојба.<sup>51</sup>

Акутна појава на горенаведените симптоми и физикален преглед со наод за долнореспираторна афекција, сугерираат постоење на вонболнички стекната пневмонија, но за конфирмација е неопходна ренгенграфија на бели дробови, метода која се уште претставува златен стандард за дијагноза на болеста. Присуство на нов пулмонален инфилтрат на ренгенграфија на бели дробови со



клинички симптоми и знаци на акутна долно-респираторна инфекција, се доволни за потврда на пневмонија.<sup>36</sup>

Понатамошната клиничка евалуација на пациент со клинички и ренгенграфски потврдена пневмонија опфаќа лабораториски тестови и/или процедури во обид да се постави етиолошка дијагноза, иако сите студии потврдуваат дека и со екстензивни дијагностички постапки, етиолошкиот агенс се идентификува во само 10-40% од случаите.<sup>35,52</sup> Причина за тоа е што неинвазивните тестови како што се култура на спутум, хемокултура, PCR анализа на респираторни секрети, серолошка анализа и испитување на уринарни антигени имаат ниска специфичност и сензитивност, не прават дистинкција меѓу колонизација или актуелна етиологија, дел изискуваат време и средства како и софистицирани лаборатории, додека пак инвазивни дијагностички постапки како што се бронхоалвеоларна лаважа, бронхоскопија и сл, не се препорачуваат во рутинската пракса.<sup>36,53</sup> Исто така, најчесто применуваните инфламаторни биомаркери како ЦРП и прокалцитонин, имаат значење за проценка на тежината на болеста и морталитетот, но не многу за дефинирање на точната етиологијата на болеста.<sup>54</sup>

Поради тоа, најновите препораки на стручните здруженија како што се здружението за инфективни болести на САД (IDSA) и Американското торакално здружение (ATS) не препорачуваат рутински микробиолошки анализи кај пациентите со лесна или средно тешка форма на пневмонија. Според нив главен фокус на лабораториските иследувања треба да биде проценка на тежината на болеста и рана идентификација на пневмонични компликации како и микробиолошка евалуација само кај пациентите со пневмонија хоспитализирани на оддел за интензивна нега.<sup>55</sup>

### ***Тешка вонболнички стекната пневмонија***

Тешка вонболнички стекната пневмонија претставува посебен клинички ентитет кој се издвојува од останатите форми на пневмонија со свои специфични

епидемиолошки и етиолошки карактеристики, зголемен ризик за развој на компликации, потреба од навремено препознавање, третман на оддел за интензивна нега и значајно повисока стапка на морталитет.<sup>56,57</sup> Се проценува дека околу 9 до 30% од сите случаи на пневмонија развиваат тешка форма и имаат потреба од хоспитализација на оддел за интензивна нега.<sup>58</sup> Во последниве декади овој број глобално се зголемува, главно заради стареење на популацијата како и заради зголемување на бројот на лица со имунокомпромитувачки состојби (трансплантација на орган или хематопоетски клетки, ХИВ инфекција, како и долготрајно примање на имunosупресивна или биолошка терапија).<sup>59,60</sup>

Дополнително, од сите случаи на пневмонија хоспитализирани на оддел за интензивна нега, околу 44 - 83% имаат потреба за механичка вентилација уште при самиот прием, и до 50% од пациентите последователно развиваат септичен шок, а стапката на морталитет е висока и се движи од 11 до 56%.<sup>61-63</sup> Денес тешката пневмонија може да се презентира и како мултисистемска болест манифестирана со дисфункција на повеќе органи или органски системи, претставува најчеста причина за акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) и е водечка причина за сепса и септичен шок на одделите за интензивна нега.<sup>64,65</sup>

И покрај тоа, сè уште не е изнајдена универзално прифатена, униформна дефиниција за тешката вонболнички стекната пневмонија. Во клиничката пракса често овој ентитет се одредува според субјективна проценка или како недоволно јасна респираторна односно циркулаторна слабост.<sup>66</sup> Често во студиите тешката пневмонија се дефинира како синдром на респираторна инфекција која има потреба од лекување на оддел за интензивна нега.<sup>56,67,68</sup> Поради тоа, уште од 1993 година се прават напори за пообјективно и попрецизно дефинирање на тешката пневмонија и идентификација на пациентите кои имаат потреба за интензивно лекување, бидејќи одложување на адекватниот третман е асоциран со зголемен морталитет.<sup>69,70</sup> Таа година, Американското торакално здружение предлага критериуми за дефинирање на тешката вонболнички стекната пневмонија, кои во следните години во неколку наврати се ревидирани и ажурирани.<sup>71</sup>

Од тогаш изготвени се повеќе модели кои имаат за цел пообјективна проценка на тежината на пневмонијата и поадекватна стратификација на пациентите според ризик за лоша прогноза. Најчесто цитирани и применувани во клиничката пракса се Pneumonia severity index (PSI) изготвено од Здружението за инфективни болести на САД,<sup>72</sup> CURB-65 скор (и негови варијанти) на Британското торакално здружение,<sup>73</sup> критериумите на Американското Торакално здружение,<sup>74</sup> Severe Community Acquired Pneumonia скор (SCAP)<sup>75</sup> и SMART-COP скор<sup>76</sup> кои предвидуваат тешка пневмонија и потреба за лекување на интензивна нега.

Студиите кои прават компарација на овие скорови заклучуваат дека и покрај тоа што овие модели овозможуваат пообјективна проценка на тежината на пневмонијата, имаат и свои ограничувања во поглед на сензитивноста и позитивната предиктивна вредност, невклучувањето на социјалните карактеристики, ниту биомаркери, како и сложеноста за практична примена.<sup>77,78</sup>

И покрај тоа што сите овие модели овозможуваат пообјективна проценка на тежината на пневмонијата, сè уште не постои конечен консензус за дефинирање на тешката пневмонија. Сепак, најчесто прифатена дефиниција е согласно препораките на здружението за инфективни болести на САД (IDSA) и американското торакалното здружение (ATS) од 2007 година. Според нив тешката вонболнички стекната пневмонија се дефинира со присуство два главни критериуми: потреба за механичка вентилација заради тежок акутен респираторен дистрес и/или присуство на септичен шок. Дополнително, предложени се и неколку минорни критериуми кои налагаат интензивно мониторирање и третман (слика 1).<sup>79</sup>

Секако, не сите пациенти со пневмонија кои ги задоволуваат предложените критериуми се примени на оддел за интензивна нега. На таа одлука влијаат и други фактори како локалните стратегии, желбата на пациентот, сезоната, како и постоечките ресурси и капацитети. Поради тоа препознавањето на тешката пневмонија и одредување на адекватно место за третман, се иницијални чекори за успешно справување со болеста.<sup>80</sup>

**Слика 1.** Критериуми на IDSA/ATS за проценка на тежината на пневмонијата (преземено од референца бр.79)

Major Criteria
Invasive mechanical ventilation
Septic shock
Minor Criteria
Blood urea nitrogen level $\geq 20$ mg/dL (7.14 mmol/L)
Confusion/disorientation
Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation
Hypothermia (core temperature $< 96.8^{\circ}\text{F}$ ( $36^{\circ}\text{C}$ ))
Leukopenia (white blood cell count $< 4000$ cells/mm <sup>3</sup> ( $4.00 \times 10^9$ /L))
Multilobar infiltrates
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio $\leq 250$
Respiratory rate $\geq 30$ breaths/minute
Thrombocytopenia (platelets $< 100 \times 10^3$ cells/mm <sup>3</sup> ( $100 \times 10^9$ /L))

### **Третман на вонболнички стекната пневмонија**

Поставување на рана дијагноза, адекватна проценка на тежина на болест и навремена администрација на антибиотици се асоцирани со подобар исход кај пациентите со вонболнички стекната пневмонија.<sup>81,82</sup>

Во отсуство на дијагностички тест кој брзо ќе го идентификува етиолошкиот причинител на болеста, иницијалниот антибиотски третман е емпириски, заснован на епидемиолошките податоци, присутните ризик фактори за одреден патоген, постоење на коморбидности, алергии и скорешна употреба на антибиотици. Примарно во одлуката за третман е адекватната проценка на тежината на пневмонијата по што се одредува местото на лекување (амбулантски или хоспитално односно на оддел за интензивна нега), а од тоа ќе зависи понатаму изборот на антиминобен третман. Различни национални здруженија за третман на пневмонија имаат свои упатства засновани на локалната епидемиолошка состојба, но во принцип сите сугерираат иницијален избор на антибиотици со дејство кон пневмокок и атипични причинители (пр. комбинација на бета лактам и

макролид, или респираторен кинолон).<sup>79,83</sup> Понатамошната евалуација на третманот зависи од клиничкиот одговор, добивање на етиолошка дијагноза и евентуално развојот на компликации по што се одредува специфично таргетирана терапија.

Сите препораки се согласни дека антибиотскиот третман треба да се иницира што порано по поставување на дијагноза, најдобро во првите 4 до 8 часа.<sup>84</sup> Траењето на третманот кај некомплицирани лесни до средно тешки форми на пневмонија се препорачува 5-7 дена, додека кај хоспитализираните пациенти должината на третманот зависи од времето на настапување на клиничка стабилност мерено преку повеќе параметри и тоа: афебрилност (телесна температура под 37.8°C) во траење минимум 72 часа, срцева фреквенција под 100 удари во минута, респирации под 24/минута, систолен крвен притисок над 90mmHg, кислородна сатурација над 90% односно PaO<sub>2</sub> >60mmHg на амбиентален воздух и нормален ментален статус. Пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија или пневмонија од специфичен патоген (пр.S.aureus, P.aeruginosa Legionella spp) како и пациентите кои развиваат емпием, екстрапулмонални компликации, егзацербација на коморбидната состојба или нозокомијална суперинфекција, имаат потреба од пролонгирана антибиотска терапија.<sup>85,86</sup>

### ***Дополнителни терапевски мерки***

И покрај достапните антибиотици кои се примарни за етиолошки третман, вонболнички стекнатата пневмонија сè уште е причина за сигнификантен морбидитет и морталитет. Се смета дека клучен фактор за тоа е улогата на имунолошкиот систем на организмот во патогенеза на болеста, така што дополнителните терапевски мерки се насочени кон регулирање на овој имун одговор и одржување на хомеостазата. Повеќе студии сметаат дека потенцијален бенефит во третманот на пневмонија би имале препарати со анти-инфламаторно и имуномодулаторно дејство. Испитувана е улогата на статини во превенција и третман на пневмонија, но резултатите не покажале дека тие имаат значајно влијание на исходот.<sup>87</sup> Исто така испитувана е примената на нестероидни анти-

инфламаторни лекови како што се активиран дротрекогин алфа и тифакогин (рекомбинантен инхибитор на ткивниот фактор) како дополнителна терапија за пневмонија, но без позитивен резултат по однос на морталитетот.<sup>88</sup> Сепак во научната и клиничката пракса, најчесто е дебатирана примената на кортикостероиди во третман на пневмонија, особено кај тешката форма. Додека еден дел од студиите прикажуваат имунолошки, респираторен и хемодинамски бенефит од системска примена на кортикостероиди кај пациенти со тешка пневмонија и сепса, други не ги покажуваат истите резултати.<sup>89-93</sup> Поради недостиг на силни докази и поради разлики во резултатите на студиите, во скоро направена мета-анализа како и во упатството од IDSA/ATS не се препорачува примена на кортикостероидите како стандардна терапија кај пациентите со тешка пневмонија.<sup>94</sup>

Дополнителна неантибиотска терапија за тешка вонболнички стекната пневмонија вклучува и терапевтски мерки во зависност од пропратните состојби и евентуални компликации како што е примена на кислород или неинвазивна вентилација при развој на респираторна слабост и хипоксемија, примена на инвазивна механичка вентилација односно екстракорпорална мембранозна оксигенација (ЕКМО) при развој на АРДС, хемодијализа кај пациенти со развој на акутна ренална инсуфициенција, како и ресусцитација со интравенски течности и вазопресори при развој на сепса, односно септичен шок.<sup>95-98</sup>

### ***Предикција на исход и прогноза***

Бројни фактори влијаат на прогнозата на пациентите со вонболнички стекната пневмонија, од возраста на пациентот, општата здравствена состојба, коморбидностите, времето на поставување на дијагноза, од проценката на тежината на болест, како и од местото на третман (амбулантски или болнички).<sup>99</sup> Генерално, морталитетот кај амбулантските лекуваните случаи е низок (1-5%), додека кај хоспитализираните се движи од 10-40%, односно од 11-56% кај хоспитализираните на оддел за интензивна нега.<sup>14-17</sup>

Високиот морталитет кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија лекувани на оддел за интензивна нега, се објаснува покрај со самата тежина на болеста, и со појавата на мултирезистентни причинители, потребата за инвазивни дијагностички и тераписки процедури како и со зголемената инциденца на пулмонални и екстрапулмонални компликации кај оваа група на болни.

Чести пулмонални компликации на тешка пневмонија се емпием, белодробен абсцес, пнеумоторакс, АРДС и хронична респираторна слабост заради трахеотомија или пролонгирана механичка вентилација. Потврдено е дека пациентите кои имаат потреба за долготрајна механичка вентилација очекувано имаат зголемен ризик од смртен исход.<sup>100,101</sup>

Синдромот на мултиорганска дисфункција (МОДС) е чест кај пациентите со сепса и септичен шок, но е детектиран и кај пациентите со тешка пневмонија. Развој на МОДС кај пациентите со тешка пневмонија е асоциран со зголемена стапка на морталитет.<sup>102</sup> Сепса е уште една значајна компликација на тешката вонболнички стекната пневмонија. Сепсата е асоцирана со пролонгиран престој на оддел за интензивна нега и висока стапка на морталитет (20-30%) која расте кај пациентите со развој на септичен шок и до 45%.<sup>103</sup> Во една шпанска студија од 2016 година се испитувани предикторите на тешка сепса кај пациентите со пневмонија, при што кај 37% од пациентите е нотирана тешка сепса, а 30-дневниот морталитет бил значително повисок одколку кај несептичните пациенти. Предиктори на тешка сепса кај пациентите со пневмонија биле напредната возраст, злоупотреба на алкохол и ХОББ.<sup>104</sup>

Кај критично болните пациенти како што се оние со тешка пневмонија лекувани на оддел за интензивна нега, степенот на нарушена функција на органите и органските системи се објективизира со примена на индекси на тежина на болест кои можат да овозможат предикција на прогресијата и исходот кај болните со тешка пневмонија. Најчесто применувани во клиничката пракса се СОФА скорот (Sequential Organ Failure Assessment Score)<sup>105</sup> за утврдување и следење на мултиорганското засегање, SAPS II скор (Simplified Acute Physiology Score)<sup>106</sup> и APACHE II скор (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)<sup>107</sup> за

проценка на тежината на состојбата и предикција на морталитетот во првите 24 часа од хоспитализацијата, MPM моделот (Mortality Prediction Model)<sup>108</sup> за следење на прогресија на болеста и ризикот од смртен исход при прием на болните односно во следните 24, 48 и 72 часа од хоспитализацијата.

Конечно, ризикот за смртен исход кај пациентите со тешка пневмонија се поврзува и со зголемениот ризик од кардиолошки компликации како акутен коронарен синдром, конгестивна срцева слабост и аритмии кај оваа група на критично болни, заради што е неопходно нивно препознавање и адекватен третман.<sup>109,110</sup>

Високиот морталитет на пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија, ја налага потребата за адекватна проценка на тежината на болест и рана предикција на лошата прогноза кај оваа група на болни. Поради тоа, голем дел од истражувањата се фокусираат кон идентификација на фактори асоцирани со смртниот исход, со цел превземање на соодветни терапевтски мерки кои ќе придонесат за намалување на морталитетот. Torres и соработниците во 1991 година за првпат примениле мултиваријантна анализа за дефинирање на сигнификантни фактори поврзани со лоша прогноза на пациентите со тешка пневмонија.<sup>111</sup> До денес направени се бројни студии кои идентификувале повеќе од 40 клинички, демографски, биохемиски и радиграфски параметри поврзани со смртниот исход кај пневмонија, а како најчести ризик фактори за морталитет се издвојуваат напредната возраст ( $\geq 65$  години), сериозна коморбидна состојба, тахипнеа (број на респирации  $\geq 30$ /мин), отсуство на покачена температура при прием, хипотензија/шок, серумска уреа  $> 7 \text{ mmol/L}$ ,  $\text{pH} < 7.35$ , леукоцитоза или леукопенија, тромбоцитопенија или тромбоцитоза, хипоалбуминемија, бактериемија, билатерална или мултилобарна пневмонија, потреба за механичка вентилација, како и неадекватен иницијален третман.<sup>112-115</sup>

Во поново време, истражувањата го адресираат и значењето на протеините на акутна фаза т.е биомаркерите како предиктори на текот и исходот кај пациентите со вонболнички стекната пневмонија. Традиционалните биомаркери како што се број на леукоцити и седиментација на еритроцити, помалку се



користени поради нивната ниска специфичност и сензитивност во споредба со Ц-реактивниот протеин и прокалцитонинот кои се денес најчесто применувани.<sup>116,117</sup> И други цитокини како маркери на инфламација се покачени при пневмонија, но податоците за нивна клиничка примена се лимитирани, така што не се одредуваат рутински и сè уште не наоѓаат значајна улога во праксата.

И покрај евидентното глобално значење на вонболнички стекнатата пневмонија, засега не се дефинирани показатели кои со сигурност ќе го предвидат исходот. Затоа мотивот за ова истражување произлезе од потребата да се процени значењето на постоечките скор системи и индекси на тежина на болест во прогнозата на исходот на пациентите со вонболнички стекната пневмонија, како и од потребата да се идентификуваат клучни фактори асоцирани со морталитетот со цел дефинирање на клинички лесно применлив модел кој ќе овозможи рана и адекватна предикција на прогресијата и исходот на болеста, а со тоа и навремено спроведување на соодветни терапевиски процедури.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

---

1. Да се идентификуваат фактори за предикција на морталитетот кај пациенти со тешка вонболнички стекната пневмонија.
2. Да се евалуира значењето на индексите на тежина на болест и предиктивните скор системи за прогноза на исходот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

---

### Дизајн

Истражувањето беше дескриптивно, групно-споредбено, ретроспективно-проспективно и се изведе на Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби на одделот за интензивна нега, во период од 01 јануари 2017 до 31 декември 2019 година.

Беше користена дескриптивна метода за опис на карактеристиките на тешката вонболнички стекната пневмонија, а за дефинирање на факторите за предикција на морталитетот се примени групно-споредбена анализа на податоците.

### Примерок

Студијата опфати 129 адулти (пациенти на возраст над 18 години) со клинички и ренгенграфски верификувана пневмонија хоспитализирани на одделот за интензивна нега. Испитаниците беа поделени во две подгрупи според исходот: група на преживеани и група на починати.

Вонболнички стекната пневмонија се дефинираше според упатствата на Американското торакално здружение и здружението за инфективни болести на Америка, како присуство на најмалку еден клинички симптом како кашлица, искашлок, покачена телесна температура, диспнеа и болка во гради плус најмалку еден од наодите на бели дробови како што се крепитации при аускултација на бели дробови или покачени вредности на инфламаторните биомаркери заедно со нов инфилтрат на ренгенграфија на бели дробови.<sup>55</sup>

Исходот беше примарна цел на анализата, дефиниран како преживување или смрт на болните во тек на 28-дневен хоспитален престој.

### **Критериуми за вклучување во истражувањето**

- Во студијата се вклучија сите пациенти со потврдена вонболнички стекната пневмонија на возраст  $\geq 18$  години.

### **Критериуми за невклучување и исклучување од истражувањето**

Во студијата не беа вклучени:

- пациенти под 18 годишна возраст,
- пациенти со туберкулоза,
- пациенти со рентгенграфски наод за неинфективна белодробна болест (белодробен карцином, пулмонална емболија, хипостатски промени, цистична фиброза),
- историја за престој во дом за нега или хоспитализација подолга од 24 часа во последните 90 дена.

Од истражувањето се исклучија и оние болни кај кои настапил смртен исход во тек на првите 24 часа од хоспитализацијата.

### **Протокол на студијата**

Истражувањето се спроведе според следниот протокол (табела 1), а мерењата се изведуваа при вклучување во студијата (0), по 24 и по 48 часа.

**Табела 1.** Протокол на студијата

Податок/време на бележење	0	24ч	48ч
Возраст (години)	x		
Пол	x		
Коморбидност	x		
Тегоби пред прием (денови)	x		

Телесна температура (C°)	x	x	x
Пулс (удари во минута)	x	x	x
Респирации (број/мин)	x	x	x
Артериски притисок (mmHg)	x	x	x
Среден артериски притисок	x	x	x
Седиментација (mm/час)	x	x	x
Хемоглобин (g/L)	x	x	x
Еритроцити ( $10^{12}/L$ )	x	x	x
Леукоцити ( $10^9/L$ )	x	x	x
Хематокрит	x	x	x
Тромбоцити ( $10^9/L$ )	x	x	x
Гликемија (mmol/L)	x	x	x
Уреа (mmol/L)	x	x	x
Креатинин ( $\mu\text{mol}/L$ )	x	x	x
Електролити (mmol/L)	x	x	x
Билирубин д/и ( $\mu\text{mol}/L$ )	x	x	x
АЛТ (IU/L)	x	x	x
АСТ (IU/L)	x	x	x
LDH (IU/L)	x	x	x
Procalcitonin ng/ml	x	x	x
CRP (mg/L)	x	x	x
Гасни анализи	x	x	x
Протеинограм	x	x	x
Хемокултура	x		
Спутум / трахеален аспират	x		
PCR назофарингеален брис	x		
CURB -65	x		

SCAP	X		
SAPSII индекс		X	
SOFA индекс	X	X	X
APACHE II		X	
MPM 0	X		
MPM 24,48		X	X
Charlson Comorbidity индекс	X		
Денови на престој на интензивна нега			
Вкупен болнички престој			
Исход			

**1. Епидемиолошки податоци** кои се бележеа за сите болни:

- пол и возраст
- професија
- навика на пушење цигари и користење алкохол
- видот на тегоби пред приемот и должината на траење на тегобите
- претходен антимикробен третман
- сезона на појава

**2. Коморбидност** се нотираше кај секој болен, а како релевантна која може да влијае на исходот се зема:

- дијабетес мелитус
- хронична обструктивна белодробна болест
- црнодробна цироза
- срцева слабост
- хронична бубрежна болест
- хематолошка малигна болест

- цереброваскуларен инсулт и
- ХИВ инфекција

За секој болен се пресметуваше Charlson Comorbidity Index на коморбидност, кој предвидува 10 годишно преживување кај лица со една или повеќе коморбидности. Овој индекс ги класифицира коморбидните состојби во 17 категории на коморбидност, а збир од сите го одредува скорот за еден пациент. Доколку збирот е повисок, поголема е веројатноста за смртен исход.<sup>118</sup>

**3. Биохемиско-лабараториски и микробиолошки анализи** кои се одредуваа на прием на болните, како и по 24 и 48 часа беа:

- брзина на седиментацијата,
- хемограм,
- гликемија,
- серумска концентрација на електролити,
- протеинограм,
- хепатограм: аминотрансферази, лактат-деhidрогеназа, билирубини,
- деградациони продукти: уреа, креатинин,
- гасни анализи,
- хемостаза со д-димери,
- инфламаторни маркери: прокалцитотнин и Ц-реактивен протеин,
- микробиолошки анализи: спутум или трахеален аспират, PCR од назофарингеален брис, хемокултури (беа земени 2 сета од две различни места на венепункција при приемот)

Бактериемија се дефинираше како присуство на бактерии во крвта, а како позитивен наод се сметаше изолат од хемокултура на причинител кој асоцира со клиничката презентација.

**4. Рендгенграфска анализа** се правеше преку регистрирање на следниве податоци од рентгенграфијата на бели дробови направена при прием:

- вид на белодробната инфилтрација интерпретирана како консолидација, дамчесто-тракасти сенки или интерстициски инфилтрат
- распространетост на инфилтратот на белодробниот паренхим (унилатерална или билатерална пневмонија),
- постоење или непостоење на плеврален излив.

**5. Предиктивни скорови на пневмонија** кои се одредуваа кај испитаниците:

- **CURB-65 скор**

Дефиниран е како збир од 5 параметри и тоа: конфузија, серумска уреа, број на респирации, крвен притисок и возраст  $\geq 65$  години. Секој параметар се вреднува со еден поен, а збирот го класифицира болниот во една од петте групи според ризикот за 30-дневен морталитет (табела 2). Има за цел проценка на ризик од 30-дневен морталитет кај пациенти со вонболнички стекната пневмонија, а според ризикот и селекција на местото за третман. Скор со висина од 3, 4 и 5 предвидува ризик за смртен исход од 14% односно 27,80%. Пациентите во овие три групи се сметаат дека имаат тешка пневмонија со препорака за третман на оддел за интензивна нега.



**Табела 2.** CURB-65 скор

Варијабла	Резултат	Поени
Конфузност	Да	1
	Не	0
Серумска уреа > 7 mmol/L	Да	1
	Не	0
Респирации ≥ 30/мин	Да	1
	Не	0
Систолен крвен притисок ≤ 90mmHg или дијастолен крвен притисок ≤ 60mmHg	Да	1
	Не	0
Возраст ≥ 65 години	Да	1
	Не	0

- **SCAP скор (Severe Community Acquired Pneumonia score)**

Се пресметуваше кај сите испитаници при прием на одделот за интензивна нега. Скорот се состои од 8 лабораториски и физиолошки параметри, кои се бодувани со различни вредности според тежината прикажани во Табела 3. Се калкулира вкупен збир од сите поени, а пациентите со збир ≥ 10 се класифицираат како тешка пневмонија со препорака за третман на оддел за интензивна нега. За дефинирање на тешката пневмонија овие параметри се поделени на мајорни и минорни критериуми односно како мајорни се сметаат: pH < 7.30 и систолен крвен притисок < 90 mmHg, а како минорни критериуми: нарушена свест, уреа >30 mg/dL (>10.7 mmol/L), број на респирации > 30/минута, мултилобарна билатерална пневмонија на ренгенграфија, PaO<sub>2</sub> < 54 mmHg односно PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 mmHg и возраст ≥ 80 години. Присуство на еден мајорен или 2 минорни критериуми дефинираат тешка пневмонија.

**Табела 3. SCAP скор**

Варијабла	Резултат	Поени
Артерирска pH < 7.30	Да	13
	Не	0
Систолен крвен притисок < 90mmHg	Да	11
	Не	0
Респирации >30/мин	Да	9
	Не	0
Серумска уреа > 30mg/dl (>10.7mmol/L)	Да	5
	Не	0
Нарушена свест	Да	5
	Не	0
PaO <sub>2</sub> < 54mmHg (или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250 mmHg)	Да	6
	Не	0
Возраст ≥80	Да	5
	Не	0
Мултилобарна/ билатерална пневмонија на рентгенграфија	Да	5
	Не	0

**6. Индекси на тежина на болест** кои се пресметуваа кај испитаниците:

- **SAPS II индекс (Simplified Acute Physiology Score II)**

Се одредуваше кај сите болни 24 часа по прием со цел за објективизација на тежината на болеста и предикција на морталитетот. Индексот се добива како збир од поени кои се добиваат од возраста, телесната температура, пулсот, диуреза, концентрацијата на серумската уреа, број на леукоцити, концентрација на серумски калиум, натриум, бикарбонати, билирубин, Глазгов кома скалата, тип на прием, како и постоење на ХИВ, хематолошка малигна болест или метастатски карцином. Доколку болниот има SAPS индекс од 0,43 предвидениот ризик за смртен исход е 43 проценти. SAPS II индексот е прикажан на табела 4.

**Табела 4.** SAPS II индекс

Варијабла	Резултат	Поени
Возраст	< 40 години	0
	40-59 години	7
	60-69 години	12
	70-74 години	15
	75-79 години	16
	≥ 80 години	18
Тип на прием	Планирана операција	0
	Медицински прием	6
	Непланирана операција	8
Телесна температура	<39°C	0
	≥39°C	3
Систолен крвен притисок	≥200 mmHg	2
	100-199 mmHg	0
	70-99 mmHg	5
	<70 mmHg	13
Пулс	≥160 удари/мин	7
	120-159 удари/мин	4
	70-119 удари/мин	0
	40-69 удари/мин	2
	<40 удари/мин	11
Глазгов кома скала	14-15	0
	11-13	5
	9-10	7
	6-8	13
	<6	26
Диуреза	≥1 L/24 часа	0
	0.5-0.999 L/24 часа	4
	<0.5 L/24 hr	11
Број на леукоцити	<1000 /mm <sup>3</sup>	3
	1000-19,000 /mm <sup>3</sup>	0
	≥20,000 /mm <sup>3</sup>	10

Серумска азотна уреа Уреа x 28/60,07	≥30 mmol/L	10
	10-29.9 mmol/L	6
	<10 mmol/L	0
Серумска концентрација на калиум	<3 mEq/L	3
	3-4.9 mEq/L	0
	≥5 mEq/L	3
Серумска концентрација на натриум	<125 mEq/L	5
	125-144 mEq/L	0
	≥145 mEq/L	1
Концентрација на бикарбонати	<15 mEq/L	6
	15-19 mEq/L	3
	≥20 mEq/L	0
Концентрација на билирубин	<68.4 micromol/L	0
	68.4-102.5	4
	≥102.6 micromol/L	9
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> кај пациенти на МВ	<100 mmHg	11
	100-199 mmHg	9
	≥200 mmHg	6
СИДА	Да	17
	Не	0
Метастатски карцином	Да	9
	Не	0
Хематолошка малигна болест	Да	10
	Не	0

- **SOFA индекс (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

Се користи за проценка на степенот на нарушената функција на органи. Во нашата студија се мереше при прием на болните, по 24 и по 48 часа. Овој индекс ја проценува нарушената функцијата на шест органски системи преку бодување од 1 до 4. Збирот од поените за секој орган посебно го дава вкупниот SOFA индекс кој ја квантифицира нарушената функција на органите

(табела 5). SOFA индекс со вредност  $\geq 2$  послужи и за дијагноза на пациентите пневмонија и со сепса.

**Табела 5.** SOFA индекс

SOFA	0	1	2	3	4
Респираторна ф-ја: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg	>400	<400	<300	<200	<100
Коагулација: Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /L	>150	<150	<100	<50	<20
Црнодробна ф-ја: Билирубин, μmol/L	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Кардиоваскуларен систем: САП*, mmHg	нормален крвен притисок	САП <70 mm Hg	допамин $\leq 5\ddagger$	допамин >5, или адреналин $\leq 0,1$ или норадреналин $\leq 0,1\ddagger$	допамин >15, или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1 $\ddagger$
ЦНС: Глазгов кома скала	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ренална ф-ја: Креатинин, μmol/L	<110	110-170	171-299	300-440	>440

\*САП - среден артериски притисок;  $\ddagger$  дозите на вазопресорите се во μg/kg/min

- **MPM - Модел за предикција на морталитет (Mortality Prediction Model II)**

Моделот за предикција на морталитетот се калкулираше при приемот на пациентите на одделот за интензивна нега (MPM<sub>0</sub>). Составен е од 15 параметри, секој со бодовна вредност од 0-1, а повисок вкупен збир носи повисок ризик за смртен исход (табела 6).

**Табела 6.** MPM II<sub>0</sub> модел

Варијабла	Резултат	Поени
Возраст*		
Прием во болница?	Да Не	1 0
Кардиопулмонална реанимација пред приемот?	Да Не	1 0
Глазгов кома скала 3-5?	Да Не	1 0
Тахикардија $\geq 150$ удари/мин?	Да Не	1 0
Систолен крвен притисок $\leq 90$ mmHg?	Да Не	1 0
Механичка вентилација?	Да Не	1 0
АБИ?	Да Не	1 0
Кардијална аритмија?	Да Не	1 0
Цереброваскуларен инзулт?	Да Не	1 0
Знаци за покачен интракранијален притисок?	Да Не	1 0
Гастроинтестинално крварење?	Да Не	1 0
Метастатски карцином?	Да Не	1 0
Цироза?	Да Не	1 0
ХБИ? (хронично покачен креатинин $> 177$ $\mu\text{mol/L}$ )	Да Не	1 0

\*Возраста се внесува како нумеричка вредност (во години) и е вклучена во формулата за калкулација на ризикот од смртен исход; АБИ- акутна бубрежна инсуфициенција; ХБИ- хронична бубрежна инсуфициенција.

Во MPM моделот кој се пресметуваше по 24 и 48 часа по приемот се додадени дополнителни шест варијабли: креатинин > 177  $\mu\text{mol/L}$ , диуреза под 150 ml за 8 часа, потврдена инфекција, вазопресори ординирани  $\geq 1$  час, парцијален притисок на кислород < 7,9 kPa (60 mmHg) и протромбинско време три секунди подолго од контролното.

- **APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation**

APACHE II претставува индекс со кој се проценува тежината на актуелната состојба на пациентот како и неговата преегзистентна здравствена состојба пред хоспитализацијата. Се користи кај критично болни пациенти на одделите за интензивна нега со цел предвидување на индивидуалниот ризик за смртен исход. APACHE II вклучува 12 акутни физиолошки варијабли, возраст и хронични состојби. Се одредува со калкулирање на најлошата вредност на секоја варијабла измерена во првите 24 часа од приемот на пациентот. Вредноста на скорот се движи од 0 до 71, а повисок скор корелира со повисок ризик за смртен исход (табела 7).

**Табела 7.** APACHE II скор

Варијабла	Резултат	Поени
Возраст	$\leq 44$ години	0
	45-54 години	+2
	55-64 години	+3
	65-74 години	+5
	$\geq 75$ години	+7
Историја на тешка органска инсуфициенција или имunosупресија	Да, неоперативна или ургентно постоперативна	+5
	Да, елективно оперативна	+2
	Не	0

Телесна температура, °C	≥ 41	+4
	39 - < 41	+3
	38.5 - < 39	+1
	36 - < 38.5	0
	34 - < 36	+1
	32 - < 34	+2
	30 - < 32	+3
	< 30	+4
Среден артериски притисок, mmHg	> 159	+4
	> 129 - 159	+3
	> 109 - 129	+2
	> 69 - 109	0
	> 49 - 69	+2
	≤ 49	+4
Пулс, удари/мин	≥ 180	+4
	140- < 180	+3
	141- 110- < 140	+2
	70- < 110	0
	55 - < 70	+2
	40- < 55	+3
	< 40	+4
Респирации, број во минута	≥ 50	+4
	35 - <50	+3
	25 - <35	+1
	12 - <25	0
	10 - <12	+1
	6 - <10	+2
	< 6	+4



Оксигенација (користи PaO <sub>2</sub> ако FiO <sub>2</sub> е < 50, во спротивно користи A-а градиент)	A-а градиент > 499	+4
	A-а градиент 350 - 499	+3
	A-а градиент 200 - 349	+2
	A-а градиент <200 (FiO <sub>2</sub> >49%) или pO <sub>2</sub> >70% (FiO <sub>2</sub> <50%)	0
	PaO <sub>2</sub> = 61 - 70	+1
	PaO <sub>2</sub> = 55-60	+3
	PaO <sub>2</sub> < 55	+4
Артериска pH	≥ 7.70	+4
	7.60 - <7.70	+3
	7.50 - < 7.60	+1
	7.33 - < 7.50	0
	7.25 - < 7.33	+2
	7.15 - < 7.25	+3
	<7.15	+4
Серумска концентрација на натриум, mmol/L	≥ 180	+4
	160 - < 180	+3
	155 - <160	+2
	150 - < 155	+1
	130 - < 150	0
	120 - < 130	+2
	111- < 120	+3
< 111	+4	
Серумска концентрација на калиум, mmol/L	≥ 7.0	+4
	6.0 - <7.0	+3
	5.5 - <6.0	+1
	3.5 - <5.5	0
	3.0 - <3.5	+1
	2.5 - <3.0	+2
	<2.5	+4
Серумски креатинин, mg/100ml	≥3.5 + АБИ	+8

	2.0 - < 3.5 + АБИ	+6
	≥ 3.5 + ХБИ	+4
	1.5 - <2.0 + АБИ	+4
	2.0 - <3.5 + ХБИ	+3
	1.5 - <2.0 + ХБИ	+2
	0.6 - < 1.5	0
	< 0.6	+2
Хематокрит, %	≥60	+4
	50 - <60	+2
	46 - <50	+1
	30 - <46	0
	20 - <30	+2
	<20	+4
Леукоцити, тотал/1000мм <sup>3</sup>	≥40	+4
	20 - <40	+2
	15 - <20	+1
	3 - <15	0
	1- <3	+2
	<1	+4
Глазгов кома скала*	1-15	Вредност

\*Глазгов кома скалата се внесува како нумеричка вредност и е вклучена во формулата за калкулација на ризикот од смртен исход; АБИ, акутна бубрежна инсуфициенција; ХБИ, хронична бубрежна инсуфициенција.

**7. Третман:** за секој пациент се регистрираше третманот, примена на кислород, на механичка вентилација, како и примена на хемодијализа.

**8. Тек и исход:** за секој болен се нотираше времето на дефервесценција (пад на телесната температура под 38°Ц), настанатите компликации (акутен респираторен дистрес синдром, сепса, септичен шок, акутна бубрежна

инсуфициенција), се бележеше должината на лекување на одделот за интензивна нега, вкупниот хоспитален престој како и исходот.

АРДС беше дефиниран како акутна појава на билатерални белодробни инфилтрати со присуство на тешка хипоксемија ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ , а отсуство на докази за кардиоген белодробен едем.

Сепса се дефинираше како животозагрозувачка состојба на нарушена функција на органите/органските системи како резултат на нерегулиран одговор на инфекција, додека септичен шок е дефиниран како перзистентна хипотензија (систолен артериски притисок под 90mmHg или среден артериски притисок под 65mmHg) и покрај адекватната ресусцитација со течности при што се потребни вазопресори за одржување на средниот артериски притисок над 65mmHg и покачени вредности на серумските лактати над 2mmol/l.

## Методи

Рутинските лабораториските тестови се изведуваа во биохемиската лабораторија при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби, со стандардни методи за биохемиска анализа на крв.

Прокалцитонинот се мереше со Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) на Mini Vidas Biomerieux апарат. Вредностите над 2 ng/ml се сметаа за покачени. С-реактивниот протеин се одредуваше со квантитативна метода изразена во милиграми на литар со квантитативен ензимски хетероген сендвич тест, Ektahem Clinical Chemistry test, на автоматизиран биохемиски анализатор Витрос 250, а вредности над 10 mg/L се сметаа за покачени.

Хемокултурите, спутум и трахеален аспират се анализираа во микробиолошката лабораторија на Клиниката за инфективни болести, додека во имунолошката лабораторија се одредуваше молекуларна дијагностика со полимеразно-верижна реакција на респираторни секрети со примена на кит за долгореспираторен панел.

Инфлуенца се докажуваше со молекуларна техника на полимеразно-верижна реакција на назофарингеален брис, работена во Институтот за Јавно здравје во Скопје.

Крвниот притисок, ЕКГ, срцева фреквенција, пулсната оксиметрија и бројот на респирациите се следеа на GE Dash 3000 монитор, а механичката вентилација кај оние болни кај кои е потребно се спроведуваше на вентилатор тип Puritan Bennett 760 и Puritan Bennett 840.

### **Статистичка анализа**

Податоците се собираа на анкетни листови, поединечно за секој пациент, а потоа се внесуваа во компјутерска база за податоци и статистички се обработија со примена на статистички софтвер SPSS (вер. 23.0; IBM, SPSS, USA). При тоа се користеа следниве постапки:

Табеларно и графичко прикажување, анализа на структурата на статистичките серии со мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија (средна вредност, стандардна девијација, медијана, ранг), тестирање на статистичката сигнификантност на квантитативни варијабли со двосмерен Student-ов t тест за параметриските вредности и Mann Whitney-ов U тест за непараметриските, анализа на квалитативни параметри со Hi квадрат ( $\chi^2$ ) тест со Yates-ова корекција или Fisher-ов exact test. Податоците од параметериските тестови се презентира со аритметичка средина и стандардна девијација, а од непараметриските тестови со медијана и ранг. Квалитативните податоци се презентираа како бројка со процент.

За определување на предикторите на исходот се направи логистичка регресивна анализа при која исходот беше зависна варијабла, а можните предиктори, коваријабли. Од логистичката регресија се добија сензитивноста, специфичноста, позитивната и негативната предиктивна вредност на моделите во предикција на исходот кај болните со пневмонија.

За да се квантифицира ризикот за смрт асоциран со секој прогностички фактор, се претстави однос на веројатност т.е odds ratio, O.R. со 95% со степен на сигурност (confidence interval, CI), додека евалуација на предиктивната вредност на скоровите, се спроведе со Receiver Operating Characteristic (ROC) крива анализа.

$P < 0.05$  се сметаше за статистички сигнификантен, а сигнификантноста беше соодветно означена и тоа  $P < 0.05$  со \*,  $P < 0.01$  со \*\* и  $P < 0.001$  со \*\*\*.

### ***Етички аспекти на истражувањето***

Истражувањето се изведе во согласност со начелата на Хелсиншката декларација (Declaration of Helsinki, World Medical Association, Brasil 2013),<sup>119</sup> Директивата 2001/20/ЕС од Европскиот Парламент<sup>120</sup> како и Повелбата за основните права на Европската Унија.<sup>121</sup>

Сите пациенти вклучени во студијата подлежат на стандардно востановени дијагностички и тераписки постапки за лекување на пациенти со вонболнички стекната пневмонија на оддел за интензивна нега, во согласност со протоколите на медицина заснована на докази<sup>122</sup>, како и според упатствата од Европското респираторно здружение и Здружението за клиничка микробиологија и инфективни болести<sup>123</sup> и препораките донесени од Здружението за инфективни болести на Америка и Американското Торакално здружение, за справување со вонболнички стекната пневмонија кај возрасни.<sup>55</sup>

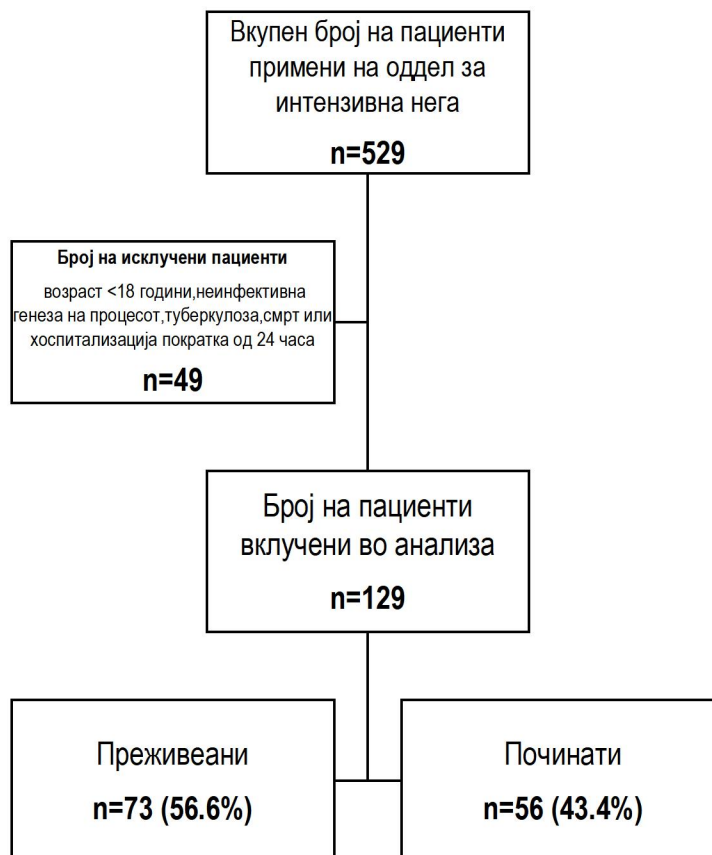
Во истражувањето се вклучија пациентите кои имаа потпишано формулар за информирана согласност, по претходно соодветно објаснување и дадени информации од страна на истражувачот.

Податоците за пациентите се внесуваа во електронска база во софтвер инсталиран на компјутер на одделот за интензивна нега при Клиниката, заштитен со лозинка која ја знаеше само истражувачот, а анкетните листови и формуларите со податоци од пациентите, се чуваа во посебен заклучен ормар на одделот за интензивна нега при Клиниката, до кој имаше пристап само истражувачот.

## РЕЗУЛТАТИ

Во периодот на изведување на истражувањето на Одделот за интензивна нега беа лекувани 529 пациенти од кои 178 беа примени со дијагноза на пневмонија. Четириесет и девет пациенти не ги исполнуваа инклузивните критериуми на студијата, односно оние кои беа на возраст под 18 години, кај кои во тек на хоспиталниот третман беше утврдена неинфективна природа на белодробниот процес или туберкулоза, оние кај кои настапи летален исход или имаа престој на Одделот пократок од 24 часови и оние кои беа префрлени во друга институција поради што беа исклучени од анализа. Вкупно 129 пациенти со вонболнички стекната пневмонија ги задоволија оставените критериуми на студијата и беа вклучени во истражувањето.

### Дијаграм на анализираните пациенти



Општите карактеристики на анализираните пациенти во студијата, а стратифицирани според исходот се претставени во Табела 8.

Средната возраст изнесуваше 61.07 (СД 16.36) години со доминантна застапеност на мажите 86 (66.7%), (Графикон 1 и 2). Во просек, пациентите имаа тегоби пред прием на одделот во времетраење од 6.27 (СД 4.03) денови, а најголема фреквенција на хоспитализирани се нотираше во зимскиот период односно 55 (42.6%) болни (Графикон 3).

Една или повеќе коморбидности беа регистрирани кај 100 (79.1%) пациенти а најчест тип на коморбидности беа дијабетес мелитус со 30.2% (n=39) и хронична срцева слабост со 26.4% (n=34), прикажано во Табела 8 и Графикон 4. Веројатноста за десет-годишно преживување на пациентите според бројот и тежината на коморбидните состојби е прикажана преку Charlson Comorbidity Index чија средна вредност кај сите болни изнесуваше 3.49 (СД 2.85), но вредностите на индексот покажаа статистички значајна разлика помеѓу починатите и преживеаните болни (Табела 8, Графикон 5).

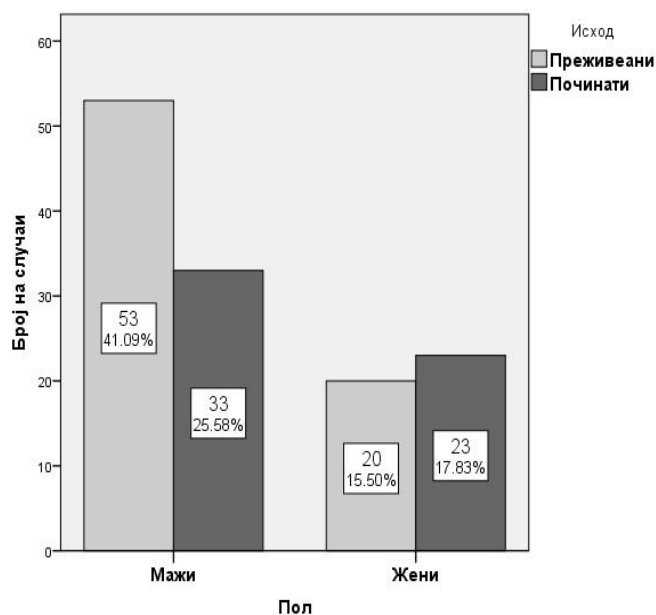
Вкупниот морталитет на сите пациенти во студијата изнесуваше 43.4% (Графикон 6).

**Табела 8.** Општи карактеристики на пациентите поделени според исходот

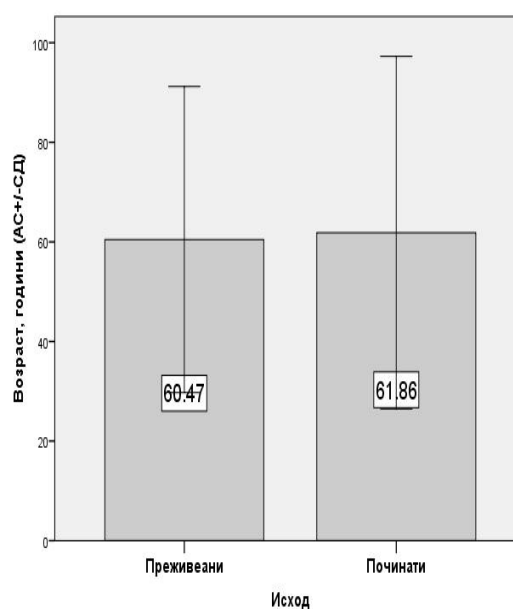
Варијабла	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
Возраст, АС± СД	61.07±16.36	60.47±15.36	61.86± 7.70	0.634
Пол, n(%)				
Мажи	86 (66.7)	53 (72.6)	33 (58.9)	0.132
Жени	43 (33.3)	20 (27.4)	23 (41.1)	
Тегоби пред прием (денови), АС±СД	6.27±4.03	5.97 ± 3.35	6.64 ± 4.75	0.356
Сезона на појава, n(%)				
Пролет	35 (27.1)	22 (30.1)	13 (23.2)	0.304
Лето	27 (20.9)	18 (24.7)	9 (16.1)	
Есен	12 (9.3)	7 (9.6)	5 (8.9)	
Зима	55 (42.6)	24 (35.6)	31 (51.8)	

Коморбидност, n(%)				
Без коморбидност	29 (20.9)	19 (26.0)	10 (17.9)	0.235
Со коморбидност	100 (79.1)	58 (44.9)	42 (32.5)	
Број на коморбидности, n(%)				
Без коморбидност	29 (22.5)	19 (26.0)	10 (17.9)	0.651
Една коморбидност	28 (21.7)	14 (19.2)	14 (25.0)	
Две коморбидности	38 (29.5)	22 (30.1)	16 (28.6)	
Три и повеќе коморбидности	34 (26.3)	18 (24.6)	16 (28.5)	
Тип на коморбидност, n (%)				
Диабетес мелитус	39 (30.2)	17 (23.3)	17 (30.4)	0.366
Хронична срцева слабост	34 (26.4)	22 (30.1)	17 (30.4)	0.978
Цереброваскуларна инзулт	23 (17.8)	9 (12.3)	14 (25.0)	0.062
Хронична респираторна слабост	23 (17.8)	12 (16.4)	11 (19.6)	0.637
Хроничен алкохолизам	3 (2.3)	3 (4.1)	0 (0.0)	0.125
Метастатска малигна болест	11 (8.5)	7 (9.6)	4 (7.1)	0.622
Хронична бубрежна слабост	4 (3.1)	1 (1.4)	3 (5.4)	0.195
Хронична црнодробна болест	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0.252
Останати коморбидности	21 (16.3)	13 (17.8)	8 (4.3)	0.591
Charlson Comorbidity Index	3.49±2.85	3.01±2.21	4.11±3.43	0.030*

Графикон 1. Полова дистрибуција на пациентите



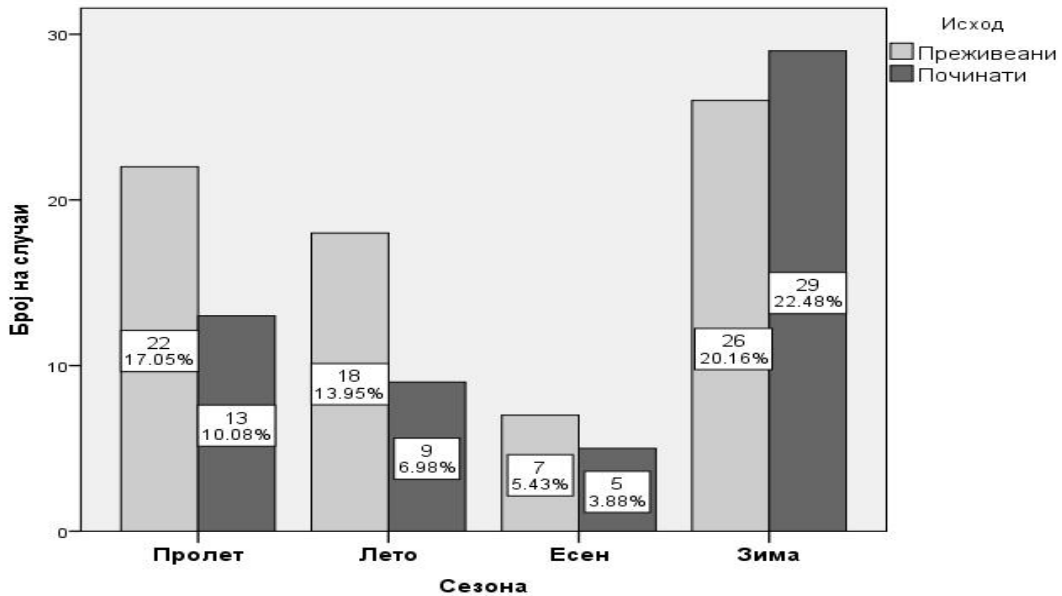
Графикон 2. Возраст на пациентите по исход



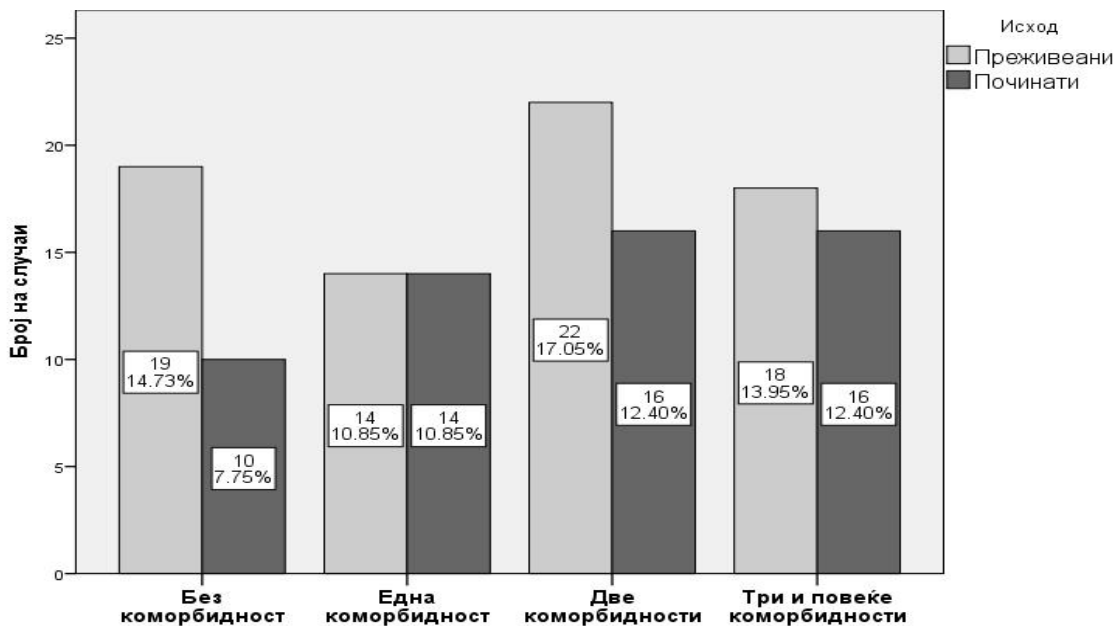


Во студијата доминираа пациенти од машки пол, од кои 33 (25.58%) починаа, додека средна возраст на починатите изнесуваше 61.86 (СД 17.7) години, но полот и возраста не покажаа статистички сигнификантна асоцираност со исходот.

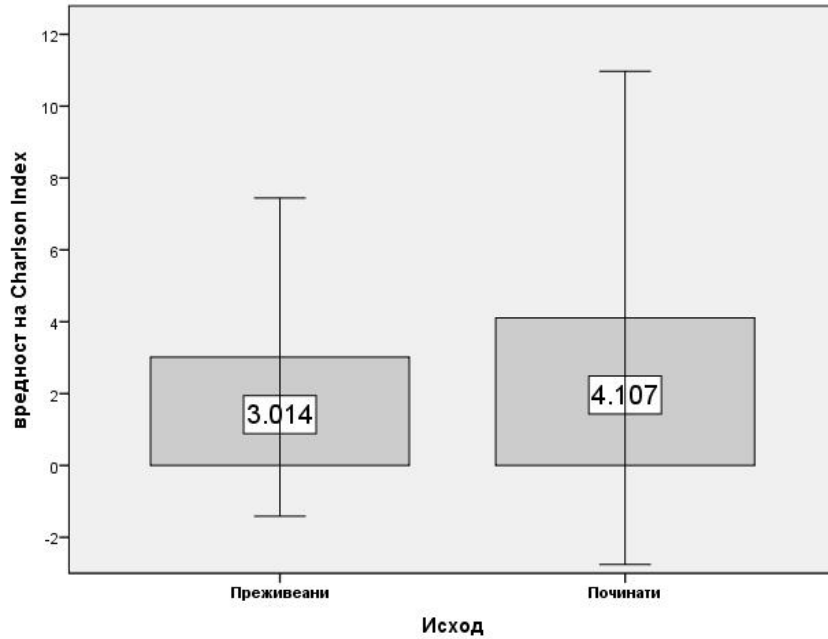
**Графикон 3.** Сезонска дистрибуција на пациентите поделени според исход



**Графикон 4.** Број на коморбидности кај пациентите поделени според исход

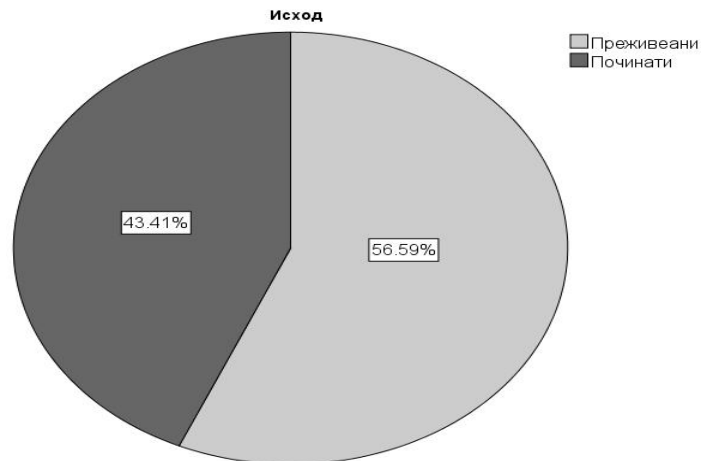


**Графикон 5.**Charlson Comorbidity Index кај пациентите поделени според исходот



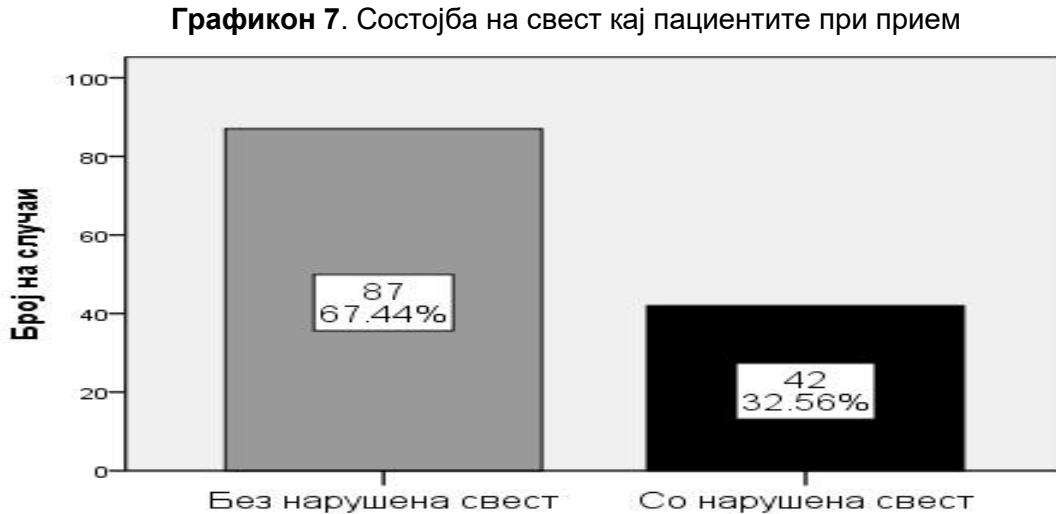
Пациентите кои починаа имаа повисока средна вредност на Чарлсоновиот Индекс на коморбидност од оние кои преживеаја, односно 4.107 (СД 3.43), што покажа статистичка сигнификантна асоцираност со исходот ( $p=0.03$ ).

**Графикон 6.** Вкупен морталитет на пациентите во студијата



Клиничките параметри кои беа регистрирани при прием на одделот кај пациентите, како и по 24 и по 48 часа од приемот, а поделени во две групи според

исходот се прикажани во Табела 9, 10 и 11. Состојбата на свеста кај пациентите при приемот е претставена на Графикон 7.



**Табела 9.** Клинички карактеристики на пациентите при прием поделени според исходот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
Телесна температура (°C)	37.7 ± 0.94	37.80 ± 0.94	37.57 ± 0.95	0.170
Пулс (удари во минута)	109.15 ± 22.93	106.01 ± 21.63	113.23 ± 24.18	0.771
Респирации (број во минута)	31.74 ± 8.69	31.71 ± 9.60	31.77 ± 7.41	0.971
Систолен артериски притисок (mmHg)	118.49 ± 34.08	126.01 ± 33.79	108.68 ± 32.18	0.004**
Дијастолен артериски притисок (mmHg)	67.65 ± 17.61	73.05 ± 17.23	60.61 ± 15.61	<0.001***
Среден артериски притисок (mmHg)	84.19 ± 21.78	89.31 ± 21.41	77.51 ± 20.59	0.002**

При прием, сите пациенти беа субфебрилни, тахикардични, тахипноични, но само крвниот притисок покажаа статистичка сигнификантност помеѓу групите додека останатите витални параметри немаа значајна разлика.

**Табела 10.** Клинички карактеристики на пациентите регистрирани 24 часа по приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
Телесна температура (°C)	37.52 ± 0.98	37.52 ± 0.94	37.53 ± 1.09	0.984
Пулс (удари во минута)	105.91 ± 22.57	100.41 ± 19.57	113.09 ± 24.34	0.002**
Респирации (број во минута)	28.36 ± 8.07	27.86 ± 7.95	29.00 ± 8.26	0.433
Систолен артериски притисок (mmHg)	119.33 ± 30.22	125.04 ± 30.22	111.55 ± 31.45	0.018*
Дијастолен артериски притисок (mmHg)	68.39 ± 18.35	71.60 ± 17.02	64.20 ± 19.31	0.023*
Среден артериски притисок (mmHg)	85.25 ± 21.76	89.32 ± 21.41	85.28 ± 23.40	0.016*

Клинички параметри кои по 24 часа покажаа статистички сигнификантна асоцираност со исходот беа срцевата фреквенција, систолниот, дијастолниот и средниот артериски притисок, додека телесната температура и бројот на респирации/минута немаа значајни разлики помеѓу починатите и преживеаните.

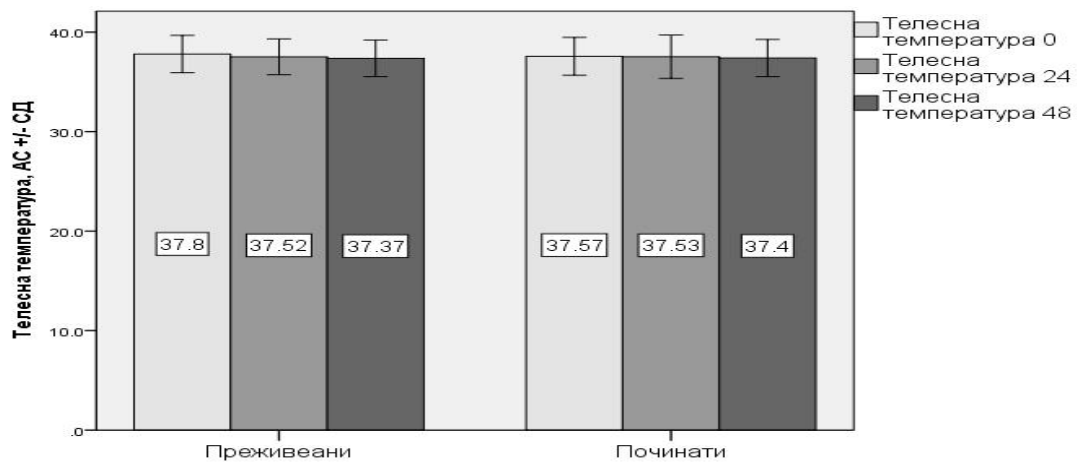
**Табела 11.** Клинички карактеристики на пациентите одредени по 48 часа од приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
Телесна температура (°C)	37.38 ± 0.92	37.36 ± 0.92	37.39 ± 0.93	0.843
Пулс (удари во минута)	105.90 ± 24.76	101.54 ± 23.32	111.60 ± 25.62	0.023*
Респирации (број во минута)	26.51 ± 7.62	26.75 ± 7.93	26.20 ± 7.24	0.688
Систолен артериски притисок (mmHg)	122.99 ± 32.15	129.40 ± 29.30	114.60 ± 34.01	0.010*
Дијастолен артериски притисок (mmHg)	69.22 ± 18.52	75.13 ± 16.32	61.49 ± 18.51	0.001***
Среден артериски притисок (mmHg)	86.33 ± 22.26	92.32 ± 19.81	78.51 ± 23.02	0.001***

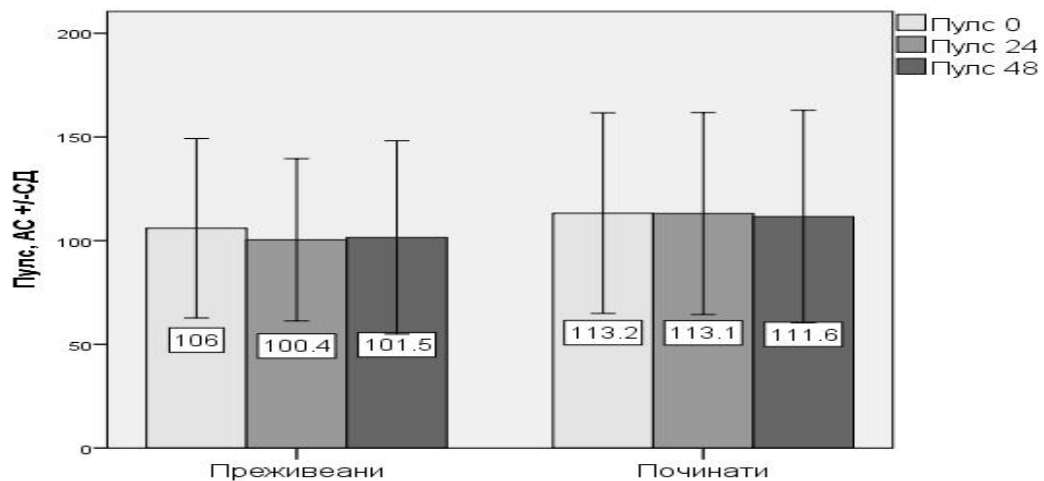
Пулсот и крвниот артериски притисок беа клинички параметри кои и по 48 часа од приемот покажаа значајна асоцираност со исходот на пациентите. Од останатите витални знаци, во сите мерења персистира субфебрилност и зголемен број на респирации, но без сигнификантност по однос на морталитетот.

На Графиконите 8, 9, 10 и 11 се прикажани средните вредности на клиничките параметри регистрирани при трите мерења кај двете групи на пациенти, односно кај починатите и кај преживеаните.

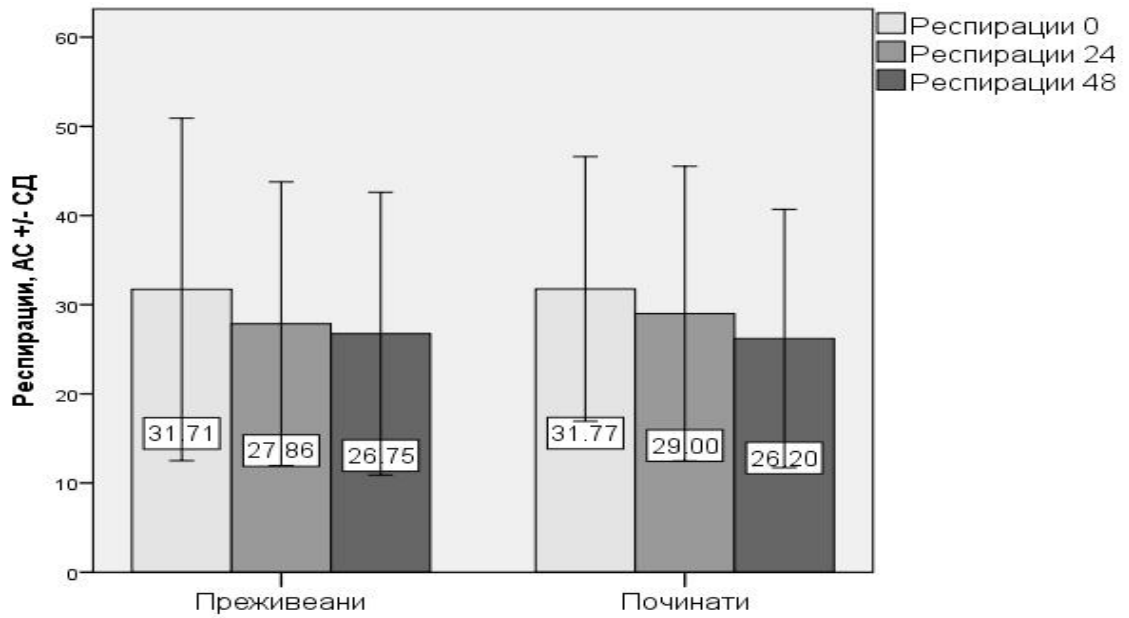
**Графикон 8.** Телесна температура во трите мерења (на прием-0, после 24 часа и после 48 часа) кај пациентите поделени според исходот



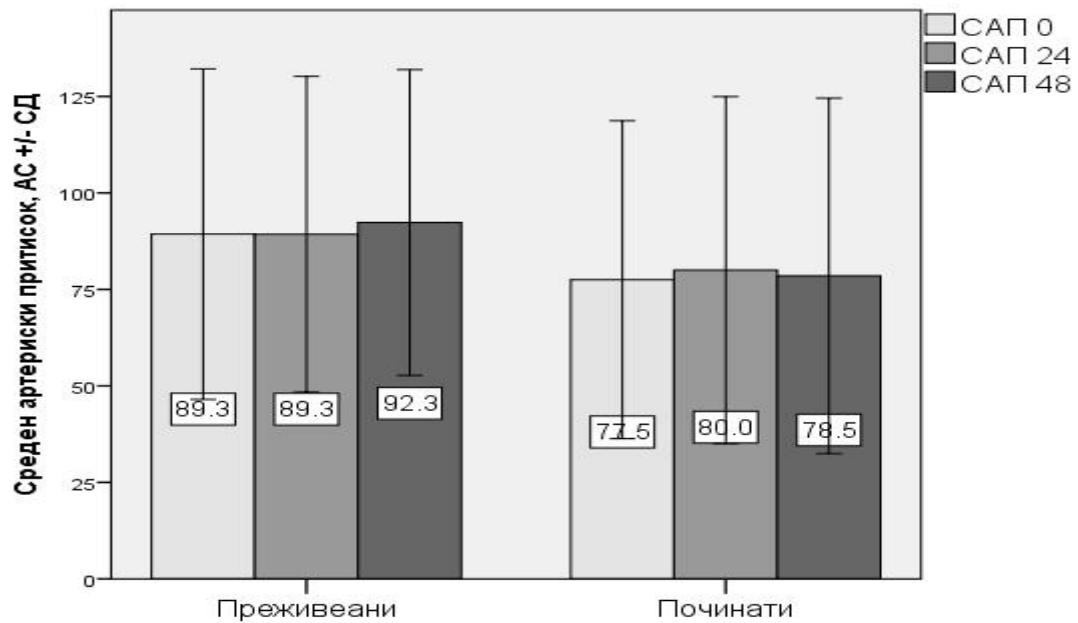
**Графикон 9.** Вредности на пулс во трите мерења (0, по 24 и по 48 часа) кај пациентите поделени според исходот



**Графикон 10.** Број на респирации во трите мерења кај пациентите поделени според исходот



**Графикон 11.** Среден артериски притисок (САП) во трите мерења кај пациентите поделени според исходот



Биохемиските параметри кои беа регистрирани кај пациентите при прием на одделот, а поделени во две групи според исходот, се претставени во Табела 12 и 13; резултатите од мерењата реализирани по 24 од приемот се презентирани во Табела 14 и 15, додека вредностите од третото мерење на биохемиските параметри по 48 часа од прием на пациентите се прикажани во Табела 16 и 17.

**Табела 12.** Биохемиски параметри на пациентите при прием поделени според исходот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
Леукоцити, $\times 10^9$	13.88 ± 11.71	14.00 ± 12.67	13.73 ± 10.45	0.891
Хемоглобин, g/L	124.83 ± 23.68	128.23 ± 23.24	120.39 ± 23.73	0.063
Еритроцити, $\times 10^{12}/L$	4.33 ± 0.87	4.41 ± 0.84	4.22 ± 0.90	0.212
Хематокрит, %	0.37 ± 0.74	0.38 ± 0.75	0.36 ± 0.71	0.067
Тромбоцити, $\times 10^9$	223.50 ± 125.80	244.84 ± 140.06	195.68 ± 98.79	0.021*
Гликемија, mmol/L	9.68 ± 4.95	9.17 ± 4.16	10.35 ± 5.79	0.188
Уреа, mmol/L	11.96 ± 8.61	10.99 ± 8.22	13.23 ± 9.01	0.143
Креатинин, $\mu\text{mol}/L$	117.30 ± 97.82	108.27 ± 74.87	129.07 ± 121.17	0.235
Калиум, mmol/L	4.19 ± 0.78	4.08 ± 0.75	4.35 ± 0.81	0.049*
Натриум, mmol/L	139.43 ± 7.47	139.78 ± 7.67	138.98 ± 7.25	0.551
Калциум, mmol/L	2.11 ± 0.16	2.11 ± 0.14	2.11 ± 0.18	0.937
Вкупен билирубин, $\mu\text{mol}/L$	11.80 ± 17.68	13.62 ± 22.84	9.46 ± 6.20	0.191
Дирек. билирубин, $\mu\text{mol}/L$	5.31 ± 17.52	6.55 ± 22.84	3.72 ± 5.71	0.382
Индир. билирубин, $\mu\text{mol}/L$	6.98 ± 4.67	7.26 ± 4.59	6.61 ± 4.79	0.453
АЛТ, U/L	61.74 ± 72.61	65.93 ± 76.75	56.39 ± 67.27	0.471
АСТ, U/L	73.18 ± 95.14	76.20 ± 103.73	69.31 ± 83.69	0.693
ЛДХ, U/L	1300.69 ± 854.25	1188.42 ± 860.52	1452.59 ± 829.93	0.098
Албуминемија, g/L	29.71 ± 7.03	30.53 ± 7.88	28.71 ± 5.76	0.197
ЦРП, mg/L	222.67 ± 161.48	234.71 ± 166.59	206.69 ± 154.49	0.335
ПЦТ, ng/mL, (n=45)	9.69 ± 21.11	6.64 ± 10.19	13.17 ± 28.94	0.306

При прием, сите пациенти имаа леукоцитоза, покачени вредности на гликемија, серумска уреа, лактат дехидрогеназа (ЛДХ), умерена хепатална лезија (со покачени аланин и аспарат аминотрансфераза), хипоалбуминемија како и покачени вредности на инфламаторите маркери Ц реактивен протеин (ЦРП) и прокалцитонин (ПЦТ), но сигнификантна асоцираност со исходот покажа вредноста на тромбоцитите ( $p=0.02$ ) и серумскиот калиум ( $p=0.049$ )

**Табела 13.** Ацидобазен статус и гасни анализи при прием кај пациентите

Параметар (АС ± СД)	Сите n=125	Преживеани n=69	Починати n=56	P
pH	7.38 ± 0.12	7.41 ± 0.98	7.36 ± 0.13	0.035*
pCO <sub>2</sub> , kPa	44.71 ± 28.52	42.29 ± 24.49	47.69 ± 32.80	0.291
pO <sub>2</sub> , kPa	58.80 ± 16.37	58.97 ± 13.88	58.59 ± 19.14	0.892
HCO <sub>3</sub> , mmol/L	25.58 ± 10.56	25.93 ± 10.11	25.16 ± 11.16	0.691
B.E	0.51 ± 8.60	1.37 ± 8.34	-0.55 ± 8.87	0.210
Laktati, mmol/L	2.72 ± 2.41	2.22 ± 1.30	3.34 ± 3.21	0.010*
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	139.40 ± 97.28	151.65 ± 97.33	123.43 ± 95.74	0.100
Кислородна сатурација (%)	86.59 ± 9.36	88.36 ± 7.37	84.41 ± 11.03	0.018*

Од параметрите на ацидобазниот статус и гасните анализи на прием, сите пациенти сите имаа низок pO<sub>2</sub>, низок PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и ниска кислородна сатурација (со просечна вредност од 86%), но значајна асоцираност со исходот покажа висината на pH, на лактатите и на кислородната сатурација ( $p=0.035$ ,  $p=0.010$  и  $p=0.018$ , консекутивно).



**Табела 14.** Биохемиски карактеристики на пациентите одредени 24 часа по приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживевани n=73	Починати n=56	P
Леукоцити, $\times 10^9$	15.25 ± 18.66	13.95 ± 14.46	16.89 ± 22.96	0.380
Хемоглобин, g/L	118.12 ± 21.59	120.33 ± 22.49	115.44 ± 20.31	0.214
Еритроцити, $\times 10^{12}/L$	4.05 ± 0.75	4.11 ± 0.77	3.99 ± 0.74	0.415
Хематокрит, %	0.35 ± 0.06	0.36 ± 0.06	0.35 ± 0.06	0.619
Тромбоцити, $\times 10^9$	209.47 ± 107.69	225.73 ± 115.88	189.67 ± 94.05	0.060
Гликемија, mmol/L	9.66 ± 4.79	8.94 ± 3.48	10.54 ± 5.93	0.065
Уреа, mmol/L	13.18 ± 8.60	11.74 ± 8.19	14.94 ± 8.83	0.040*
Креатинин, $\mu\text{mol}/L$	122.63 ± 107.53	113.05 ± 97.94	134.13 ± 117.91	0.285
Калиум, mmol/L	4.14 ± 0.88	3.99 ± 0.84	4.32 ± 0.91	0.040*
Натриум, mmol/L	141.48 ± 6.39	141.27 ± 6.10	141.73 ± 6.77	0.699
Калциум, mmol/L	2.07 ± 0.18	2.09 ± 0.14	2.06 ± 0.21	0.408
Вкупен билирубин, $\mu\text{mol}/L$	11.39 ± 20.10	13.21 ± 27.37	9.46 ± 6.20	0.573
Дир. билирубин, $\mu\text{mol}/L$	5.19 ± 18.75	7.58 ± 25.79	2.53 ± 2.55	0.428
Инд. билирубин, $\mu\text{mol}/L$	6.19 ± 3.53	5.63 ± 3.43	6.82 ± 3.64	0.320
АЛТ, U/L	74.79 ± 73.62	83.61 ± 78.92	64.88 ± 68.32	0.467
АСТ, U/L	87.74 ± 93.96	106.67 ± 119.21	66.44 ± 49.01	0.218
ЛДХ, U/L	1479.81 ± 975.14	1437.29 ± 1141.87	1525.62 ± 776.86	0.743
Албуминемија, g/L	26.27 ± 7.57	22.75 ± 5.90	28.29 ± 8.07	0.265
ЦРП, mg/L	210.13 ± 149.49	218.97 ± 159.98	196.96 ± 133.02	0.447
ПЦТ, ng/mL (n=45)	8.17 ± 16.25	4.49 ± 7.80	11.20 ± 20.52	0.186

**Табела 15.** Ацидобазен статус и гасни анализи кај пациентите по 24 часа од приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=125	Преживеани n=69	Починати n=56	P
pH	7.35 ± 0.13	7.38 ± 0.12	7.32 ± 0.14	0.037*
pCO <sub>2</sub> , kPa	51.69 ± 31.85	50.37 ± 33.39	53.12 ± 30.36	0.662
pO <sub>2</sub> , kPa	65.52 ± 19.25	68.71 ± 14.28	62.07 ± 23.12	0.078
HCO <sub>3</sub> , mmol/L	26.88 ± 11.12	26.76 ± 11.31	27.02 ± 11.03	0.908
B.E	1.57 ± 8.84	2.41 ± 8.84	0.67 ± 8.85	0.319
Laktati, mmol/L	2.17 ± 1.76	1.76 ± 0.87	2.60 ± 2.30	0.014*
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	159.13 ± 96.19	188.48 ± 98.84	120.71 ± 78.05	<0.001***
Кислородна сатурација (%)	88.06 ± 9.92	91.07 ± 6.87	84.81 ± 11.62	0.001**

По 24 часа, кај пациентите се бележеше одржување на леукоцитозата, хипергликемијата, хепаталната лезија и висината на инфламаторните маркери, а имаше пораст на серумската уреа и ЛДХ, како и прогресија на хипоалбуминемијата во однос на анализите мерени на прием кај пациентите (Табела 14). Кај вредностите на гасните анализи се нотираше гранична вредност на pH, како и дискретно подобрување на хипоксемијата во однос на иницијалното мерење (Табела 15).

Од биохемиските параметри измерени 24 часа по приемот на пациентите статистичка сигнификантност со исходот покажаа вредностите на серумската уреа и калиумот (Табела 14), додека од гасните анализи како статистички значајни се издвоија вредноста на pH, лактатите, кислородната сатурација како и односот PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Табела 15).

**Табела 16.** Биохемиски параметри кај пациентите мерени по 48 часа од приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите n=129	Преживевани n=73	Починати n=56	P
Леукоцити, $\times 10^9$	13.53 ± 11.98	13.98 ± 14.77	12.93 ± 6.84	0.629
Хемоглобин, g/L	117.31 ± 20.81	120.99 ± 19.49	112.58 ± 21.66	0.028*
Еритроцити, $\times 10^{12}/L$	4.03 ± 0.77	4.14 ± 0.76	3.89 ± 0.76	0.081
Хематокрит, %	0.35 ± 0.06	0.36 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.082
Тромбоцити, $\times 10^9$	221.10 ± 116.90	252.84 ± 118.97	180.21 ± 101.36	0.001**
Гликемија, mmol/L	9.41 ± 4.91	9.08 ± 4.52	9.83 ± 5.38	0.421
Уреа, mmol/L	14.88 ± 11.43	11.76 ± 9.95	18.91 ± 12.05	0.001**
Креатинин, $\mu\text{mol}/L$	138.63 ± 128.69	104.94 ± 103.77	182.04 ± 144.92	0.001**
Калиум, mmol/L	4.21 ± 0.88	3.99 ± 0.86	4.49 ± 0.88	0.003**
Натриум, mmol/L	141.95 ± 6.63	141.35 ± 5.35	142.73 ± 7.97	0.271
Калциум, mmol/L	2.06 ± 0.18	2.09 ± 0.15	2.04 ± 0.22	0.158
Вкупен билирубин, $\mu\text{mol}/L$	10.74 ± 10.47	10.95 ± 13.29	10.47 ± 5.14	0.895
Дир. билирубин, $\mu\text{mol}/L$	4.14 ± 10.28	5.00 ± 13.48	3.00 ± 2.77	0.577
Индир.билирубин, $\mu\text{mol}/L$	6.60 ± 2.98	5.95 ± 2.78	7.47 ± 3.11	0.139
АЛТ, U/L	166.11 ± 519.21	93.36 ± 96.64	272.80 ± 811.59	0.309
АСТ, U/L	217.32 ± 714.49	81.45 ± 80.89	416.60 ± 1109.65	0.164
ЛДХ, U/L	1711.53 ± 2809.89	1205.98 ± 704.92	2365.76 ± 4122.32	0.070
Албуминемија, g/L	25.59 ± 7.16	27.67 ± 6.58	24.15 ± 7.45	0.268
ЦРП, mg/L	143.59 ± 126.04	135.86 ± 134.59	154.06 ± 113.99	0.450
ПЦТ, ng/mL (n=45)	6.42 ± 9.99	2.73 ± 5.26	11.12 ± 12.54	0.006**

**Табела 17.** Ацидобазен статус и гасни анализи кај пациентите по 48 часа од приемот

Параметар (АС ± СД)	Сите пациенти n=125	Преживеани n=69	Починати n=56	P
pH	7.38 ± 0.12	7.43 ± 0.84	7.32 ± 0.13	<0.001***
pCO <sub>2</sub> , kPa	47.92 ± 24.86	43.95 ± 20.16	51.58 ± 28.23	0.134
pO <sub>2</sub> , kPa	64.25 ± 15.60	67.95 ± 15.29	60.84 ± 15.24	0.025*
HCO <sub>3</sub> , mmol/L	28.19 ± 11.83	27.82 ± 8.37	28.54 ± 14.39	0.767
B.E	2.50 ± 9.81	3.29 ± 7.33	1.79 ± 11.68	0.457
Laktati, mmol/L	2.09 ± 1.74	1.69 ± 0.70	2.52 ± 2.33	0.016*
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	168.97 ± 105.93	214.24 ± 115.57	108.61 ± 45.55	<0.001***
Кислородна сатурација (%)	86.98 ± 13.98	91.67 ± 5.19	82.69 ± 17.73	0.001**

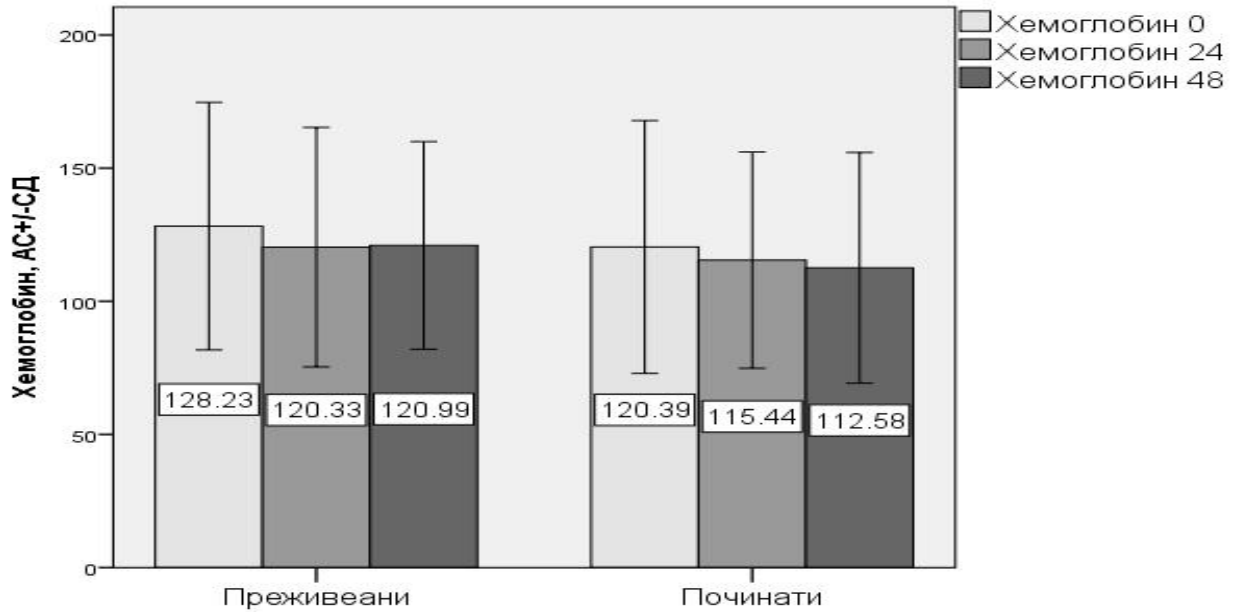
При анализа на биохемиските параметри по 48 часа од приемот на пациентите на одделот, се нотираше одржување на леукоцитозата, пад на хемоглобинот и хематокритот во однос на иницијалните вредности на прием, одржување на покачената гликемија и уреа, прогресија на хипоалбуминемијата, пораст на хепаталната лезија и ЛДХ, одржување на висока вредност на ЦРП, а пад на вредноста на ПЦТ во споредба со претходните 2 мерења (Табела 16). Кај вредностите на гасните анализи по 48 часа се нотираше перзистирање на хипоксемијата во сите три мерења (Табела 17).

Статистички значајни разлики помеѓу групите во ова мерење покажаа висината на хемоглобинот, тромбоцитите, серумската уреа, креатинин, калиум како и вредноста на прокалцитонинот (Табела 16). Од ацидобазниот статус и гасните анализи, мерени по 48 часа од приемот, статистичка сигнификантност беше регистрирана во вредностите на pH, pO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, лактатите и кислородната сатурација (Табела 17).

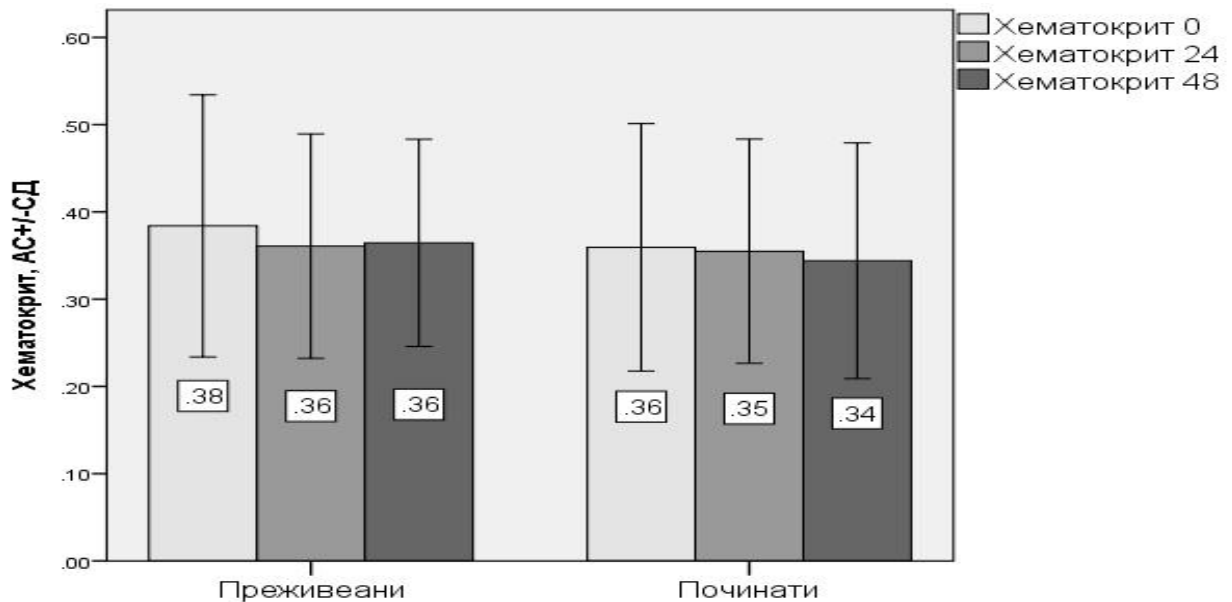
На следните Графики (12 - 26) се прикажува споредба на средните вредности на биохемиските параметри кои покажаа статистичка значајност помеѓу

починатите и преживеаните пациенти во трите мерења, односно на прием, после 24 и после 48 часа од приемот на одделот.

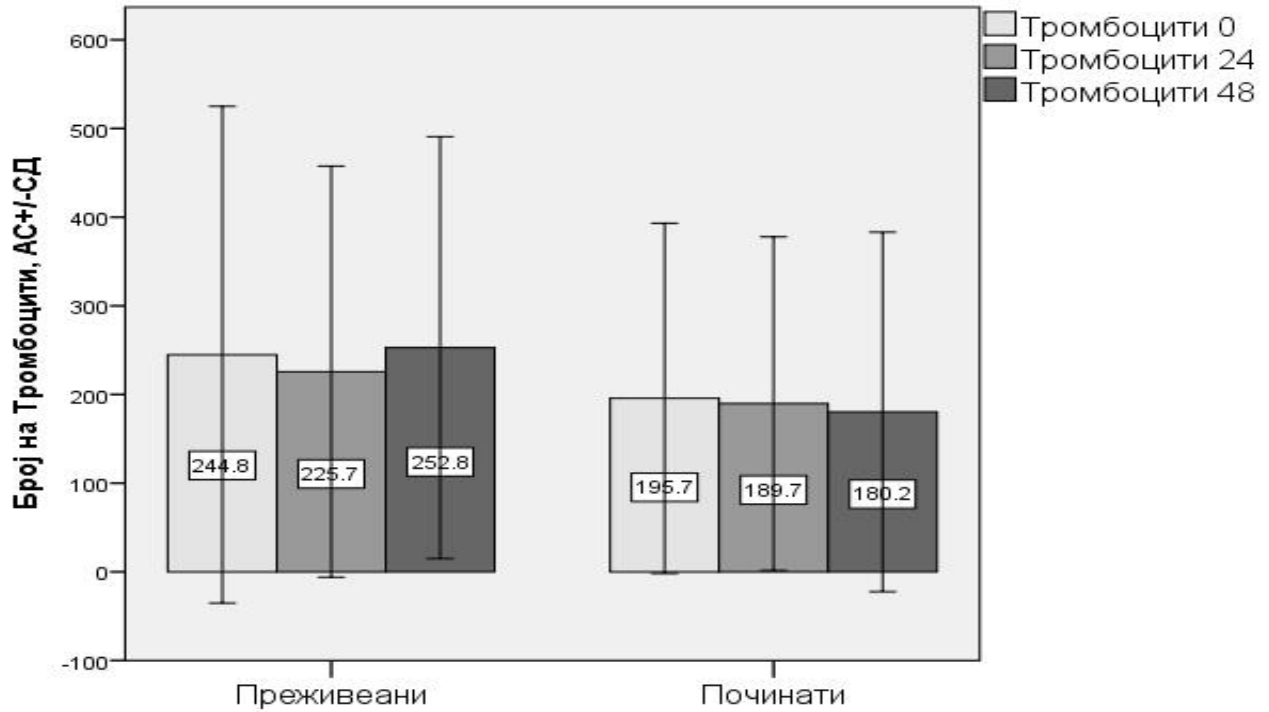
**Графикон 12.** Ниво на хемоглобин во трите мерења кај пациентите поделени по исход



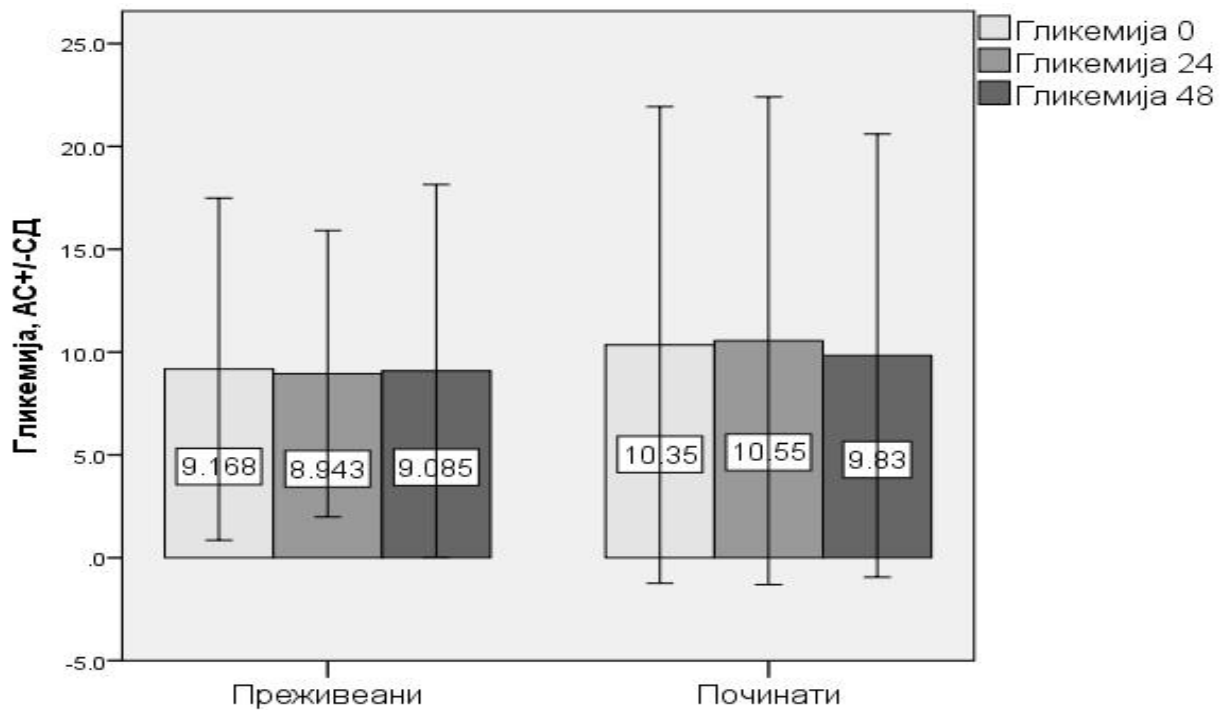
**Графикон 13.** Хематокрит во трите мерења кај пациентите поделени по исход



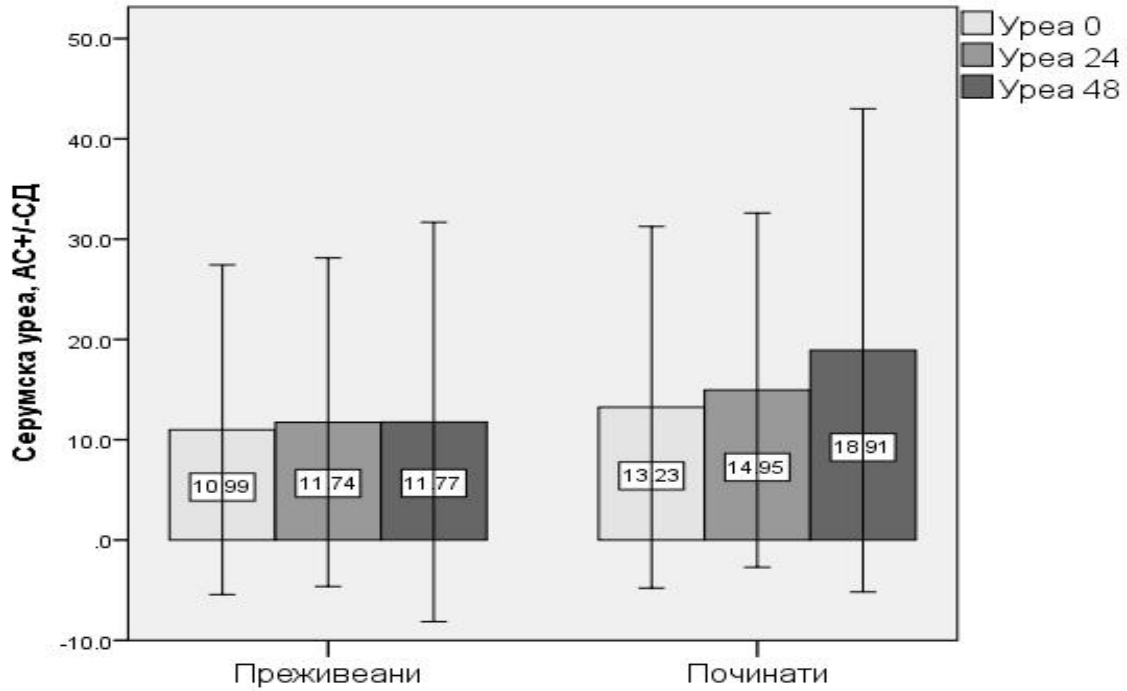
Графикон 14. Број на тромбоцити во трите мерења кај пациентите поделени по исход



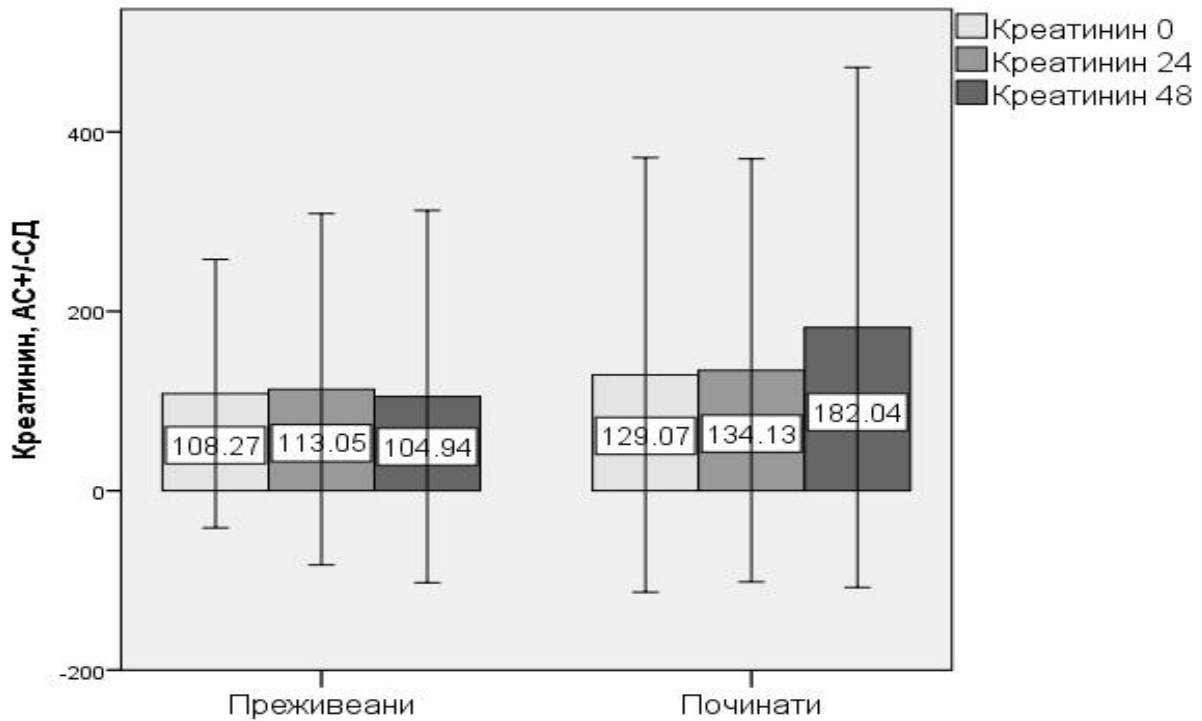
Графикон 15. Вредности на гликемија во три мерења кај пациентите поделени по исход



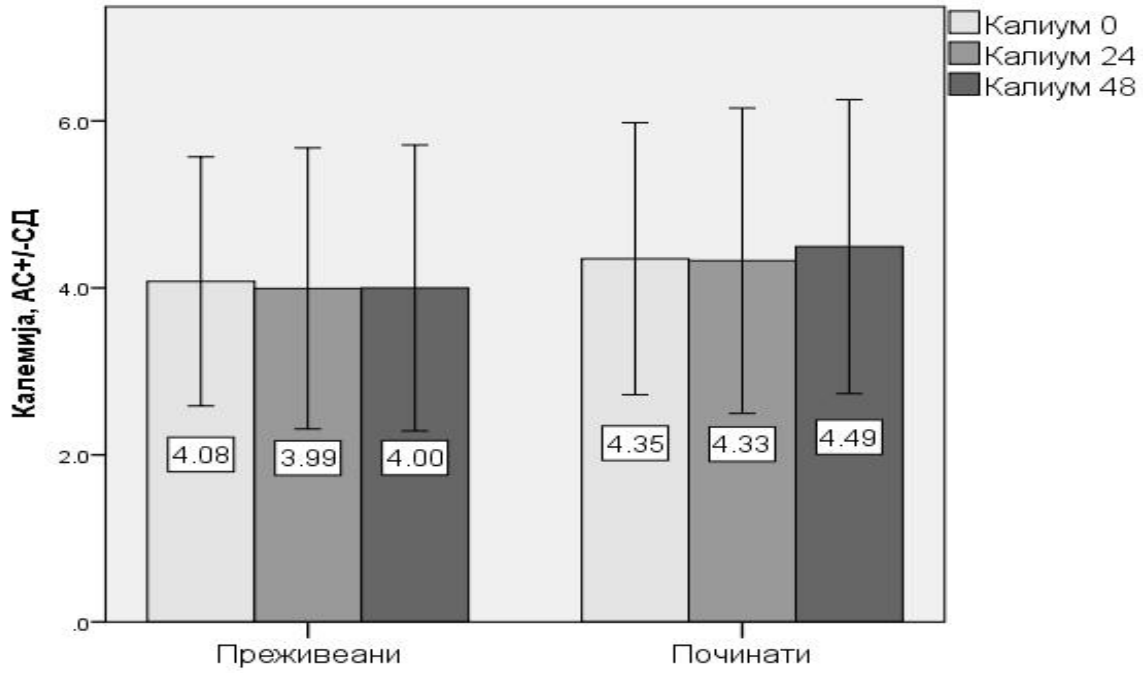
Графикон 16. Вредности на уреа во трите мерења кај пациентите поделени по исход



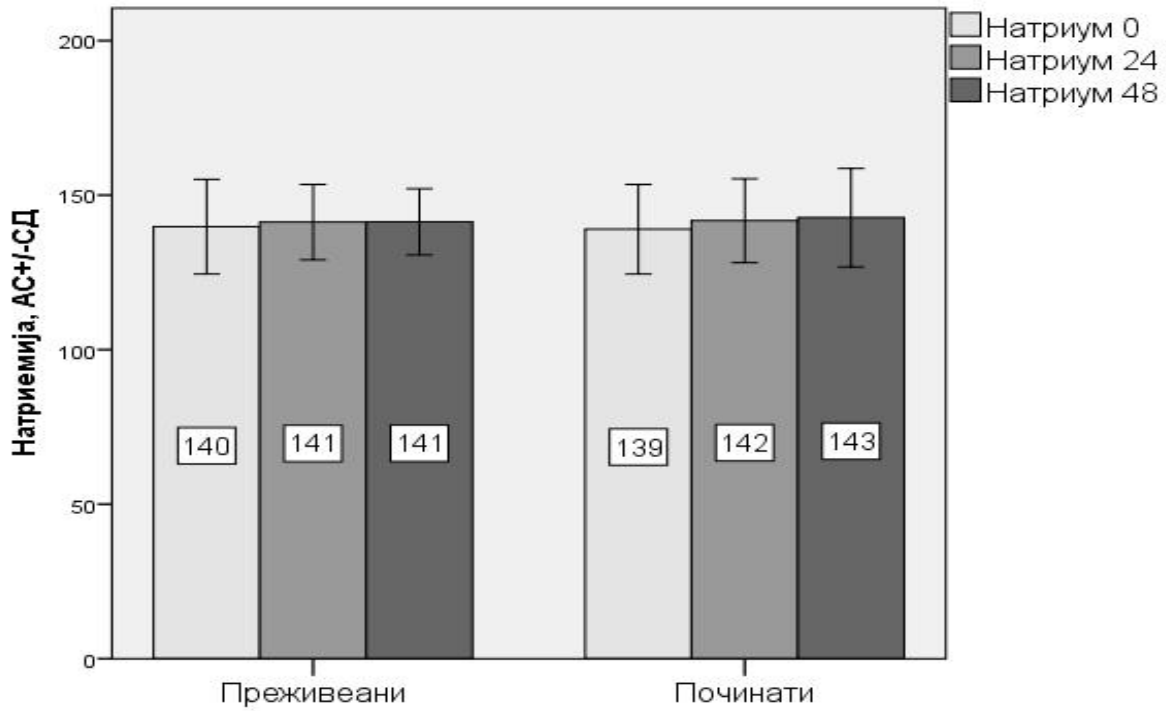
Графикон 17. Вредности на креатинин во три мерења кај пациентите поделени по исход



Графикон 18. Вредности на калемија во три мерења кај пациентите поделени по исход

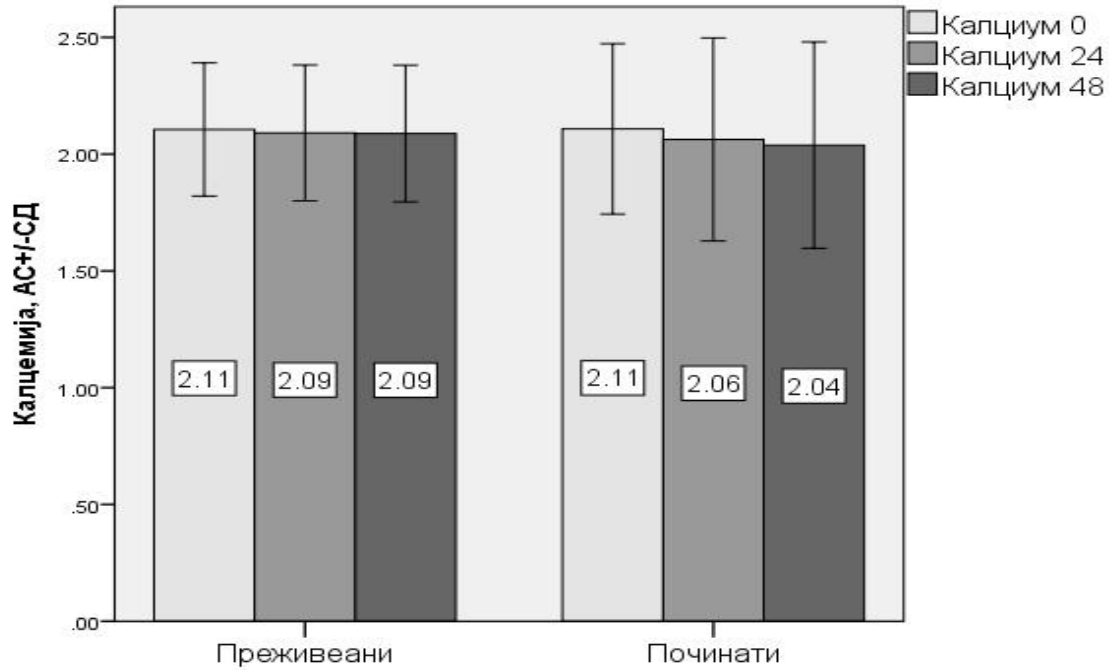


Графикон 19. Вредности на натриемеија во три мерења кај пациентите поделени по исход

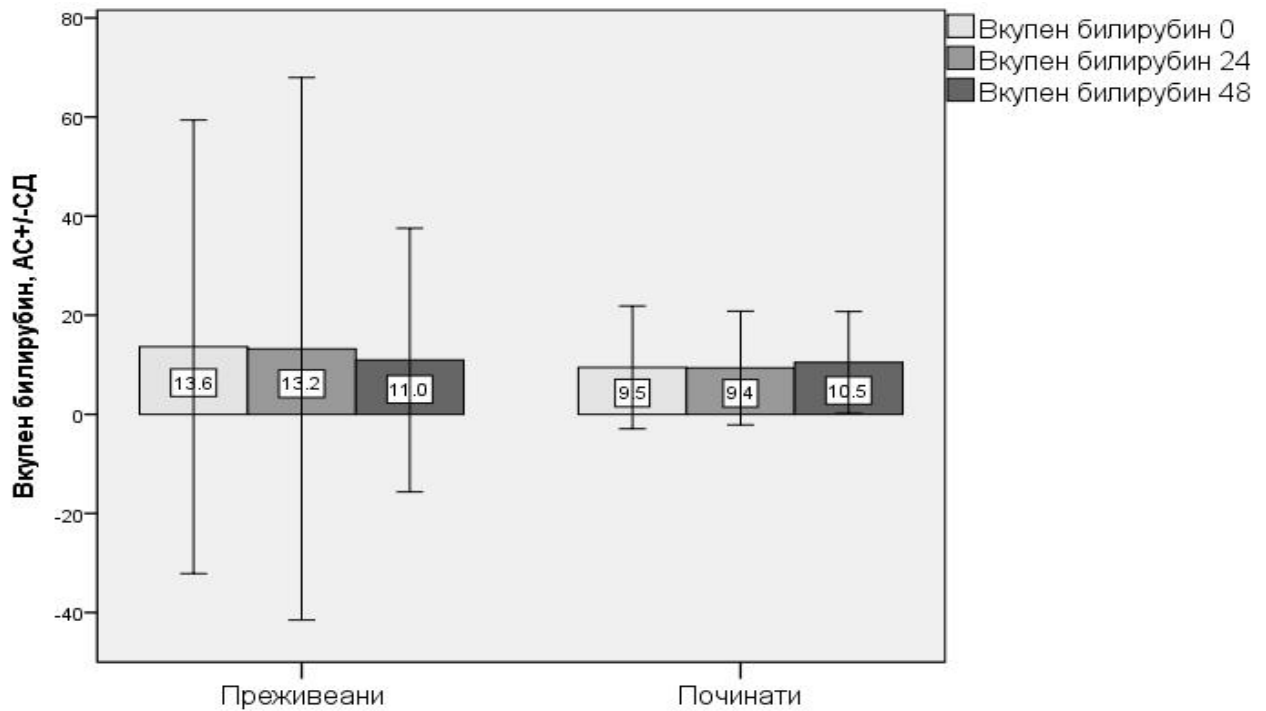




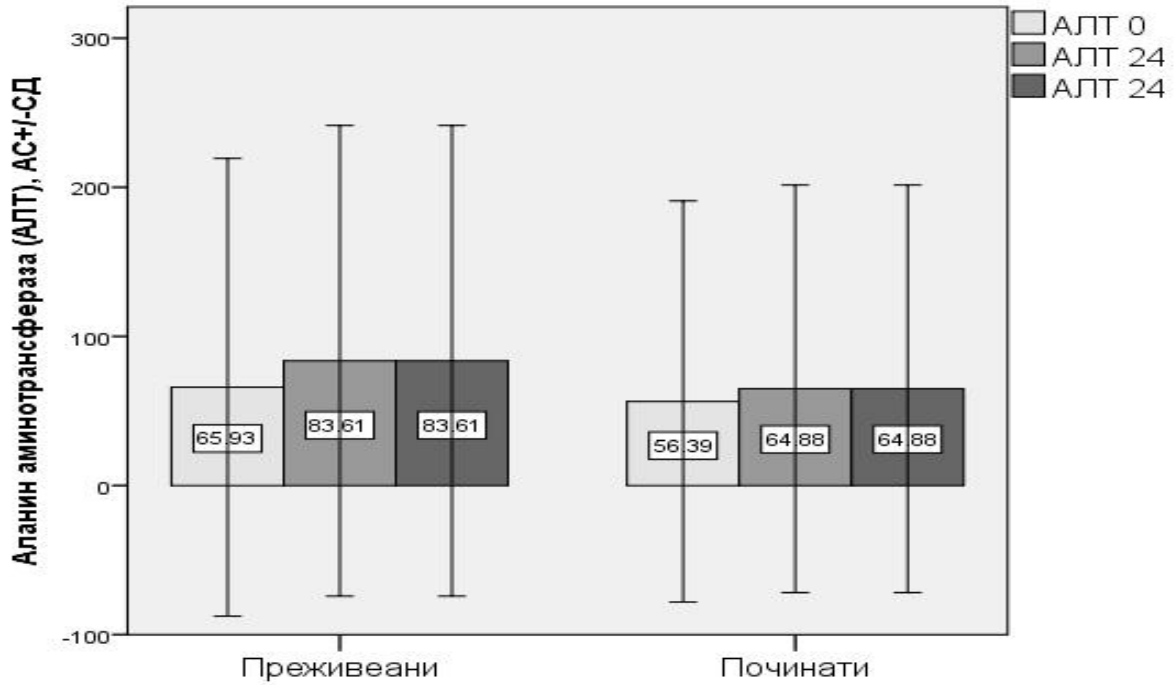
Графикон 20. Вредности на калцемија во три мерења кај пациентите поделени по исход



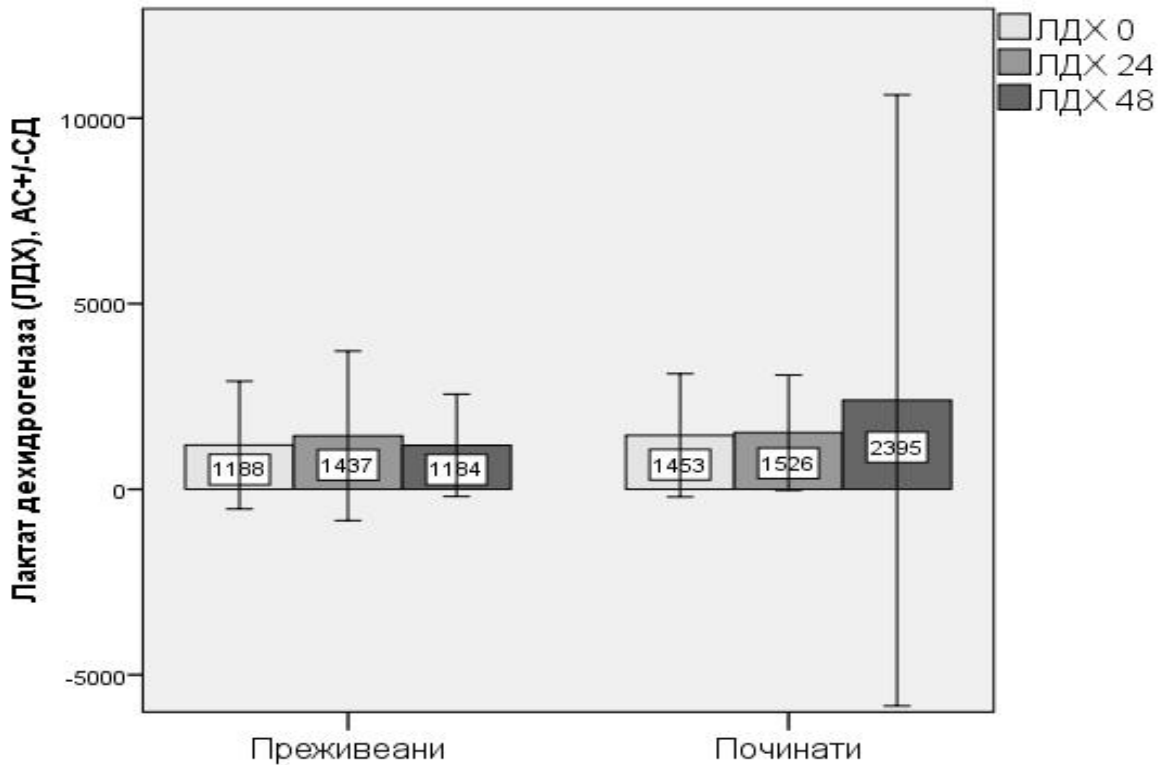
Графикон 21. Вкупен билирубин во трите мерења кај пациентите поделени по исход



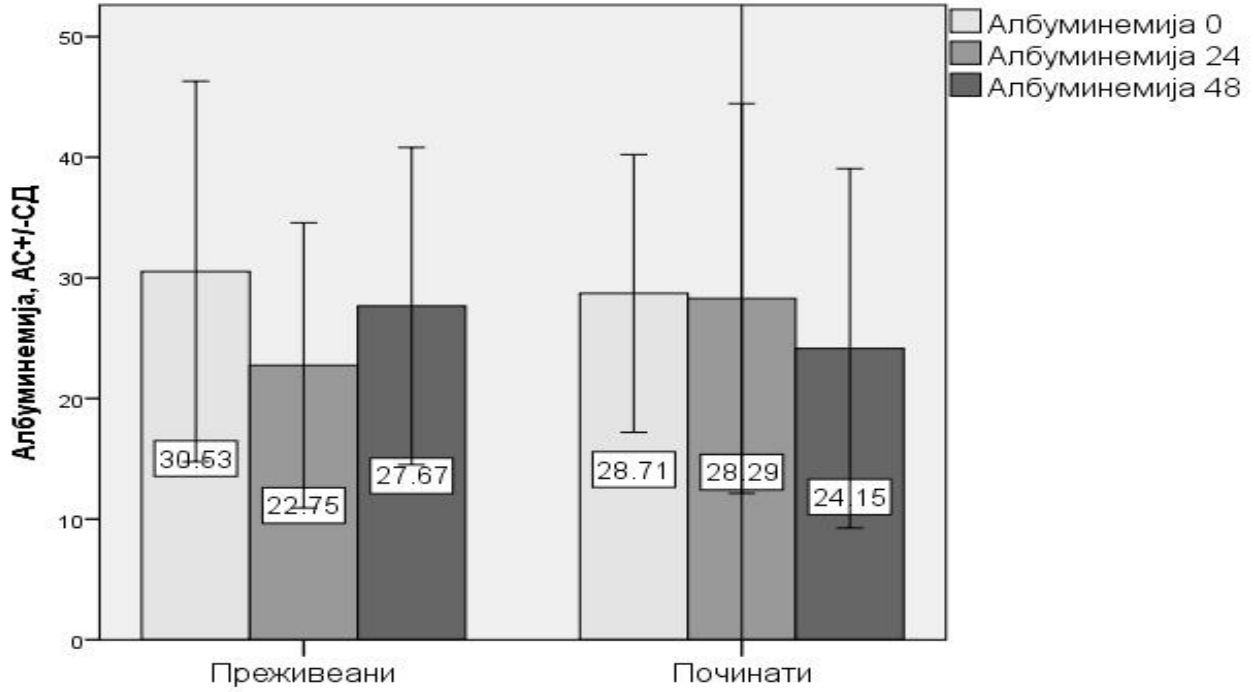
Графикон 22. Вредности на АЛТ во трите мерења кај пациентите поделени по исход



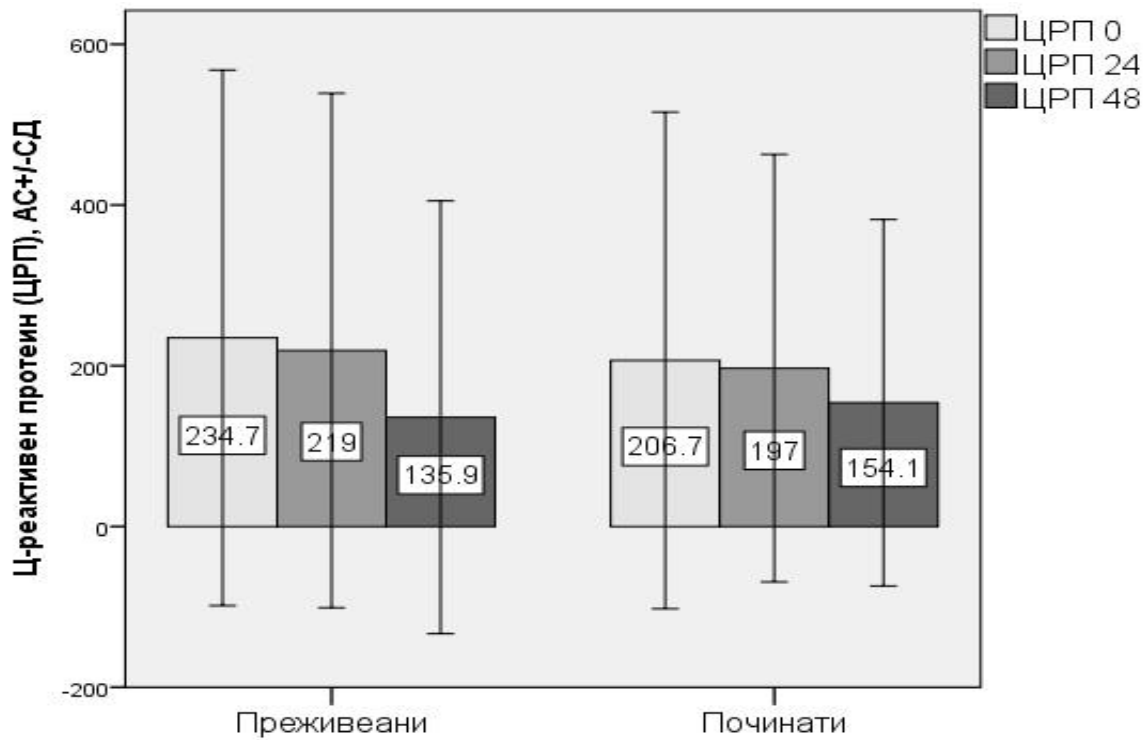
Графикон 23. Вредности на ЛДХ во трите мерења кај пациентите поделени по исход



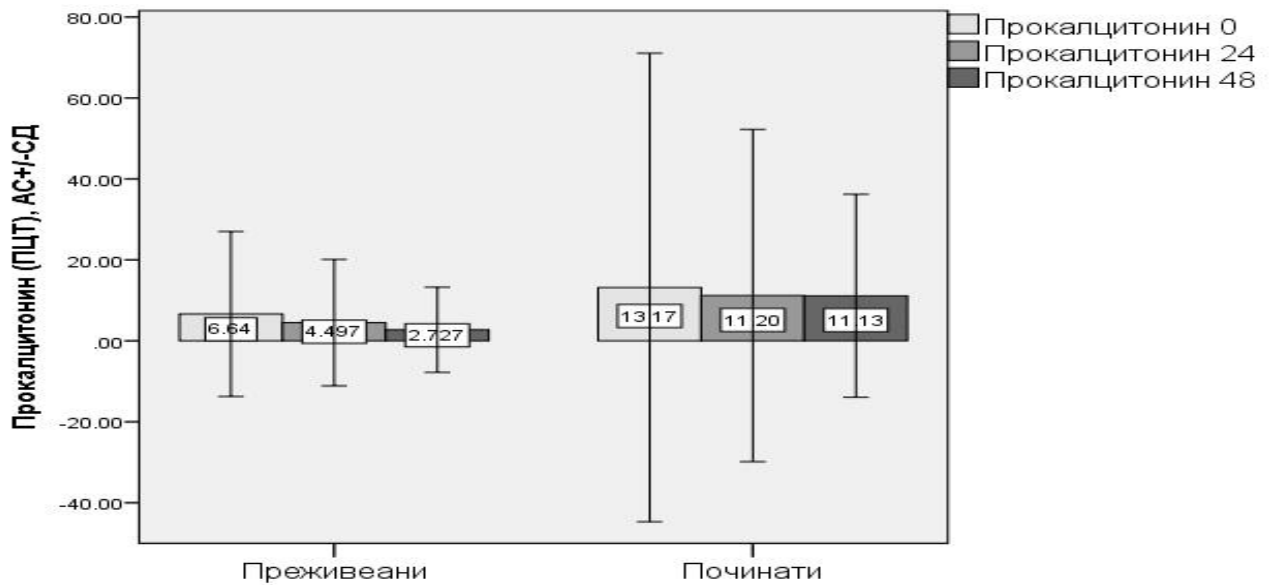
Графикон 24. Албуминемија во трите мерења кај пациентите поделени по исход



Графикон 25. Вредности на ЦРП во трите мерења кај пациентите поделени по исход

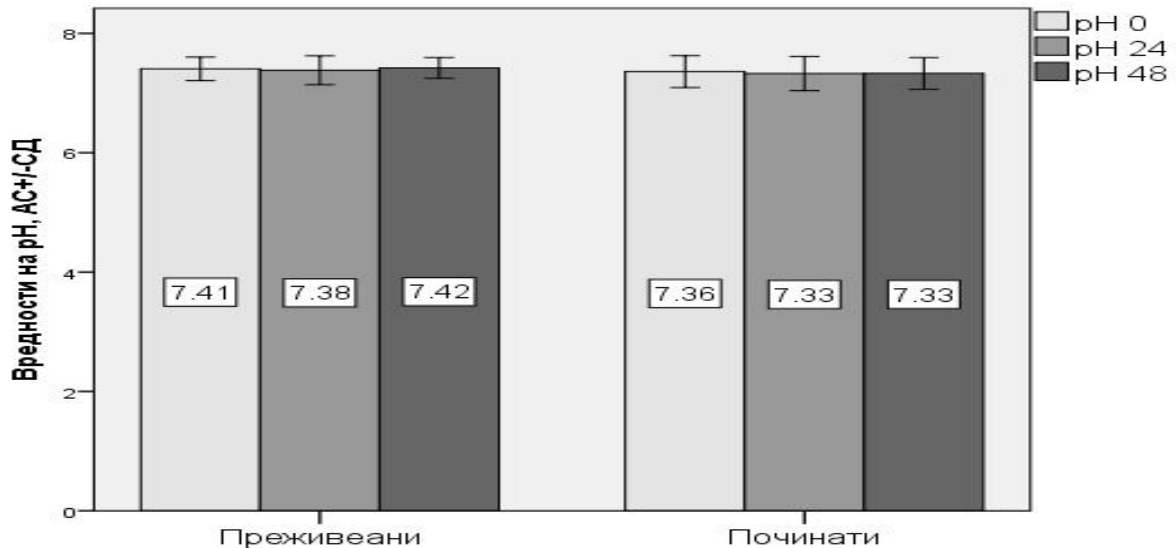


**Графикон 26.** Вредности на ПЦТ во трите мерења кај пациентите поделени по исход

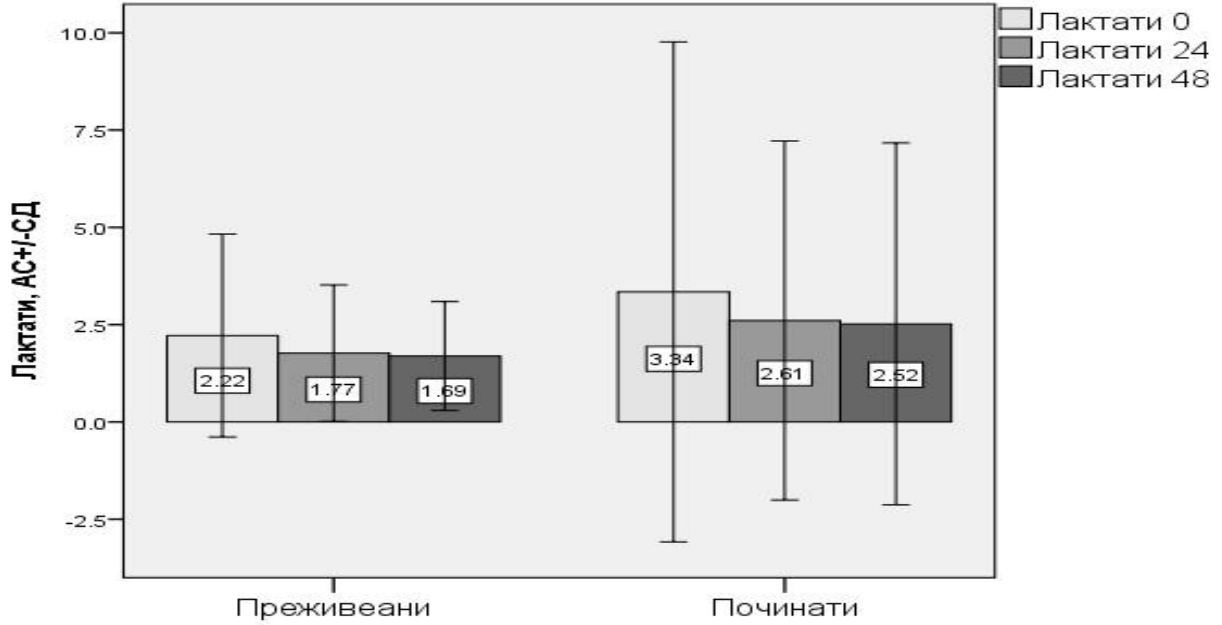


На Графиконите 27,28 и 29 се прикажува споредба на средните вредности на статистички значајните параметри од гасните анализи, одредени во трите мерења (на прием, по 24 и по 48 часа) кај пациентите поделени во двете групи според исходот, на преживеани и починати.

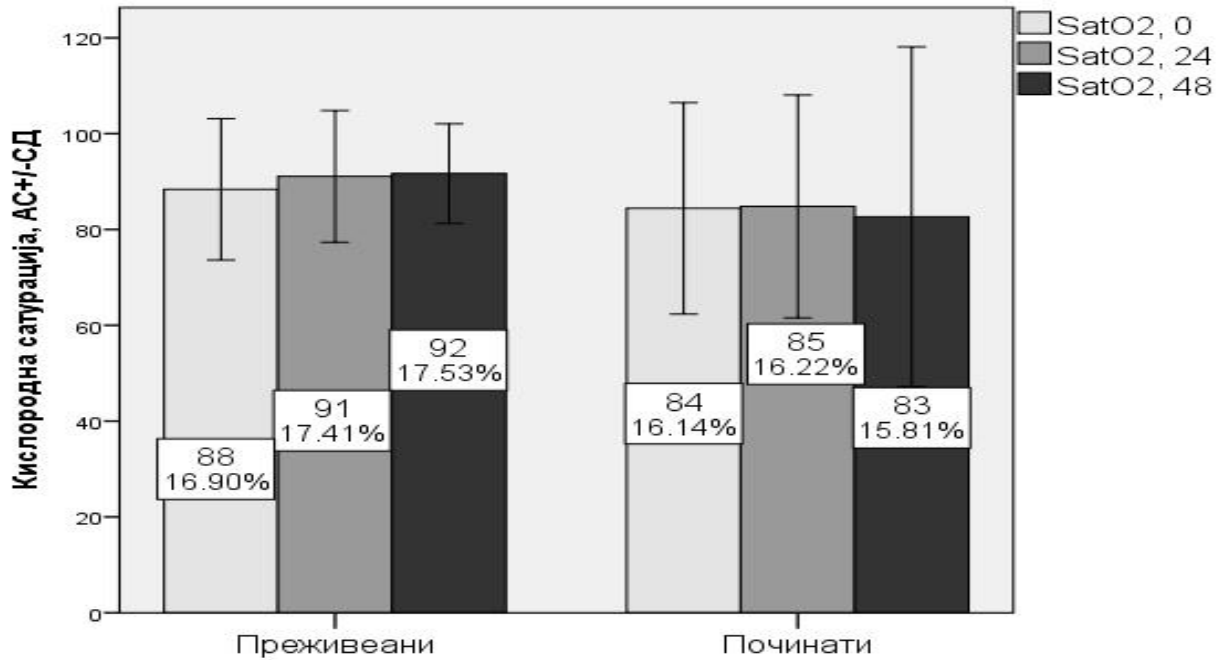
**Графикон 27.** Висина на рН во трите мерења кај пациентите поделени по исход



**Графикон 28.** Вредности на лактати во трите мерења кај пациентите поделени по исход



**Графикон 29.** Приказ на кислородната сатурација во трите мерења кај пациентите поделени според исходот



## Резултати од логистичка регресивна анализа

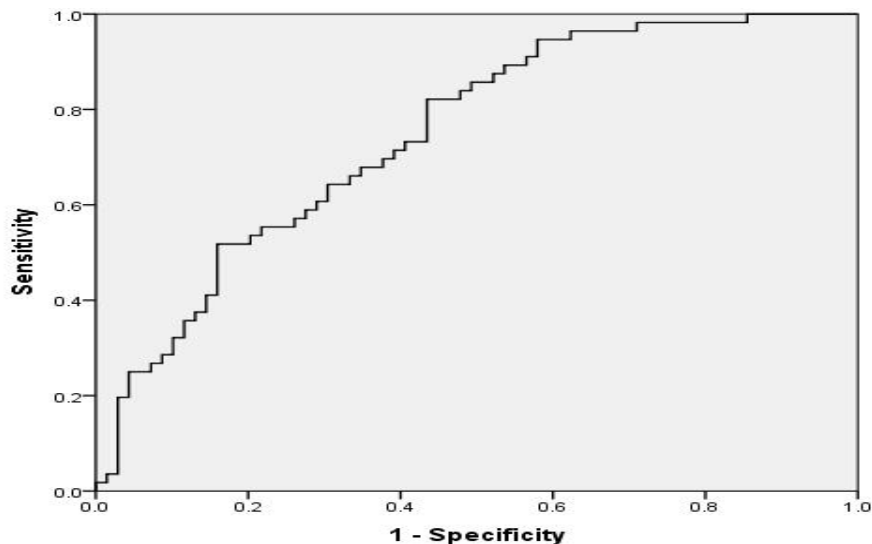
Варијаблите од клиничките и од биохемиските параметри кои покажаа значајна разлика во униваријантната анализа ( $p < 0.05$ ) беа вклучени во логистичка регресивна анализа со исходот како зависна варијабла со цел за дефинирање на предикторите на морталитетот.

На Табела 18 е прикажана мултиваријантната анализа од параметрите мерени на прием кај пациентите, која ги издвои хипотензијата, Чарлсоновиот индекс на коморбидност и кислородната сатурација како независни показатели кои го предвидуваат исходот кај болните со тешка вонболнички стекната пневмонија. Дискриминативната способност на предикторите на исходот мерени со ROC кривата покажа зона под кривата од 0.746 (Графикон 30).

**Табела 18.** Мултиваријантна анализа на параметрите при прием на пациентите

Независни предиктори на исходот	OR (95% CI)	P
Хипотензија	0.97 (0.95-0.99)	0.013*
Charlson Comorbidity Index	1.21 (1.04-1.41)	0.014*
SatO <sub>2</sub>	0.94 (0.89-1.00)	0.049*

**Графикон 30.** ROC крива на независните предиктори на исход при прием на одделот



**Зона под кривата**

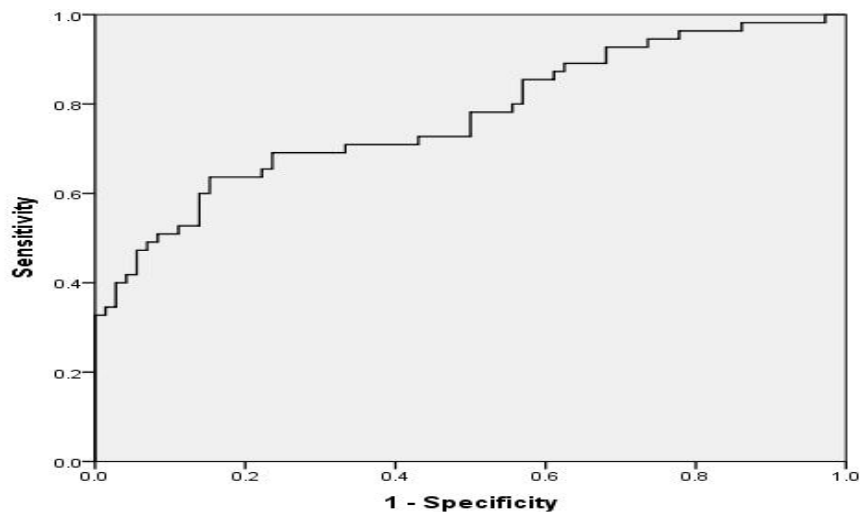
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.746	.043	.000	.662	.831

Табела 19 ги прикажува резултатите од мултиваријантната анализа на параметрите мерени по 24 часа од приемот, при што како независни предиктори на исходот кај болните со тешка вонболнички стекната пневмонија се издвоија тахикардија, хипотензија и хипоксемија прикажана со односот  $PaO_2/FiO_2$ . Дискриминативната способност на предикторите на исходот мерени со ROC кривата покажа зона под кривата од 0.771 (Графикон 31).

**Табела 19.** Мултиваријантна логистичка регресивна анализа кај пациентите со пневмонија со морталитетот како зависна варијабла 24 часа по приемот

Независни предиктори на исходот	OR (95% CI)	P
Тахикардија	1.02 (1.00-1.04)	0.040*
Хипотензија	0.97 (0.95-0.99)	0.022*
$PaO_2/FiO_2$	0.99 (0.98-0.99)	0.020*

**Графикон 31.** ROC крива на независните предиктори на исход по 24 часа од прием



**Зона под кривата**

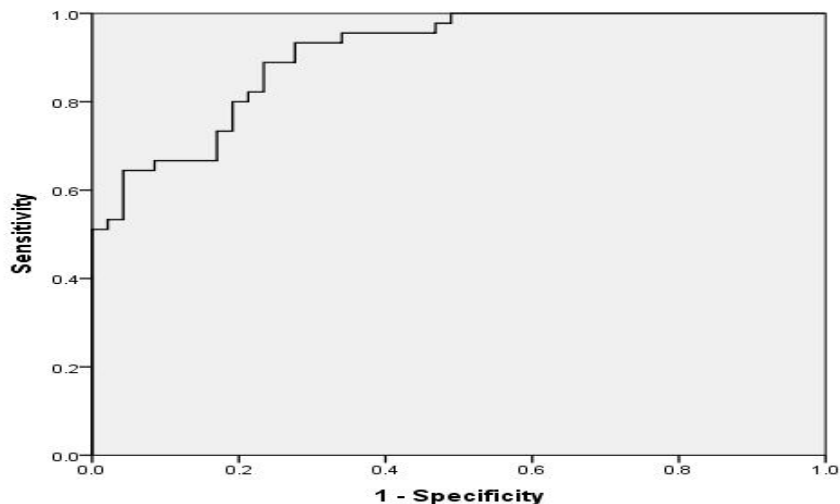
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.771	.043	.000	.686	.856

Во Табела 20 е претставена мултиваријантната анализа од параметрите мерени по 48 часа од приемот на пациентите, која ги издвои хипотензијата, уреата и хипоксемијата како независни предиктори на исходот кај болните со тешка вонболнички стекната пневмонија. Дискриминативната способност на овој модел одредена со ROC анализа покажа висока предиктивност со зона под кривата од 0.907 (Графикон 32).

**Табела 20.** Мултиваријантна логистичка регресивна анализа кај пациентите со пневмонија со морталитетот како зависна варијабла 48 часа по приемот

Независни предиктори на исходот	OR (95% CI)	P
Хипотензија	0.95 (0.92-0.98)	0.004**
Уреа	1.06 (1.00-1.12)	0.024*
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0.98 (0.97-0.99)	0.002**

**Графикон 32.** ROC крива на независните предиктори на исход по 48 часа од прием



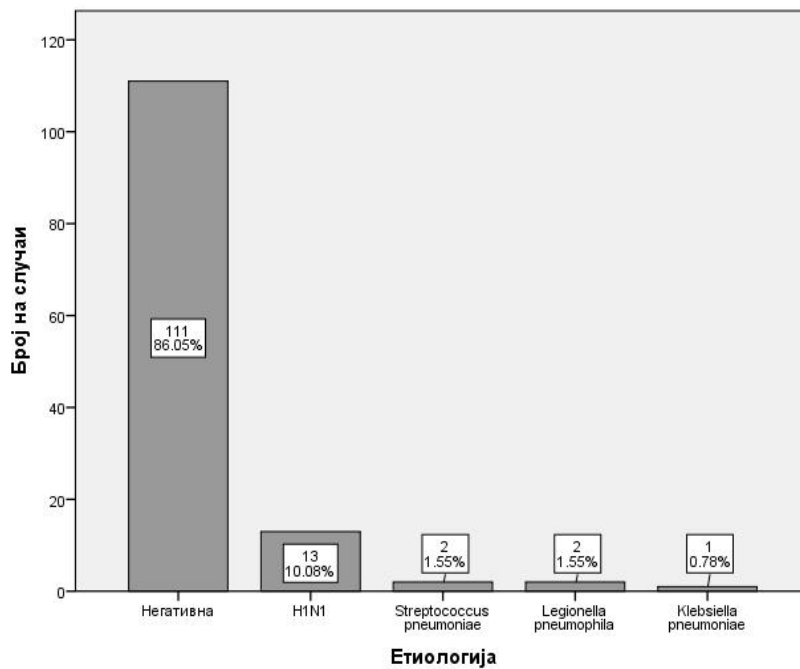


**Зона под кривата**

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.907	.029	.000	.851	.964

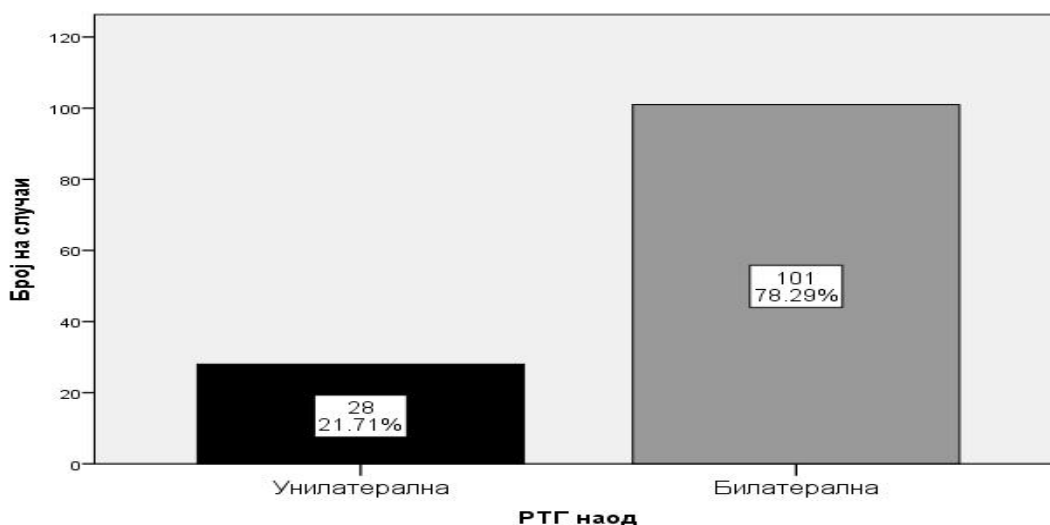
Микробиолошката анализа опфати бактериолошки преглед на спутум и молекуларна дијагностика со полимеразно-верижна реакција на назофарингеален брис. Анализата покажа низок процент на позитивни резултати, односно кај 111 (86.05%) пациенти не беше изолиран причинител од респираторниот тракт, 13 (10.08%) беа со потврдена *Influenza A (H1N1)*, по 2 (1.55%) случаи беа со *Streptococcus pneumoniae* односно *Legionella pneumophila tip 1* и кај еден пациент беше изолирана *Klebsiella pneumoniae* (Графикон 33). Хемокултури беа земени кај сите пациенти вклучени во студијата, но кај 93.8% не се доби изолат.

**Графикон 33.** Микробиолошки изолати од респираторен тракт



Рентгенграфската евалуација утврди дека во студијата доминираат пациенти со билатерални инфилтрати на рентгенграфија на бели дробови, односно кај 101 (78.29%) беше верификувана билатерална пневмонија (Графикон 34). Во однос на исходот, 51 (39.53%) пациенти со билатерална пневмонија и само 5 (3.88%) пациенти со унилатерална пневмонија починаа, односно дистрибуцијата на инфилтратот покажа статистички значајна разлика помеѓу групите ( $p=0.002$ ) (Табела 21, Графикон 35).

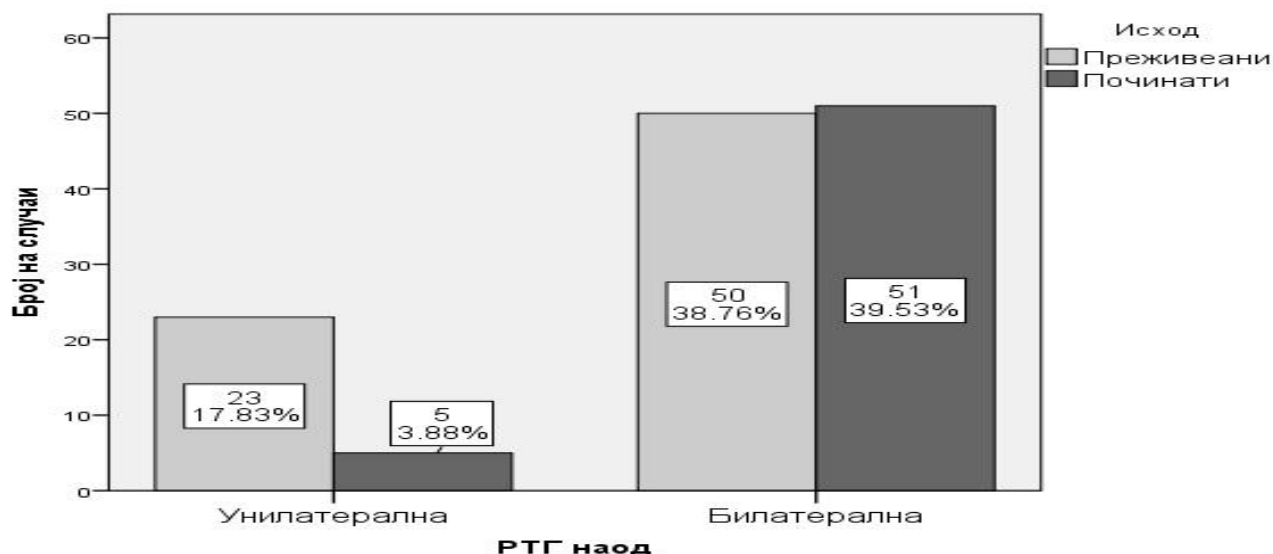
**Графикон 34.** Рентгенграфска дистрибуција на воспалителниот инфилтрат



**Табела 21.** Дистрибуција на белодробниот инфилтрат кај пациентите поделени по исход

Дистрибуција/пациенти	Сите n=129	Преживевани n=73	Починати n=56	P
Унилатерална, n (%)	28 (21.71)	23 (17.83)	5 (3.88)	0.002**
Билатерална, n (%)	101 (78.29)	50 (38.76%)	51 (39.53)	

**Графикон 35.** Тип на пневмонија кај пациентите поделени според исходот



Во тек на истражувањето се нотираше и клиничкиот тек на анализираниите пациенти, преку настанатите компликации како и времето на настанување на дефервесценција односно клиничко подобрување, како и времето на третман на одделот, односно вкупниот хоспитален престој (Табела 22).

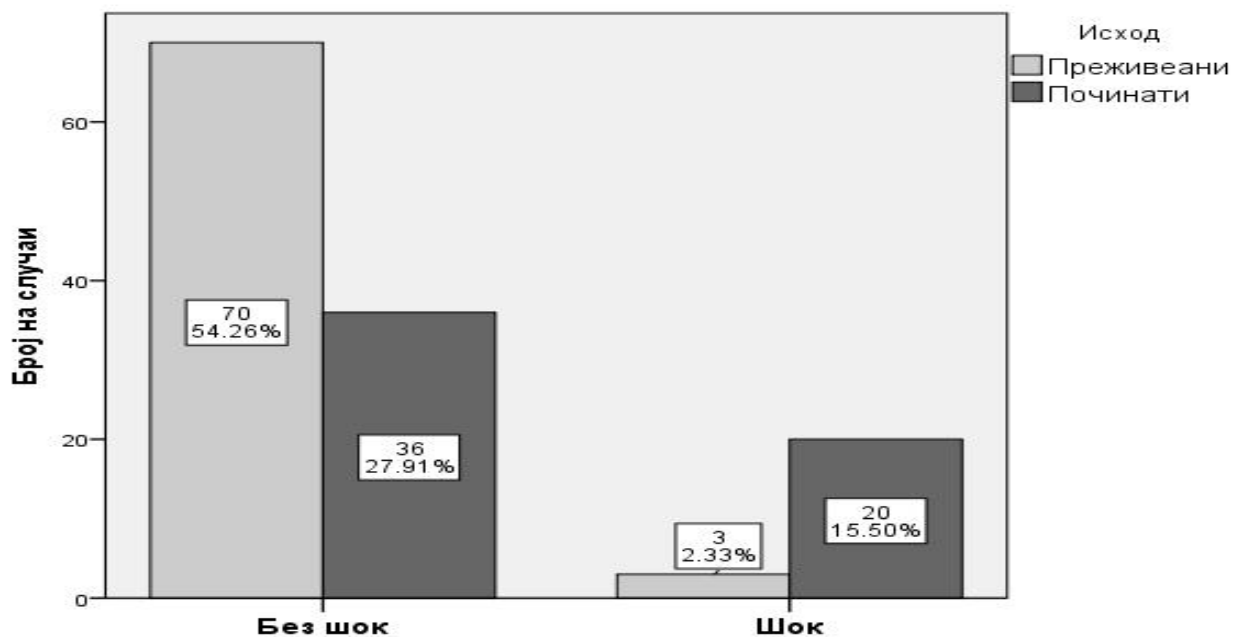
**Табела 22.** Компликации, тек и хоспитален престој кај пациентите со пневмонија

Варијабла	Сите n=129	Преживеани n=73	Починати n=56	P
АРДС, n (%)				
Со	35 (27.1)	10 (13.7)	25 (44.6)	<0.001***
Без	94 (72.9)	63 (86.3)	31 (55.4)	
Механичка вентилација, n (%)				
Со	72 (55.8)	23 (31.5)	49 (87.5)	<0.001***
Без	57 (44.2)	50 (68.5)	7 (12.5)	
ДИК, n (%)				
Со	34 (26.4)	15 (20.5)	19 (33.9)	0.108
Без	95 (73.6)	58 (79.5)	37 (66.1)	

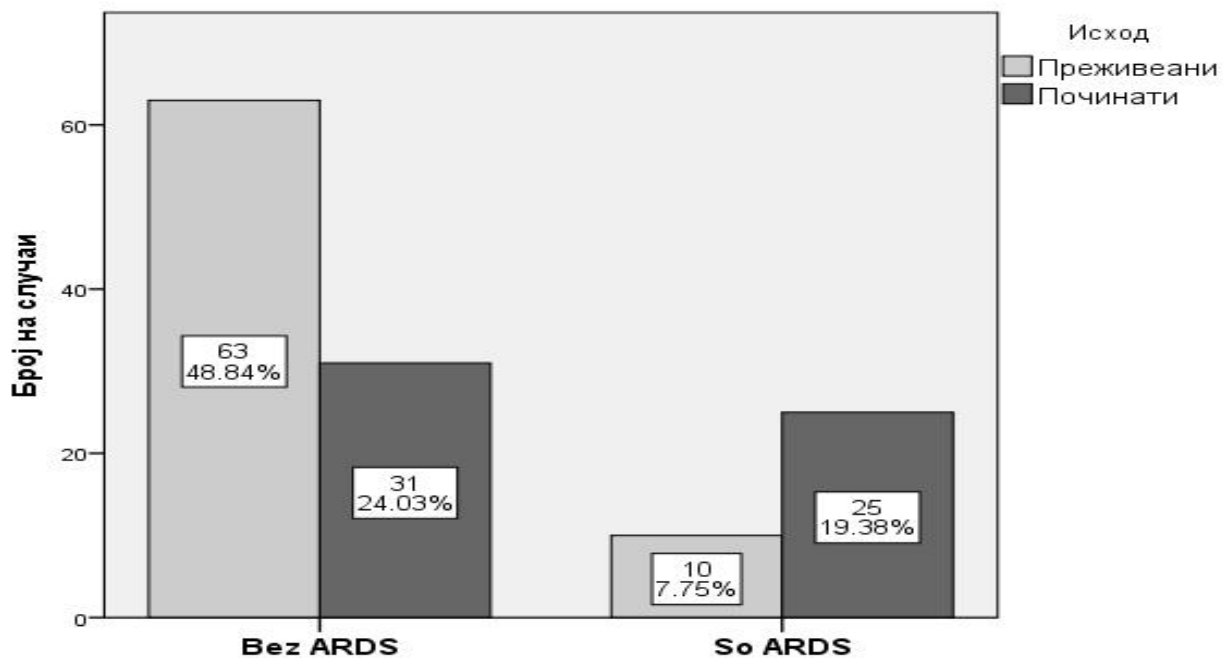
Сепса, n (%)				
Со	89 (69.0)	57 (78.1)	33 (58.9)	<0.001***
Без	16 (12.4)	14 (19.2)	2 (3.6)	
Септичен шок, n (%)				
Со	24 (18.6)	3 (4.1)	21 (37.5)	<0.001***
Без	105 (81.4)	70 (95.9)	35 (62.5)	
АБИ, n (%)				
Со	33 (25.6)	14 (19.2)	19 (33.9)	0.068
Без	96 (74.4)	59 (80.8)	37 (66.1)	
Дефервесценција (денови), АС±СД	3.47 ± 4.19	3.55 ± 3.23	3.35 ± 5.33	0.805
Престој на интензивна нега (денови), АС±СД	12.9 ± 10.7	14.36 ± 11.87	11.05 ± 8.78	0.083
Вкупен хоспитален престој (денови) АС±СД	16.74 ± 11.62	19.24 ± 10.91	13.76 ± 11.82	0.007**

Најчеста компликација беше сепса, која се разви кај 89 (69%) пациенти, од кои 33 (58.9%) починаа, додека прогресија во септичен шок настапи кај 24 (18.6%), од кои 21 (37.5%) завршија со летален исход. Сепса и септичен шок беа сигнификантно асоцирани со морталитетот на болните ( $p < 0.0001$ ) (Табела 22, Графикон 36). Акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) беше нотирен кај 35 (27.1%) пациенти, од кои 25 (44.6%) починаа, а на механичка вентилација беа поставени 72 (55.8%). Присуството на АРДС и третманот со механичка вентилација, покажаа значајна асоцираност со исходот ( $p < 0.001$ ) (Табела 22, Графикон 37). Дисеминирана интраваскуларна коагулопарија (ДИК) беше регистрирана кај 34 (26.4%) пациенти, додека акутна бубрежна инсуфициенција (АБИ) развија 33 (25.6%) пациенти, но овие наоди немаа значајна асоцираност со исходот (Табела 22). Дефервесценција настапи во просек по 3.47 (СД 4.19) денови, средно времетраење на лекувањето на одделот за интензивна нега беше 12.9 (СД 10.7) денови, додека вкупниот хоспитален престој изнесуваше 16.7 (СД 11.6) денови, кој беше значајно пократок кај починатите пациенти (Табела 22).

Графикон 36. Септичен шок кај пациенти со пневмонија поделени според исходот



Графикон 37. АРДС кај пациентите со пневмонија поделени според исходот



## Резултати од анализата на индексите на тежина на болест

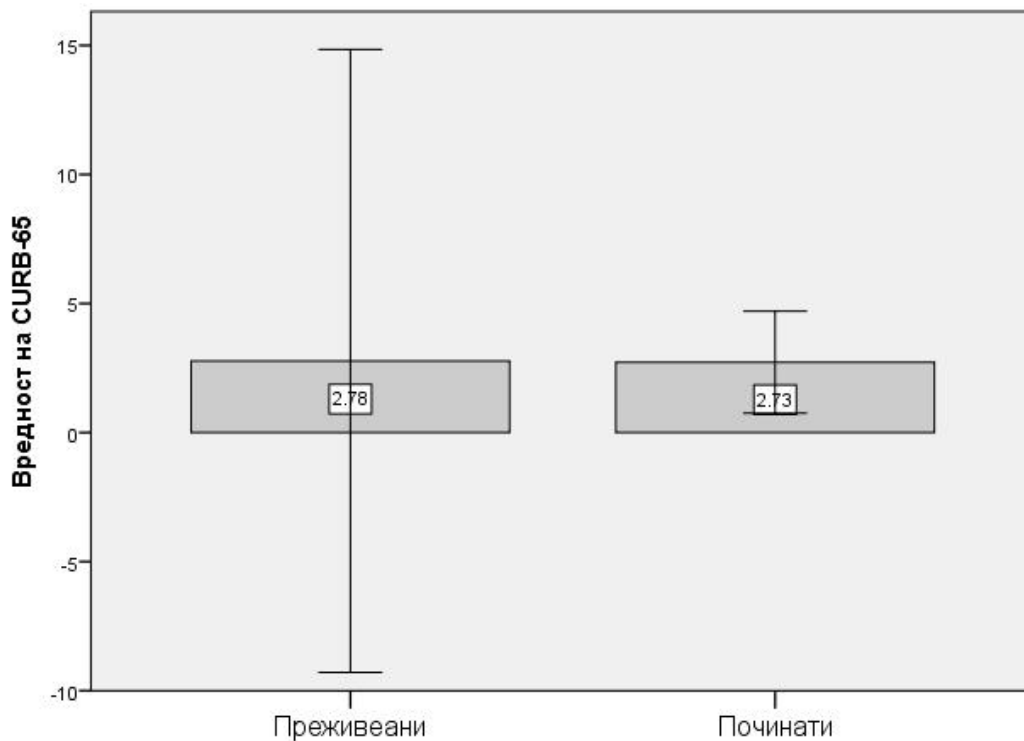
За проценка на тежината на пневмонијата и предикција на исходот, кај сите пациенти на прием беа одредувани предиктивни скорови на пневмонија како што се CURB-65 и SCAP скор. Исто така беа пресметувани и индексите на тежина на болест, кои најчесто се применуваат кај секој пациент хоспитализиран на оддел за интензивна нега и тоа SAPS II, SOFA, APACHE II и MPM со цел иницијална проценка на тежината на состојбата и следење на евентуална прогресија на истата. Во Табела 23 се прикажани просечните вредности на изработените индекси кај сите пациенти, како и поделени во двете групи според исходот.

**Табела 23.** Индекси на тежина на болест кај пациентите поделени според исходот

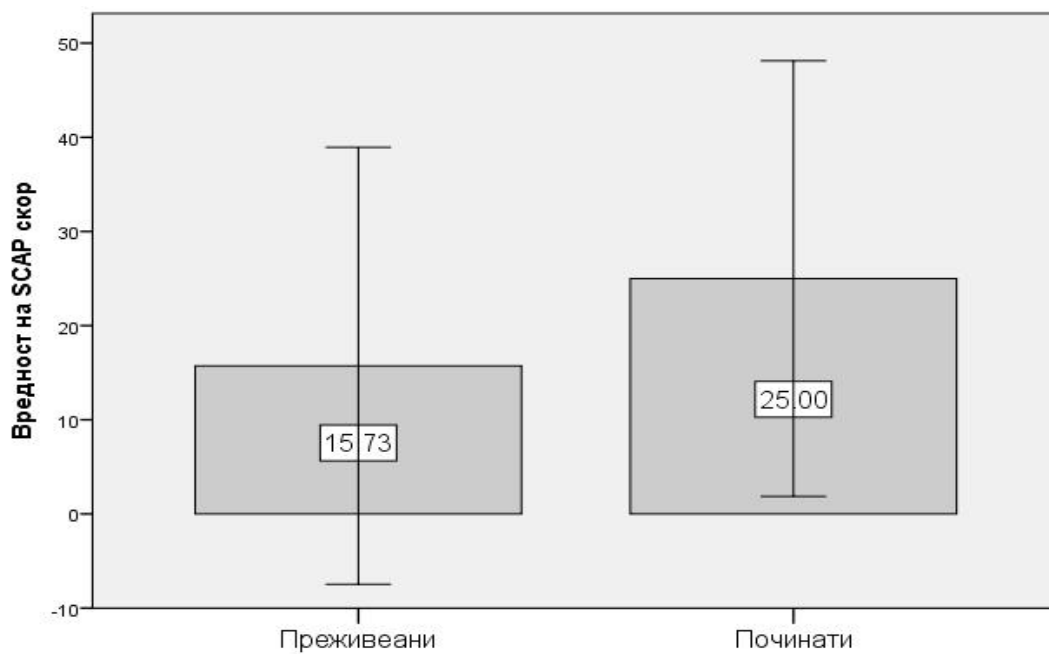
Параметар, АС±СД	Сите пациенти n=129	Преживевани n=73	Починати n=56	p
CURB - 65	2.75 ± 4.56	2.78 ± 6.03	2.73 ± 0.99	0.953
sCAP	19.65± 12.40	15.73 ± 11.60	25.00 ± 11.57	<0.001***
SAPS II	27.48 ± 21.89	20.69 ± 18.93	36.33 ± 22.47	<0.001***
SOFA				
На прием	5.90 ± 3.37	4.70 ± 2.44	7.46 ± 3.78	<0.001***
По 24 часа	5.86 ± 3.79	4.25 ± 2.59	7.96 ± 4.08	<0.001***
По 48 часа	6.03 ± 4.30	3.68 ± 2.83	8.91 ± 4.25	<0.001***
MPM				
MPM0	19.46 ± 15.92	14.87 ± 13.25	25.48 ± 17.19	<0.001***
MPM24	25.19 ± 20.43	17.99 ± 15.25	34.60 ± 22.57	<0.001***
MPM48	28.60 ± 22.19	19.53 ± 15.36	40.69 ± 24.19	<0.001***
APACHE II	34.12 ± 19.72	28.08 ± 18.16	41.99 ± 19.02	<0.001***

Вредностите на скорот на тешка вонболнички стекната пневмонија (sCAP), на симплифицираниот акутен физиолошки скор II (SAPS II), на секвенционалниот индекс за проценка на нарушена функција на органите (SOFA), на моделот за предикција на морталитетот (MPM) како и на индексот за акутна физиолошка и хронична здравствена евалуација (APACHE II) во сите мерења беа значајно повисоки кај пациентите кои починаа, со висок степен на статистичка сигнификантност ( $p < 0.001$ ). Единствено CURB-65 имаше речиси идентична вредност и кај двете анализирани групи и не покажа статистички значајна асоцираност со исходот (Табела 23, Графикон 38-40).

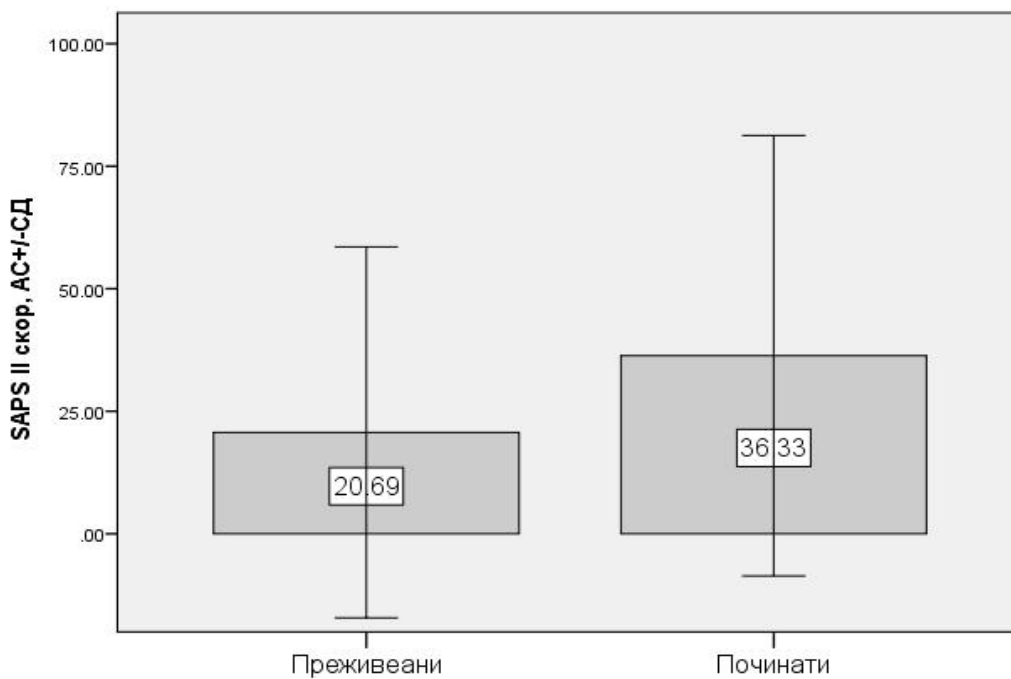
**Графикон 38.** CURB - 65 кај пациентите поделени според исходот



**Графикон 39.** Вредности на sCAP-скор кај пациентите поделени според исходот

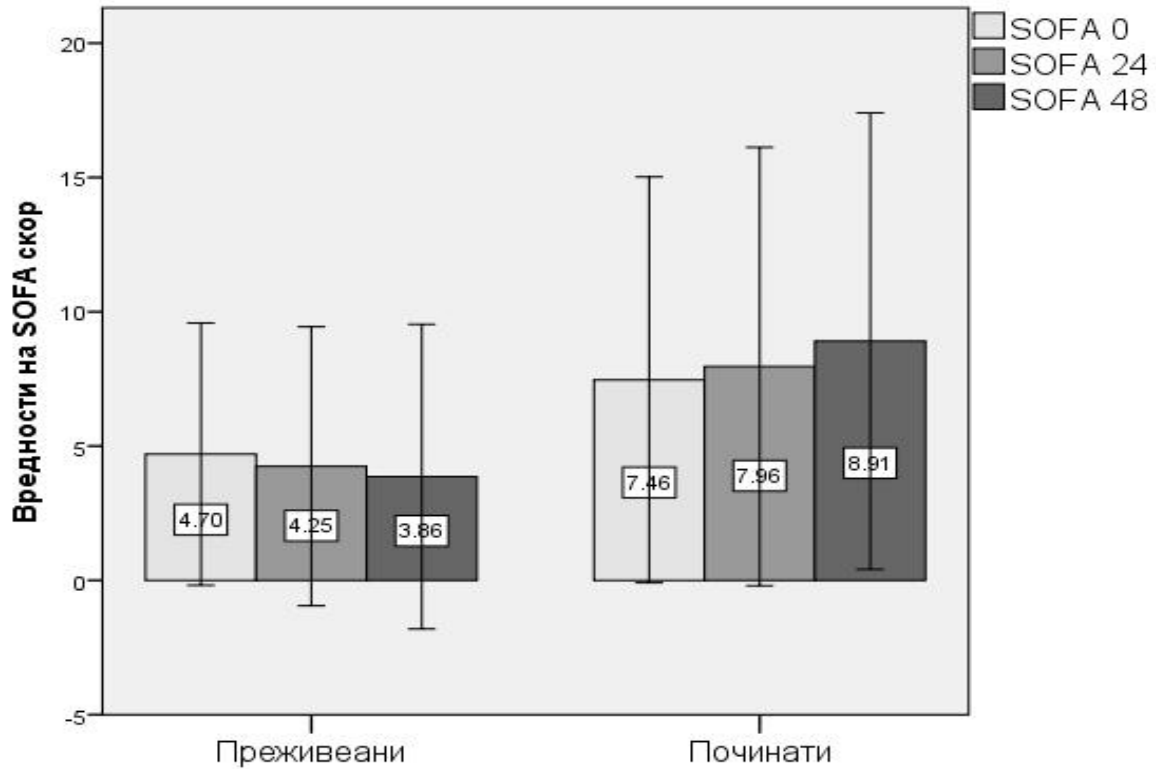


**Графикон 40.** SAPS II кај пациентите поделени според исходот

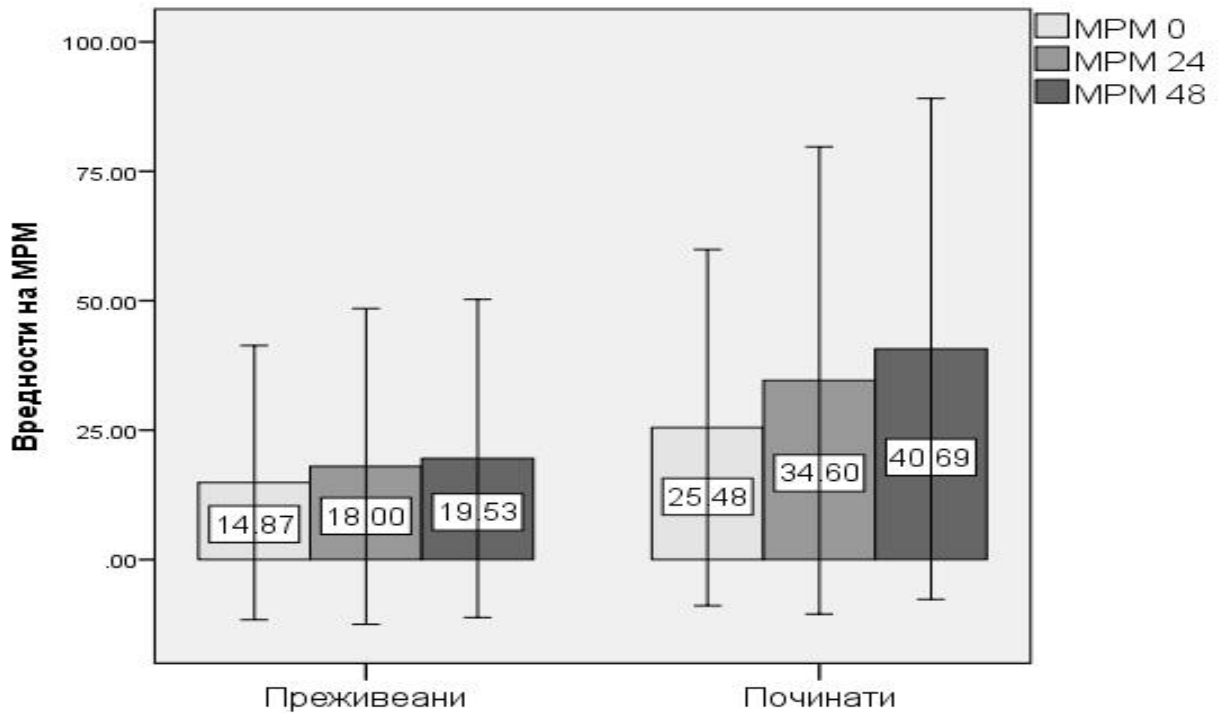




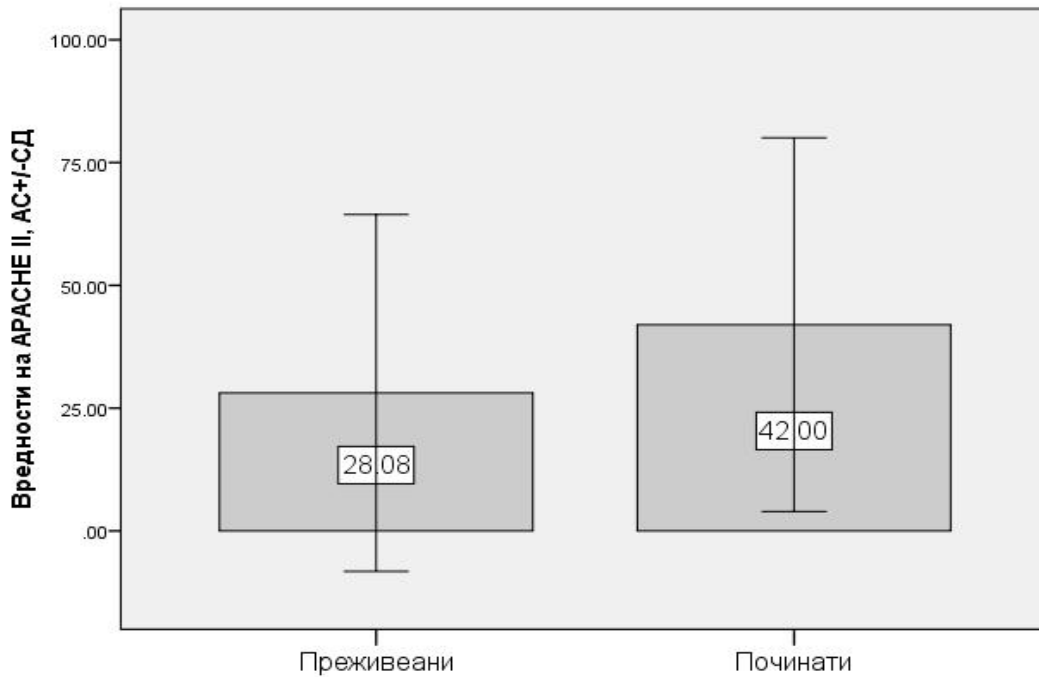
Графикон 41. SOFA скор во три мерења кај пациентите поделени според исходот



Графикон 42. MPM индекс кај пациентите поделени според исходот

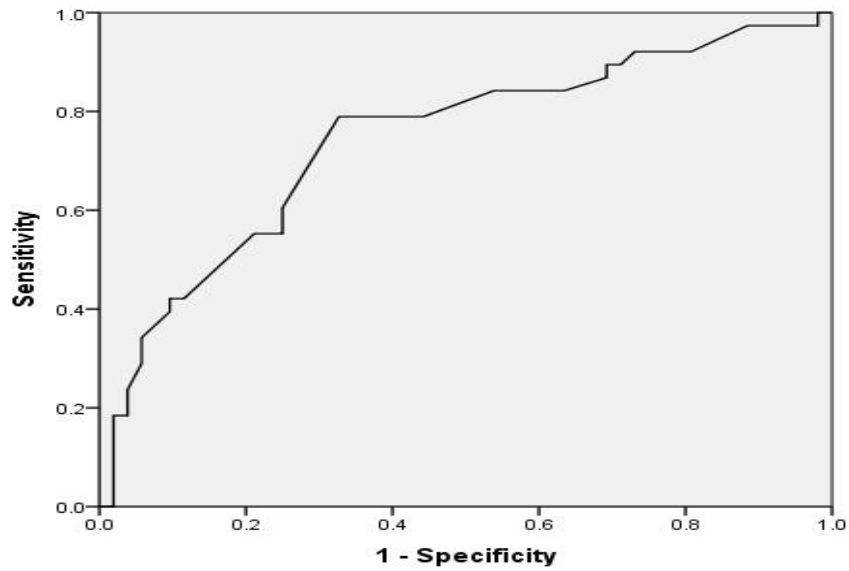


**Графикон 43.** APACHE II кај пациентите поделени според исходот



Евалуација на предиктивната вредност на индексите кои покажаа статистички значајна разлика помеѓу групите се спроведе со ROC анализа на секој индекс поединечно, а потоа се направи компарација на индексите преку заедничка ROC анализа со цел евентуално издвојување на индекс кој ќе овозможи најдобра предикција на mortalitetот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија. На Графиконите 44 - 48 се прикажани ROC кривите на анализираните индекси, како и вредностите на зоната под кривата. Истите се движат од 0.744 на SCAP скорот, 0.718 на SAPS II скор и 0.719 на APACHE II скорот. Кај индексите SOFA и MPM, кои се одредуваа во три мерења (на прием, по 24 и по 48 часа од приемот) се забележа растечки тренд на вредностите на зоните под кривата во сите последователни мерења и тоа за SOFA од 0.725 до 0.839 (Графикон 47), односно од 0.716 до 0.800 за MPM (Графикон 48), што укажува на пораст на предиктивната вредност на овие индекси при одредување по 24 односно по 48 часа од приемот.

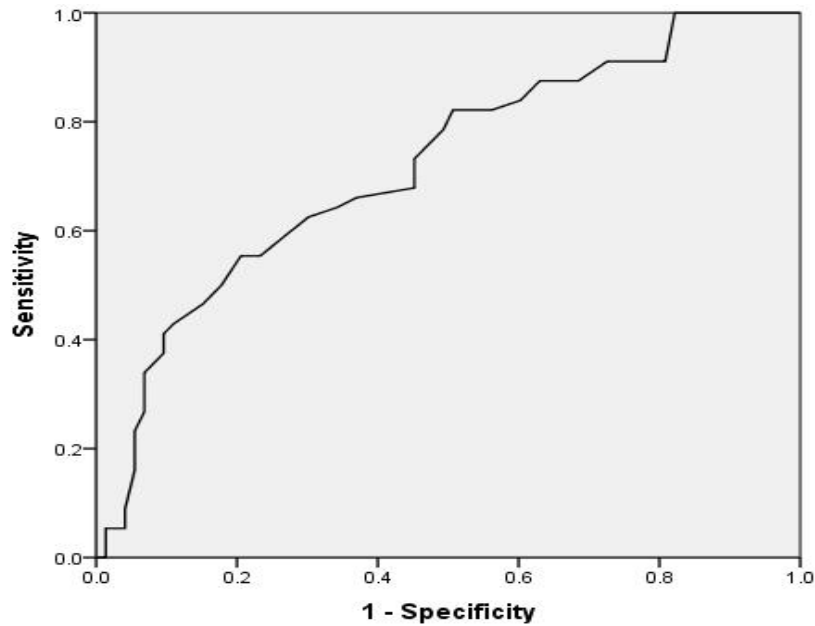
**Графикон 44. ROC крива на sCAP скор**



**Зона под кривата**

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.744	.054	.000	.638	.849

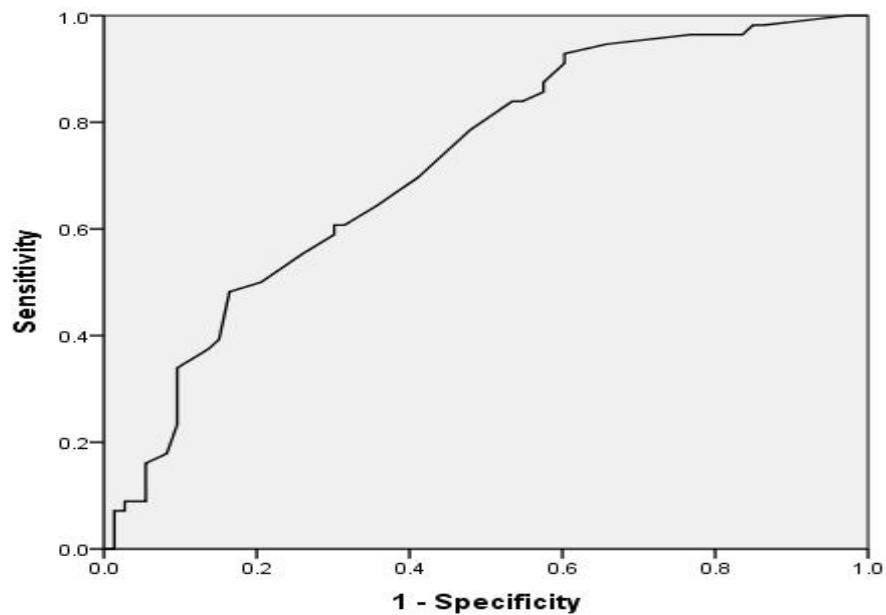
**Графикон 45. ROC крива на SAPS II скор**



**Зона под кривата**

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.718	.045	.000	.629	.807

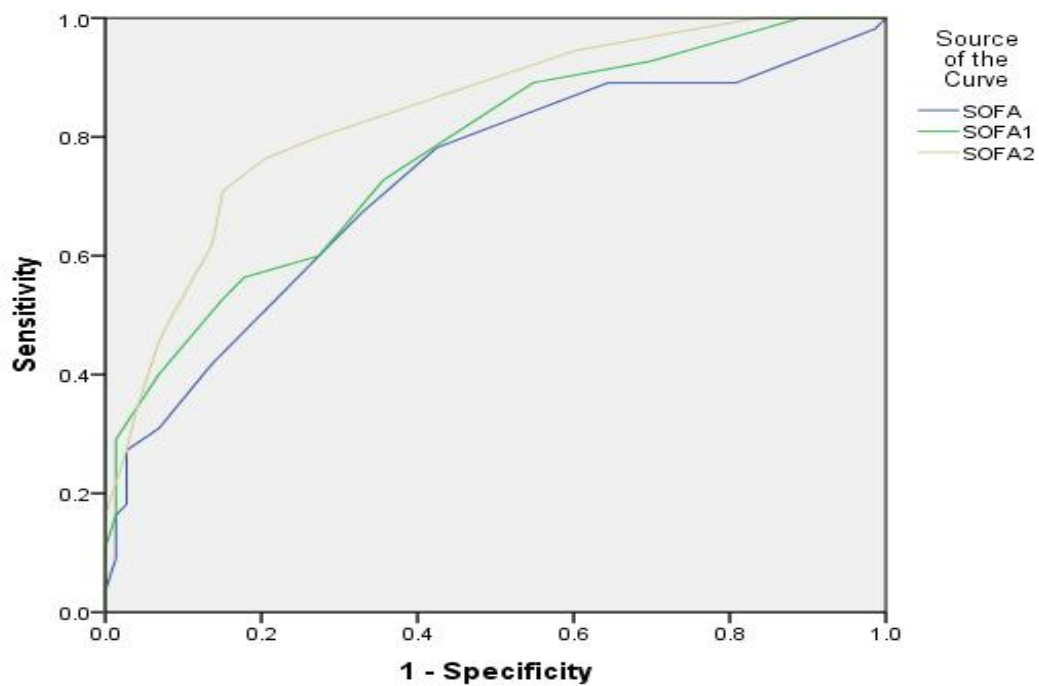
**Графикон 46. ROC крива на APACHE II скор**



**Зона под кривата**

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.719	.045	.000	.632	.807

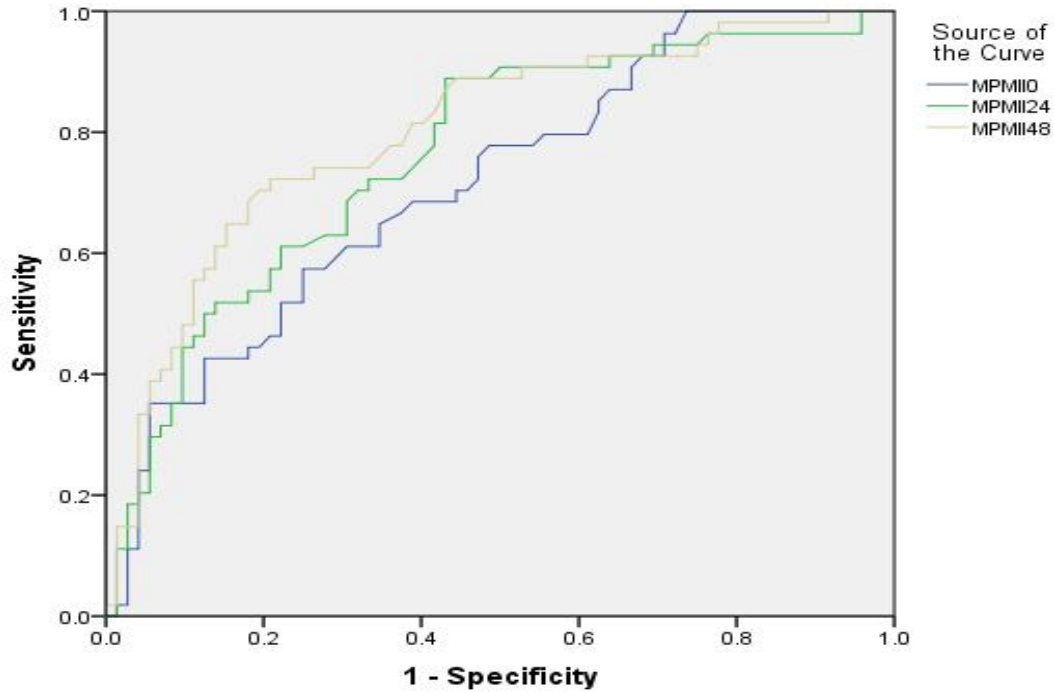
**Графикон 47.** ROC криви на **SOFA** скор во трите мерења



**Зона под кривата**

Варијабла	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
SOFA	.725	.046	.000	.634	.815
SOFA 24	.771	.041	.000	.689	.852
SOFA 48	.839	.035	.000	.770	.908

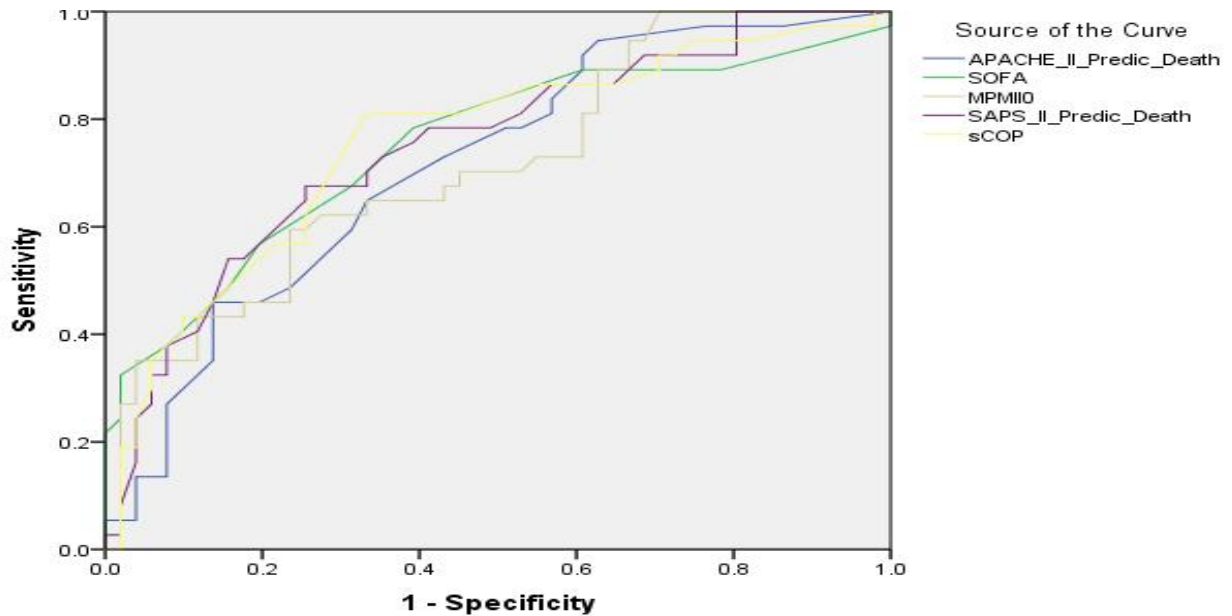
Графикон 48. ROC крива на MPM во трите мерења



Зона под кривата

Варијабла	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
MPM II 0	.716	.045	.000	.627	.805
MPM II 24	.762	.043	.000	.678	.847
MPM II 48	.800	.040	.000	.721	.879

**Графикон 49.** ROC анализа на сите индекси за компарација на предиктивната вредност



**Зони под кривата**

Варијабла	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
APACHE II	.714	.055	.001	.607	.821
SOFA	.749	.055	.000	.642	.857
MPM 0	.718	.055	.001	.610	.825
SAPS II	.749	.053	.000	.645	.853
sCAP	.755	.053	.000	.651	.860

При компарација на предиктивната вредност на анализираниите индекси одредена на прием на пациентите на оддел за интензивна нега, се покажа дека сите имаат исклучително блиски зони под ROC кривата и тоа најниска се доби за APACHE II од 0.714, а највисока за sCAP од 0.755 (Графикон 49) што укажува на слична способност за предикција на исходот, односно не се издвои ниту еден како супериорен во однос на другите за ексклузивно да се препорача за примена во клиничката пракса.

## ДИСКУСИЈА

---

Во периодот на спроведување на ова истражување, на одделот за интензивна нега при Клиниката за инфективни болести, беа лекувани вкупно 529 пациенти, од кои 178 со вонболнички стекната пневмонија, што претставува 33.6% од сите пациенти на одделот, односно 19.8% од сите болни со пневмонија хоспитализирани на Клиниката. Податоците за инциденцијата на вонболнички стекната пневмонија се разликуваат помеѓу публикуваните студии. Глобално инциденција се движи од 1.5 - 14 случаи на 1000 жители,<sup>124</sup> во САД просечно се регистрираат 24.8 случаи на 10.000 адулти годишно,<sup>125</sup> додека различни земји во Европа пријавуваат годишна стапка на пневмонија од 1.07 до 10.7 на 1000 популација.<sup>126-129</sup> Околу 20% до 60% од сите случаи на пневмонија имаат потреба за болничко лекување, а од нив, 8 - 36% се лекуваат на оддел за интензивна нега како тешка пневмонија.<sup>130-132</sup> Епидемиолошките карактеристики на вонболнички стекнатата пневмонија тешко се компарираат бидејќи болеста не подлежи на задолжително епидемиолошко пријавување, а податоците се разликуваат во зависност од анализираната популација, географското подрачје, сезоната и користената методологија за истражување.

Студијата покажа доминантна застапеност на машкиот пол (66.7%), но полот не покажа влијание на исходот. Почестата застапеност на мажите во нашата серија на пациенти, се совпаѓа со податоците од повеќе студии кои потврдуваат дека вонболнички стекнатата пневмонија е почесто застапена кај машката популација, што може да се објасни со разликите во животните навики (зголемена стапка на пушење цигари и консумирање на алкохол кај машката популација)<sup>50,124</sup> иако се нотираат полови разлики во публикациите. Пример во студијата на Kaplan 53.6% од пациентите се жени,<sup>133</sup> додека во студиите на Paganin или Wilson доминираат мажи со застапеност од 84% односно 85%.<sup>134,135</sup>



Средната возраст на болните во нашата студија изнесуваше 61 година. И покрај тоа што во тек на анализираниот период на одделот за интензивно лекување беа хоспитализирани пациенти со пневмонија од сите возрастни групи, сепак највисока фреквенција (57.4%) беше нотирана кај лица  $\geq 60$  години што се совпаѓа со податокот дека инциденцата на тешка пневмонија расте со пораст на возраста и преобладава кај постарата популација.<sup>50,136,137</sup> За разлика од повеќе студии кои ја опишуваат напредната возраст како независен ризик фактор,<sup>58,68,133,138,139</sup> во нашата студија возраста не покажа асоцираност со морталитетот. Причина за разликата во резултатите може да биде дизајнот на анализираниот примерок, односно во различни студии напредната возраст се дефинира од 65 до 85 години, а во нашата студија возраста не претставуваше лимитирачки фактор, туку беа вклучени сите пациенти над 18 години. Од друга страна пак, Brancart и соработниците<sup>140</sup> укажуваат дека и по двегодишно следење возраста не е асоцирана со морталитетот на пациентите со вонболнички-стекната пневмонија, што е во согласност со нашите резултати.

Анализа на сезонската дистрибуција на пневмонијата потврди дека не постои значајна разлика во фреквенцијата на појавата на болеста по однос на годишното време, ниту влијание на сезоната на исходот на болните. Очекувано, преобладавањето се регистрираше во зимскиот период, кога е повисока и преваленцата на инфлуенца, кога беа хоспитализирани 42.6% од сите анализирани пациенти, резултат што се потврдува и во повеќе публикации.<sup>50,124,141</sup>

Хроничните коморбидности се чести кај пациентите со тешка пневмонија. Епидемиолошките студии покажуваат дека инциденцијата на пневмонија расте со возраста и присуство на преегзистентна хронична болест.<sup>25,48,124</sup> Во нашата студија беше регистриран висок процент на коморбидности од 79.1%, додека кај 55.8% се нотираше повеќе од една коморбидна состојба. Како најчести се издвоија дијабетес мелитус (30.2%), хронична срцева слабост (26.4%), цереброваскуларен инсулт (17.8%) и хронична белодробна болест (17.8%). Резултатите се совпаѓаат со повеќе публикации кои потврдуваат асоцираност на коморбидноста со ризик за пневмонија. Almirall и соработниците преку систематски преглед на обсервациски

студии, покажуваат јасна асоцираност на пневмонијата со хронична обструктивна белодробна болест/хроничен бронхитис, астма, претходна епизода на пневмонија како и оро/перидентална болест, додека за хронична срцева болест, канцер, дисфагија, дијабетес и хронична црнодробна болест, нема дефинитивен заклучок.<sup>143</sup> Исто така, Tores и соработниците ги анализираат публикуваните податоци од повеќе европски земји и сумираат дека кај пациентите со хронична респираторна болест (ХОББ, бронхитис или астма), ризикот за добивање на пневмонија расте два до четири пати во однос на оние кои ја немаат оваа коморбидност, кај оние со хронична кардиоваскуларна болест се бележи трикратен пораст на ризикот, лицата со цереброваскуларна болест/деменција имаат двојно повисок ризик, додека кај оние со дијабетес мелитус е утврден умерен ризик (OR 1.43-1.54) за развој на пневмонија во споредба со лицата без дијабетес.<sup>50</sup>

Во оваа студија, бројот и типот на коморбидност, не покажаа влијание врз исходот, но ризикот за десет годишно преживување на пациентите според коморбидноста беше проценет со пресметување на Charlson Comorbidity Index кој покажа статистички значајна разлика помеѓу групите ( $p=0.030$ ), односно беше повисок кај починатите болни, со средна вредност од 4.11 наспроти 3.01 кај оние кои преживеаја. Дополнително, во мултиваријантната анализа на прием Charlson Comorbidity Index се издвои како независен предиктор на морталитетот, резултат што се совпаѓа со наодите на студиите кои ја потврдуваат предиктивната вредност на овој индекс кај пациенти со пневмонија и укажуваат дека напредната коморбидност го зголемува ризикот за смртен исход.<sup>144,145</sup>

Стапката на морталитет кај сите анализирани болни изнесуваше 43.41%, стапка која е во рамките на публикуваните податоци каде морталитетот на вонболнички стекната пневмонија се движи од 11 до 56%.<sup>50,124,146-148</sup> Студиите значајно се разликуваат во резултатите кои се однесуваат на морталитетот, пример во студијата на Diaz се објавува морталитет од 17%, додека Feldman и соработниците пријавуваат смртност од 53%.<sup>149,150</sup> Овие разлики меѓу студиите може да се објаснат со различните демографски карактеристики на

анализираните болни, разлики во критериумите за прием на одделите за интензивна нега и проценка на тежината на болеста, настанување на смртен исход во тек на хоспитализацијата кој не е поврзан со пневмонијата како и разлики во дизајнот и методологијата на истражувањето. Високиот морталитет во оваа студија може да се објасни со фактот дека истата е моноцентрична, поради што е ограничен бројот на анализирани болни и е работена е во единствената терциерна здравствена институција во државата која има оддел за интензивна нега за третман на пациенти со инфективни заболувања, каде се лекуваат пациенти со пневмонија кои имаат потреба за механичка вентилација, пациенти со компликации како АРДС, септичен шок или акутна бубрежна инсуфициенција, кај кои секако смртноста е повисока, се применуваат на инвазивни постапки, а како дополнителен фактор би требало да се нотира и ограничената достапност до најсовремени тераписки можности, како и лимитирана можност за стриктно придржување кон упатствата за третман на тешка пневмонија кои се применливи на одделите за интензивна нега во развиените земји, а кои би требало да се адаптираат во согласност со локалните услови.

Клинички параметри кои беа следени кај пациентите при прием, по 24 часа и по 48 часа од приемот, покажаа дека во трите мерења пациентите беа субфебрилни, со тахикардија, тахипнеа и прогресивно намалување на крвниот притисок. Кај 32% пациенти беше регистрирана нарушена свест при приемот. Со униваријантната анализа се покажа дека нарушена свест, хипотензија и тахикардија се клинички параметри кои асоцираа со исходот, резултат кој се совпаѓа со податоците од литературата каде пациентите со мулторганско засегање, шок, респираторна слабост и декомпензирана коморбидност имаат повисок ризик за смртен исход.<sup>151-153</sup> Мултиваријантната анализа направена на виталните параметри кои покажаа статистичка значајност, ги издвои хипотензијата како независен предиктор на исходот во сите три мерења, и тахикардијата како независен предиктор во мерењето направено 24 часа од приемот. При тоа хипотензијата покажа највисока сигнификантост ( $p=0.004$ ) во третото мерење односно по 48 часа од приемот каде степенот на ризик (odds ratio, O.R) беше 0.95

со 95% интервал на сигурност од 0.92-0.98 (95% Confidence Interval, CI), додека тахикардијата имаше степен на ризик O.R=1.02 (1.00-1.04 95%CI). Таширо и соработниците испитувале 49,370 хоспитализирани пациенти со вонболнички стекната пневмонија на возраст од 18 до 64 години, и во оваа студија хипотензијата дефинирана како систолен крвен притисок  $\leq 90$ mmHg е идентификувана како ризик фактор асоциран со 30-дневен морталитет кај пациентите.<sup>154</sup> Според Ли и соработниците, хипотензија со примена на инотропи/вазопресори во првите 24 часа од прием на пациентите со пневмонија на оддел за интензивна нега, се покажала како статистички значаен ризик фактор за смртен исход.<sup>155</sup> Во студијата на Чанг каде се анализираат прогностички фактори на исход кај пациенти со пневмонија од различни возрастни групи, тахикардијата е еден од факторите што се издвоил како независен предиктор на морталитетот во групата на пациенти од 65-84 години и во групата над 84 години.<sup>156</sup> Повеќе студии ги вклучуваат виталните знаци при анализа на фактори кои го предвидуваат исходот кај пациентите со пневмонија, но се разликуваат во резултатите добиени со мултиваријантната анализа која идентификува независни предиктори на исход, во висината на ризикот добиен за одреден параметар, како и во вредностите на зоните под кривата добиени со Receiver Operating Curve анализа за добиените предиктивни модели.

Анализата на биохемиските параметри кај пациентите мерени на прием, 24 часа и 48 часа по приемот покажа присуство на леукоцитоза, покачени вредности на гликемија, серумска уреа и лактат дехидрогеназа, како и прогресија на хепаталната лезија и хипоалбуминемијата во трите последователни мерења. Кај сите пациенти беа нотирани и покачени вредности на биомаркерите на инфламација Ц-реактивен протеин и прокалцитонин и тоа во сите мерни точки. Според униваријантната анализа, биохемиски параметри кои покажаа статистичка сигнификантност во однос на исходот се хемоглобин, тромбоцити, вредности на уреа, креатинин и калиум. Различни студии прикажуваат повеќе биохемиски параметри асоцирани со исходот кај вонболнички стекната пневмонија.<sup>112,113,157,158</sup> Разликите во податоците меѓу студиите може да се објаснат со различните cut off

вредности земени за анализа, употребената аналитичка метода и техника, како и од анализираната популација. Прокалцитонинот се покажа како инфламаторен маркер кој значајно се разликуваше помеѓу анализираните групи ( $p=0.003$ ) и се бележеше пораст во сите три мерења кај болните кои починаа. Студиите кои ги анализираат биомаркерите кај пневмонија, покажуваат дека прокалцитонинот е посензитивен од Ц-реактивниот протеин за дистинкција на бактериска генеза на долгореспираторните заболувања, но и двата параметри имаат мала корелација со тежината и исходот на болеста.<sup>159-161</sup>

Резултатите од анализата на ацидобазниот статус и гасните анализи, мерени на прием, по 24 и по 48 часа од приемот, кај сите пациенти покажаа ниски вредности на  $pO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$  и на кислородната сатурација во сите мерења. Овие наоди потврдија постоење на респираторна инсуфициенција кај анализираните болни и потреба за кислородна терапија и/или механичка вентилација кај анализираните болни, што е во согласност со критериумите за дефиниција на тешка пневмонија публикувани во упатствата на АТС и ИДСА.<sup>79</sup> Дополнително во овие упатства се објавува дека  $PaO_2 < 60$  mmHg,  $PaCO_2 > 50$  mmHg и  $pH < 7.35$  се асоцирани со зголемен морбидитет и морталитет кај пациентите со пневмонија. Нашата анализа на параметрите на ацидобазниот статус и гасните анализи, покажа дека статистичка сигнификантност со морталитетот имаат вредностите на  $pH$ ,  $pO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ , лактатите и кислородната сатурација. Повеќе студии опишуваат значење на различни параметри од гасните анализи со исходот на пациентите со пневмонија.<sup>162-164</sup> Burri и соработниците го анализираат ацидобазниот статус кај пациенти со акутна диспнеа и утврдиле значајна асоцијација помеѓу пониски вредности на  $pH$  со 30-дневниот морталитет, додека во подгрупата на пациенти со пневмонија, хипоксемијата се издвоила како предиктор на исходот.<sup>165</sup> Во друга студија, Hoogewerf и соработниците опишуваат четири параметри и тоа  $PaO_2 < 60$  mmHg,  $pH < 7.35$ , респирации  $> 30$  во минута и хронична срцева слабост како прогностички фактори за клинички неуспех кај пациенти со пневмонија.<sup>166</sup>

Мултиваријантната анализа на лабораториските параметри мерени на прием на пациентите, по 24 часа и по 48 часа од приемот како независни

предиктори на морталитетот ги идентификува хипоксемијата (одредена преку ниската кислородна сатурација и нискиот однос  $PaO_2/FiO_2$ ) и серумската уреа. При тоа кислородната сатурација беше значаен параметар за прогноза на исходот при прием на пациентите со добиен степен на ризик  $O.R=0.94$  (95% CI: 0.89-1.00,  $p=0.049$ ), додека вредноста на  $PaO_2/FiO_2$  беше сигнификантна по 24 и по 48 часа со добиени  $O.R=0.99$  (95% CI:0.98-0.99,  $p=0.020$ ) и  $O.R=0.98$  (95% CI:0.97-0.99,  $p=0.002$ ) последователно, при што се забележува пораст на статистичката сигнификантност помеѓу двете мерења односно највисока се доби кај гасните анализи земени по 48 часа од приемот. Покачената серумска уреа се покажа како независно асоцирана со исходот во мерењето направено по 48 часа од приемот со  $O.R=1.06$  (95% CI:1.00-1.12,  $p=0.024$ ). Согласно нашите резултати, Ито и соработниците во мултиваријантната анализа како прогностички фактори на смртност кај пациентите со пневмонија ги идентификувале уреата со OR: 1.01 (95% CI: 1.00–1.02) и хипоксемијата односно  $PaO_2/FiO_2 \leq 250$  со OR: 3.15 (95% CI: 1.93–5.14).<sup>168</sup> Во студијата на Чанг пак се прикажува дека хипоксемија ( $PaO_2 < 60$  mmHg или  $SaO_2 < 90\%$ ) и серумската уреа  $\geq 11$  mmol/L значајно асоцираат со смртноста кај пациентите на возраст од 65-84 години и над 85 години.<sup>156</sup>

Значајно е да се истакне дека во голем број од студиите, прогнозата на исход на пациентите со пневмонија е правена преку параметри одредувани при прием на оддел за интензивна нега, а во ова истражување анализа на потенцијални предиктори се правеше на приемот на пациентите, и по 24 и по 48 часа од приемот. Со тоа во нашата анализа, највисока специфичност и сензитивност покажа предиктивниот модел добиен од параметрите одредени во третото мерење, односно по 48 часа од приемот, со ROC анализа која покажа вредност на зоната под кривата 0.907, додека во првото и во второ мерење овие вредности беа пониски односно 0.746 и 0.771. Овој пристап на последователно проценување на пациентите со цел прогноза на исходот е во согласност со најновите согледувања кои оценуваат дека еволуцијата на тешката пневмонија е динамичен процес поради што индицираат континуирана проценката на тежината

на болеста и рекалкулација на предиктивните скорови и по 48 часа од клиничкиот третман што би овозможило повисока специфичност и сензитивност.<sup>139</sup>

Рентгенграфските наоди на прием кај пациентите, покажаа билатерална дистрибуција на воспалителниот инфилтрат кај 78.3%, од кои 39.5% починаа, што покажа статистички значајност ( $p=0.002$ ). Во студијата на Yoshimoto, 62.9% од пациентите кои починале имале билатерално белодробно засегање, но истото немало влијание на смртноста,<sup>167</sup> додека повеќе студии прикажуваат дека морталитетот на тешка пневмонија е асоциран со повеќе фактори меѓу кои и мултилобарна белодробна афекција.<sup>114,168,169</sup>

Од анализата на клиничкиот тек на пациентите во ова истражување, значајно е да се истакне дека најчесто регистрирана компликација беше сепса, потврдена кај 69% од пациентите, додека прогресија во септичен шок настапи кај 18.6%, наоди кои беа беа сигнификантно асоцирани со морталитетот на болните ( $p<0.0001$ ). Овој резултат кореспондира со публикациите кои потврдуваат дека инфекцијата на белите дробови е најчеста примарна локализација кај пациентите со сепса и септичен шок.<sup>103,104</sup> Исто така во поголем број на студии, сепса и септичен шок се извдојуваат како ризик фактори и предиктори на смртен исход кај пациентите со пневмонија,<sup>139,153,167-170</sup> а септичниот шок е и еден од двата главни критериуми на ATS/IDSA за дефиниција на тешката пневмонија.<sup>79</sup> Акутен респираторен дистрес синдром беше нотирен кај 35 (27.1%) пациенти, од кои 25 (44.6%) починаа, а на механичка вентилација беа поставени 72 (55.8%). Присуството на АРДС и третманот со механичка вентилација, покажаа значајна асоцираност со исходот ( $p<0.001$ ). Слични наоди обсервирале Сабатиер и соработниците каде инвазивната механичка вентилација, септичен шок, акутна бубрежна слабост и сепса или септичен шок биле асоцирани со повисока смртност кај пациентите со пневмонија.<sup>171</sup> Во студијата на Сирвент се рапортира присуство на АРДС кај 22.3% од пациентите со пневмонија, додека кај 62% имало потреба за примена на механичка вентилација. Во истата студија, АРДС и инвазивната механичка вентилација, се издвоиле како ризик фактори за 28-дневен морталитет кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија.<sup>139</sup>

Во ова истражување беа евалуирани предиктивните скор системи на пневмонија и индекси на тежина на болест во интензивна нега и тоа: CURB-65, SCAP, SOFA, SAPS II, MPM0, MPM24, MPM48 и APACHE II. Со логистичка регресија, во униваријантната анализа се покажа дека сите индекси освен CURB-65, имаа значајна асоцираност со морталитетот ( $p < 0.001$ ). Повеќе студии прават евалуација и компарација на предиктивната вредност на овие индекси на тежина, со цел да идентификуваат модел кој ќе биде супериорен во предвидување на смртноста кај пациентите со пневмонија и кој ќе се препорача за примена во клиничката пракса, но до сега не е постигнат научен консензус. Студиите се разликуваат во резултатите по однос на специфичноста, сензитивноста и предиктивните вредности на анализираните скорови и добиени се различни заклучоци по однос на нивната апликабилност. Дел од студиите сугерираат дека Pneumonia Severity Index (PSI) подобро ја предвидува ниската стапка на морталитет кај помлади пациенти без коморбидности, додека CURB-65 е подобар предиктор кај постари лица и потешки пациенти.<sup>172-174</sup> Од друга страна, критериумите на ATS и IDSA за дефинирање на тешка пневмонија, како и Severe Community-Acquired Pneumonia скорот покажуваат подобра предикција на хоспитализацијата на оддел за интензивна нега.<sup>77,175,176</sup> Според нашата анализа вредноста на CURB-65 не покажа значајна разлика помеѓу преживеаните и починатите, со средна вредност кај сите болни од 2.75. Fang и соработниците укажуваат дека CURB-65  $\geq 2$  има висока сензитивност во предвидување на морталитетот, но послабо ја предвидува хоспитализацијата на оддел за интензивна нега во однос на другите скорови<sup>177</sup> за разлика од студијата на Camo и соработниците кои покажуваат лимитирана способност на овој скор за предвидување на смртноста кај пациенти со пневмонија хоспитализирани на оддел за интензивна нега<sup>178</sup> или пак пак во студијата на Niederman каде CURB-65 со вредност 5 има највисока предиктивна вредност на морталитетот, но е послаб за предвидување на приемот на интензивна нега, што според авторите можеби се должи на фактот дека скорот не вклучува декомпензирана коморбидност кај пациенти со пневмонија и има лимитирана применливост кај постара та популација.<sup>179</sup>



Со цел да се споредат предиктивните вредности на анализираните индекси во оваа студија, беше направена Receiver Operating Curve (ROC) анализа при што се доби зона под кривата за секој индекс поединечно и тоа 0.744 на SCAP скорот, 0.718 на SAPS II скор и 0.719 на APACHE II скорот, што покажува дека највисока вредност за предикција на морталитетот на прием кај пациентите со пневмонија имаше SCAP скорот. Кај индексите SOFA и MPM, кои се одредуваа во три временски точки (на прием, по 24 и по 48 часа од приемот) се забележа растечки тренд на вредностите на зоните под кривата во последователните мерења и тоа од 0.725 до 0.839 за SOFA односно од 0.716 до 0.800 за MPM скорот. Ова укажува дека шансите за предикцијата за мултиорганско нарушување кај пациентите растат со секојдневно сукцесивно одредување на SOFA скорот, додека MPM моделот има највисока вредност за предикција на морталитетот кај пациентите со пневмонија, одреден по 48 часа од приемот. Добиените резултати за предиктивните капацитети на анализираните индекси на тежина, кореспондираат со публикуваните студии во кои се докажуваат блиски вредности на зоните под ROC кривите кои се движат од 0.70 до 0.85.<sup>180-183</sup> Со тоа се потврдуваат и резултатите од ова истражување според кои овие индекси имаат задоволителна и меѓу себе слична способност за предвидување на исходот на пациентите со вонболнички стекната пневмонија, но ниеден не се издвои како супериорен предиктор во однос на другите.

## ЗАКЛУЧОЦИ

---

Тешката вонболнички стекната пневмонија е една од најчестите дијагнози на одделите за интензивна нега и најчеста причина за АРДС, сепса и септичен шок, со сигнификантно висок морталитет.

Фактори на предикција на смртноста кај пациентите со тешка пневмонија при прием на одделот се присуство на коморбидност, хипотензија и ниска кислородна сатурација. Во понатамошниот тек на болеста, тахикардијата, хипотензијата, хипоксемијата и покачената серумска уреа се показатели на неповолен исход.

Раната идентификација на предикторите на исходот ќе овозможи имплементација на адекватни медицински постапки и ќе придонесе за намалување на морталитетот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија.

Предиктивниот модел составен од хипотензија, хипоксемија и покачена серумска уреа, покажа највисока предиктивна способност по 48 часа од приемот на пациентите. Со оглед дека еволуцијата на пневмонијата е динамички процес, континуирано одредување на ризикот за смртен исход е пристап кој би допринел за имплементација на нова стратегија кон пациентите што ќе значи постојана проценка на тежината на болеста и евентуалната прогресија кон лоша прогноза, што би овозможило и континуирана евалуација на терапискиот пристап.

Скорот за тешка пневмонија (Severe Community Acquired Pneumonia score-sCAP) покажа дека има најдобра предиктивна вредност при прием на пациентите и истиот може да се примени во клиничка пракса за предвидување на морталитетот. SOFA скорот беше највисок по 48 часа од приемот што потврди дека мултиорганското оштетување кај пациентите со пневмонија е континуиран процес и бара редовна проценка. Mortality Prediction Model (MPM) се покажа како

најсоодветен за предикција на исходот по 48 часа од хоспитализацијата на пациентите.

Најчесто применуваните индекси на тежина на болест адекватно ги идентификуваа пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија кои имаа зголемен ризик за смртен исход, сите имаа висока предиктивна вредност, но ниту еден не се издвои како супериорен во однос на другите во способноста да го предвиди морталитетот кај оваа група на критично болни.

Примена на овие модели овозможува објективна клиничка проценка на тежината на болест со што се допринесува во клиничката пракса за превземање на адекватна терапевска стратегија што би овозможило намалување на морталитетот кај пациентите со тешка вонболнички стекната пневмонија.

## Литература

---

1. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol.* 2010 Dec;83(996):998-1009.
2. Poverino E, Torres Marti A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Feb;77(2):196-211.
3. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med.* 2015 Aug;127(6):607-15.
4. Herold CJ, Sailer JG. Community-acquired and nosocomial pneumonia. *Eur Radiol.* 2004 Mar;14 Suppl 3(3):E2-20.
5. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):888-906.
6. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1994; 18(4):501-13.
7. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia *Lancet.* 2015 Sep 12; 386(9998):1097-108.
8. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362(9400):1991-2001.
9. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1302-1318.
10. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, Nakamatsu R, Pena S, Guinn BE, Furmanek SP, Persaud AK, Raghuram A, Fernandez F, Beavin L, Bosson R, Fernandez-Botran R, Cavallazzi R, Bordon J, Valdivieso C, Schulte J, Carrico RM; University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 13;65(11):1806-1812.
11. Torres A. Community Acquired Pneumonia: Changing paradigms about mortality *Community Acquired Infection* 2014; 1 (1): 1-3
12. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolome M, Balanzo X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15(4):757-63.
13. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J.* 2005; 12(3):139-42.
14. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
15. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
16. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:127–35.
17. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN; CAPO authors. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world

- regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med.* 2013 Jul;107(7):1101-11.
18. Sato R, Gomez Rey G, Nelson S, Pinsky B. Community-acquired pneumonia episode costs by age and risk in commercially insured US adults aged  $\geq 50$  years. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013 Jun;11(3):251-8.
19. S. Reyes, R. Martinez, J. M. Vallés, E. Cases, R. Menendez Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia *European Respiratory Journal* 2008 31: 1061-1067.
20. Kozma CM, Dickson M, Raut MK, et al. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia . *J Med Econ* 2010;13:719–27.
21. Гроздановски К, Миленковиќ З, Стојовска- Каламарас Р и сор. Сознанија по анализата на структурата на болните хоспитализирани во шестгодишен период. *Мак мед преглед.* 2003;53 (Супл 37):178-179.
22. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 16;17(12).
23. Shoar, S., Musher, D.M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia* 12, 11 (2020).
24. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 15;50(2):202-9
25. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):397-405.
26. Niederman MS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations and antibiotic selection issues. *Med Clin North Am.* 2001;85(6):1493-509. Review.
27. Cilloniz C, Cardozo C, Garcia-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology and microbiology of community acquired pneumonia. *Ann Res Hosp;*2018 (2):1-11
28. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends.* 2016 Feb;10(1):7-13.
29. Lui G, Ip M, Lee N, Rainer TH, Man SY, Cockram CS, Antonio GE, Ng MH, Chan MH, Chau SS, Mak P, Chan PK, Ahuja AT, Sung JJ, Hui DS. Role of 'atypical pathogens' among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2009 Nov;14(8):1098-105.
30. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2016 Jun;25(140):178-88.
31. Wu X, Wang Q, Wang M, Su X, Xing Z, Zhang W, Shi Y. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration.* 2015;89(4):343-52.
32. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, Valles J. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.*2003;123(1):174-80.

33. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, Pesci A, Blasi F, Torres A. Multidrug resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):997-9.
34. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018 Sep 4;18(1):451.
35. Ewig S, Torres A, Angeles Marcos M, Angrill J, Rano A, de Roux A, Mensa J, Martinez JA, de la Bellacasa JP, Bauer T. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;20 (5):1254-62.
36. Mattila JT, Fine MJ, Limper AH, Murray PR, Chen BB, Lin PL Pneumonia. Treatment and diagnosis *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Aug;11 Suppl 4:S189-92.
37. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:743–59.
38. Alcón A, Fàbregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:39–46.
39. Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. *Am J Physiol* 1998;275:L1–13
40. Lawson PR, Reid KB. The roles of surfactant proteins A and D innate immunity. *Immunol Rev* 2000;173:66–78.
41. Donowitz GR. Acute Pneumonia. In Bennet D, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Edition. Churchill Livingstone Elsevier; 2010. 64;891–916.
42. Chaudhuri N, Whyte M, Sabroe I. Reducing the toll of inflammatory lung disease. *Chest* 2007;131:1550–6.
43. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 53–60
44. Misch EA, Verbon A, Prins JM, Skerrett SJ, Hawn TRA. A TLR6 polymorphism is associated with increased risk of Legionnaires' disease. *Genes Immun* 2013; 14: 420–26
45. Koivula I, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1994 Apr;96(4):313-20.
46. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Feb;8(1):47-62.
47. Morojele NK, Sheno SV, Shuper PA, Braithwaite RS, Rehm J. Alcohol Use and the Risk of Communicable Diseases. *Nutrients*. 2021 Sep 23;13(10):3317.
48. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015 Oct;70(10):984-9.
49. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: Recommendations for its prevention. *Community Acquired Infection* 2015; 2 (2):32-37
50. Torres A, Peetermans WE, Viegi G et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review, *Thorax* 2013; 68: 1057-1065.

51. Niederman MS. In the clinic - community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;151:ITC1–14.
52. Van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005;60:672–8.
53. Van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:241–9.
54. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1426–34.
55. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
56. Neuhaus T, Ewig S. Defining severe community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am*. 2001;85(6):1413-25.
57. Morgan AJ, Glossop AJ. Severe community-acquired pneumonia, *BJA Education*, May 2016; 16(5):167–172
58. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, Rodriguez-Roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(2):312-8.
59. Flaatten, H.; de Lange, D.W.; Artigas, A.; Bin, D.; Moreno, R.; Christensen, S.; Joynt, G.M.; Bagshaw, S.M.; Sprung, C.L.; Benoit, D.; et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Med*. 2017, 43, 1319–1328.
60. Linden, P.K. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect. Dis. Clin. North. Am*. 2009, 23, 535–556.
61. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, et al. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10(Suppl 2):S1.
62. Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14(6):703-9.
63. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 717–23.
64. Lee JH, Ryu YJ, Chun EM, et al. Outcomes and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia that requires mechanical ventilation. *Korean J Intern Med* 2007;22:157–63.
65. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, de La Bellacasa JP, Blasi F, Torres A. Acute Respiratory Distress Syndrome in Mechanically-Ventilated Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29;51(3)

66. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138 (2):109-18.
67. Wilkinson M, Woodhead MA. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(1):59-64.
68. Ewig S, Schafer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2000; 16(6):1193-201.
69. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, Dellinger RP: Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:1477-1483.
70. Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, Gurgui M, Roupie E, Herve J, Fine MJ, Brun-Buisson C, Labarere J: Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009, 37:2867-2874.
71. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy: American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:1418-1426
72. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1730-54.
73. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax.* 2001;56 Suppl 4:IV1-64.
74. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000;31(2):347-82.
75. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, Bilbao A, Quintana JM. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 1;174(11):1249-56.
76. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Ramirez JA, Christiansen KJ, Waterer GW, Pierce RJ, Armstrong JG, Korman TM, Holmes P, Obrosky DS, Peyrani P, Johnson B, Hooy M, Grayson ML: SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008, 47:375-384.
77. Marti C, Garin N, Groscurin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care.* 2012 Jul 27; 16(4):R141.
78. Khan F, Martin-Loeches I. The significance of clinical scores and biological markers in disease severity, mortality prediction, and justifying hospital admissions in patients with community-acquired pneumonia. *Community Acquired Infection*, 2016; Vol.3 (2): 36-42.
79. Mandell, L.A.; Wunderink, R.G.; Anzueto, A.; Bartlett, J.G.; Campbell, G.D.; Dean, N.C.; Dowell, S.F.; File, T.M.; Musher, D.M.; Niederman, M.S.; et al. *Infectious Diseases Society of*



- America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 44; S27–S72.
80. Sligl WI, Marrie TJ. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):563-601.
81. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637–44.
82. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080–4.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. NICE guidelines, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (accessed Sept 15, 2021).
84. Polverino E, Torres Marti A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol.* 2011 Feb;77(2):196-211. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21242952.
85. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 783–90.
86. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008; 68: 1841–54.
87. Khan AR, Riaz M, Abdulhak AA, Al-Tannir MA, Garbati MA, Erwin PJ, et al. The role of statins in prevention and treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e52929.
88. Wunderink RG, Mandell LA. Adjunctive therapy in community acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:311–18.
89. Blum CA, Nigro N, Matthias B, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, double blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1511–18.
90. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:677–86.
91. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, Narumoto O, Kichikawa Y, Kawai M, Tashimo H, Arai H, Horiuchi T, Sakamoto Y. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007;185:249-255.
92. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389-392.
93. Meduri GU, Bell WA, Confalonieri M. Glucocorticoid treatment in community acquired pneumonia without severe sepsis: no evidence of efficacy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:880–2.

94. Salluh JI, Povoja P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care* 2008;12:R76.
95. Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-1444.
96. Oba Y, Salzman GA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *N Engl J Med* 2000;343:813-814.
97. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351–63.
98. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
99. Johnstone J, Mandell LA. Guidelines and quality measures: do they improve outcomes of patients with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27 :71–86.
100. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, et al. Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996; 110: 469–79.
101. Bigatello LM, Stelfox HT, Berra L, et al. Outcome of patients undergoing prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:2491–7.
102. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23: 1638–52
103. Cohen J, Vincent J.L., Adhikari N.K.J., Machado F.R., Angus D.C., Calandra T., Jaton K., Giulieri S., Delaloye J., Opal S. et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect. Dis* 2015, 15, 581–614.
104. Montull B., Menéndez R., Torres A., Reyes S., Méndez R., Zalacaín R., Capelastegui A., Rajas O., Borderías L., Martín-Villasclaras J. et al. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* 2016, 11, e0145929.
105. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710.
106. Le Gall, JR, Lemeshow, S, Saulnier, F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270:2957-63.
107. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
108. Lemeshow S, Teres D, Klar J, et al. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*. 1993;270:2478.
109. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001048.
110. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773–81.

111. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, Rodriguez-Roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):312-8
112. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA.* 1996; 275(2):134-41.
113. F.Tokgoz Akyil, M.Yalcinsoy, A.Hazar, A.Cilli at al. Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia *Pulmonology* 2018; Vol 24 (3):164-169
114. Garau, J., Baquero, F., Perez-Trallero, E., Perez, J. L., Martin-Sanchez, A. M., Garcia-Rey, C., Dal-Re, R. (2008). Factors impacting on length of stay and mortality of community acquired pneumonia. Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Clin.Microbiol. Infect.* 14(4), 322–329.
115. Prina, E., Ferrer, M., Ranzani, O. T., Polverino, E., Cilloniz, C., Moreno, E., Torres, A. (2013). Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 143(3), 767–775.
116. Seligman R, Ramos-Lima L, Oliveira V, Sanvicente C, Elyara F, Pacheco E, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics*(2012),67(11):1321
117. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med.* 2012 Apr;6(2):203-14.
118. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol*, 2011 Mar 15; 173(6):676-82
119. Wma Declaration Of Helsinki – Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects [<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>]
120. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (*OJ L 121*, 1.5.2001, p. 34) [[https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive_en)]
121. Charter of Fundamental Rights of the European Union ( *OJ C 326*, 26.10.2012, p. 391–407) [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:12012P/TXT>]
122. Протоколи на медицина заснована на докази/инфектологија [[http://zdravstvo.gov.mk/infektologija\\_update](http://zdravstvo.gov.mk/infektologija_update)]
123. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59.

124. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>
125. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415-27.
126. Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med* 2006;100:46–55.
127. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:788–800.
128. Schnoor M, Klante T, Beckmann M, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect* 2007;135:1389–97.
129. Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011;37:214–23.
130. Aronsky D, Dean NC. How should we make the admission decision in community-acquired pneumonia? *Med Clin North Am* 2001;85:1397–411.
131. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998;20:820–37.
132. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1709–18.
133. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont GR, Watson S, Linde-Zwirble LW Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 766-772
134. Paganin, F, Lilienthal, F, Bourdin, A, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J* 2004; 24:779.
135. Wilson PA, Ferguson J. Severe community acquired pneumonia: an Australian perspective. *Internal Medicine Journal* 2005; 35: 699-705
136. El-Solh at al. Etiology of Severe community acquired pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:645-651
137. Jackson ML; Neuzil KM; Thompson WW; Shay DK; Yu O; Hanson CA; Jackson LA The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1642-50.
138. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21: 294–302.
139. Sirvent JM, Carmen de la Torre M, Lorencio C, Taché A, Ferri C, Garcia-Gil J, Torres A. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia: a model with data on the first 24h of ICU admission. *Med Intensiva*. 2013 Jun-Jul;37(5):308-15.

140. Brancarti FL, Chow JW, Wagener MM, et al. Is pneumonia really the old man's friend? Two-year prognosis after community-acquired pneumonia. *Lancet* 1993; 342:30-33.
141. Xu J, Yu J, Yang L, Zhou F, Li H, Cao B. Influenza Virus in Community-Acquired Pneumonia: Current Understanding and Knowledge Gaps. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Aug;41(4):555-567.
142. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2009;64(S3):iii1–55.
143. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017;94(3):299-311.
144. Bahlis LF, Diogo LP, Fuchs SC. Charlson Comorbidity Index and other predictors of in-hospital mortality among adults with community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021 Feb 24;47(1):e20200257.
145. Wesemann T, Nüllmann H, Pflug MA, Heppner HJ, Pientka L, Thiem U. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:2.
146. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162: 1059–1064.
147. Patterson C.M., Loebinger M.R. Community acquired pneumonia: Assessment and treatment. *Clin Med (Lond)*. 2012 Jun;12(3):283-6.
148. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K; Competence Network for Community-Acquired Pneumonia study group. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1):139-46.
149. Diaz A., Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnettler K., Saldias F. Clinical Picture and Prognostic Factors for Severe community acquired pneumonia in adults admitted to the intensive care unit. *Arch Bronchopneumol*.2005; 41(1):20-6
150. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, Koornhof HJ. Community acquired pneumonia of diverse etiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a severity of illness score. *Intens Care Med* 1989: 14; 617-622
151. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schutte H, Winning J, Rupp J et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax* 2015; 70: 551–58.
152. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008; 134: 955–62.
153. Abdel Aziz AO, Abdel Fattah M T, Mohamed AH, Abdel Aziz MO, Mohammed MS. Mortality predictors in patients with severe community-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Egypt J Bronchology*, 2016; 10 (2): 155-161
154. Tashiro M, Fushimi K, Takazono T, Kurihara S, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Tashiro T, Kohno S, Izumikawa K. A mortality prediction rule for non-elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2016 Mar 8;16:39.

155. Li G, Cook DJ, Thabane L, Friedrich JO, Crozier TM, Muscedere J, Granton J, Mehta S, Reynolds SC, Lopes RD, Lauzier F, Freitag AP, Levine MA; PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group, and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. *Respir Res.* 2016 Jul 11;17(1):80. doi: 10.1186/s12931-016-0397-5. Erratum in: *Respir Res.* 2016 Oct 7;17 (1):128.
156. Zhang ZX, Yong Y, Tan WC, Shen L, Ng HS, Fong KY. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. *Singapore Med J.* 2018 Apr;59(4):190-198.
157. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, Lin G, Wu M, Li T, Jiang Y. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018 Nov;64:10-15.
158. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for Community acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115: 428-436
159. Ugajin M, Yamaki K, Hirasawa N, Yagi T. Predictive values of semi-quantitative procalcitonin test and common biomarkers for the clinical outcomes of community-acquired pneumonia. *Respir Care.* 2014;59: 564–73.
160. Sibila O, Restrepo MI. Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for the one. *Eur Respir J.* 2019 Feb 28;53(2):1802469.
161. Akagi, T., Nagata, N., Miyazaki, H. et al. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC Geriatr* 19, 3 (2019)
162. Ning P, Zheng Y, Luo Q, Liu X, Kang Y, Zhang Y, Zhang R, Xu Y, Yang D, Xi W, Wang K, Chen Y, An S, Gao Z. Metabolic profiles in community-acquired pneumonia: developing assessment tools for disease severity. *Crit Care.* 2018 May 14;22(1):130.
163. Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2001;16:590-8.
164. Yassin Z, Saadat M, Abtahi H, Rahimi Foroushani A, Peiman S. Prognostic value of on admission arterial PCO2 in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Thorac Dis.* 2016 Oct;8(10):2765-2771.
165. Burri E, Potocki M, Drexler B, et al. Value of arterial blood gas analysis in patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care* 2011;15: R145.
166. Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1097-104.
167. Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med.* 2005 Jul;44(7):710-6.
168. Ito, A., Ishida, T., Tokumasu, H., Washio, Y., Yamazaki, A., Ito, Y., & Tachibana, H. (2017). Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. [Observational Study]. *BMC Pulm Med* 17(1), 78
169. Walden, A. P., Clarke, G. M., McKechnie, S., Hutton, P., Gordon, A. C., Rello, J., Hinds, C. J.(2014). Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care

units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Crit. Care* 18(2), R58.

170. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28:108–21.

171. Sabatier C, Peredo R, Villagr a A, Bacelar N, Mariscal D, Ferrer R, et al. Community-acquired pneumonia: a 7-years descriptive study. Usefulness of the IDSA/ATS 2007 in the assessment of ICU admission. *Med Intensiva.* 2010; 34:237-45.

172. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-92.

173. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62: 348-53.

174. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61: 419-24.

175. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, Bilbao A, Diez R, Pascual S, et al. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect* 2010; 60: 106-13.

176. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, Hill AT: Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011, 37:1409-1420.

177. Fang WF, Yang KY, Wu CL, Yu CJ, Chen CW, Tu CY, Lin MC. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care.* 2011;15(1):R32.

178. Carmo TA, Ferreira IB, Menezes RC, Telles GP, Otero ML, Arriaga MB, Fukutani KF, Neto LP, Agareno S, Filgueiras Filho NM, Andrade BB, Akrami KM. Derivation and Validation of a Novel Severity Scoring System for Pneumonia at Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 15;72(6):942-949.

179. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology.* 2009 Apr;14(3):327-35.

180. K dzio ka I,  wistek R, Borowska K, Tyszecki P, Serebnicki W. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(2):107-111.

181. Alici IO, Capan N, Erturk A, Canbakan S. Comparison of Severity Scoring Systems in Community-Acquired Pneumonia. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: 15-21.

182. Haniffa R, Isaam I, De Silva AP, Dondorp AM, De Keizer NF. Performance of critical care prognostic scoring systems in low and middle-income countries: a systematic review. *Crit Care.* 2018 Jan 26;22(1):18.

183. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011 Jan;39(1):163-9.

## Прилог 1: Користени кратенки, попис на табели и на графикони

---

### *Користени кратенки*

- CAP - community acquired pneumonia
- SCAP - severe community acquired pneumonia
- ICU - intensive care unit
- CURB-65 - confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age  $\geq 65$
- SCAP score - Severe Community Acquired Pneumonia score
- SOFA - Sequential Organ Failure Assessment Score
- SAPSII - Simplified Acute Physiology Score
- APACHEII - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
- MPM - mortality prediction model
- PSI - Pneumonia Severity Index
- SMART-COP score - systolic blood pressure, multi-lobar infiltrate, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, low oxygen, low pH
- C3O - Светска Здравствена организација
- ATS - American Thoracic Society
- IDSA - Infectious Diseases Society of America
- BTS - British Thoracic Society
- SARS - Severe Acute Respiratory Syndrome
- MERS - Middle east respiratory syndrome
- COVID-19 - Coronavirus infectious disease 19
- ARDS - акутен респираторен дистрес синдром
- IL-1 - Интерлеукин 1
- IL-6 - Интерлеукин 6
- TNF - Тумор-некротизиращки фактор
- GSF - Гранулоцитна-колонија стимулирачки фактор
- CRP - Ц реактивен протеин



- PCT - Прокалцитонин
- ALT - Аланин аминотрансфераза
- AST - Аспарат аминотрансфераза
- LDH - Лактат дехидригеназа
- PaO<sub>2</sub> - парцијален притисок на кислород
- FiO<sub>2</sub> - фракција на вдишан кислород
- В.Е - базен екцес
- FER gene - ген одговорен за синтеза на тирозин киназа
- TLR6 - Toll-like рецептор 6
- PCR - Polymerase chain reaction
- ELFA - Enzyme Linked Fluoresce Assay
- САП - среден артериски притисок
- ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест
- ХБИ - хронична ренална инсуфициенција
- АБИ - акутна ренална инсуфициенција
- ЦВИ - цереброваскуларен инзулт
- ДИК - дисиминирана интраваскуларна коагулација
- MODS - Multi organ dysfunction syndrome
- MV - mechanical ventilation
- ЕСМО - extra-corporeal membrane oxygenation
- ROC - Receiver Operating Curve
- AUC - Area Under Curve

## *Попис на табели*

**Табела 1.** Протокол на студијата

**Табела 2.** CURB-65 скор

**Табела 3.** SCAP скор

**Табела 4.** SAPS II индекс

**Табела 5.** SOFA индекс

**Табела 6.** MPM II<sub>0</sub> модел

**Табела 7.** APACHE II скор

**Табела 8.** Општи карактеристики на пациентите поделени според исходот

**Табела 9.** Клинички карактеристики на пациентите при прием поделени според исходот

**Табела 10.** Клинички карактеристики на пациентите регистрирани 24 часа по приемот

**Табела 11.** Клинички карактеристики на пациентите одредени по 48 часа од приемот

**Табела 12.** Биохемиски параметри на пациентите при прием поделени според исходот

**Табела 13.** Ацидобазен статус и гасни анализи при прием кај пациентите

**Табела 14.** Биохемиски карактеристики на пациентите одредени 24 часа по приемот

**Табела 15.** Ацидобазен статус и гасни анализи кај пациентите по 24 часа од приемот

**Табела 16.** Биохемиски параметри кај пациентите мерени по 48 часа од приемот

**Табела 17.** Ацидобазен статус и гасни анализи кај пациентите по 48 часа од приемот

**Табела 18.** Мултиваријантна анализа на параметрите при прием на пациентите

**Табела 19.** Мултиваријантна логистичка регресивна анализа кај пациентите со пневмонија со морталитетот како зависна варијабла 24 часа по приемот

**Табела 20.** Мултиваријантна логистичка регресивна анализа кај пациентите со пневмонија со морталитетот како зависна варијабла 48 часа по приемот

**Табела 21.** Дистрибуција на белодробниот инфилтрат кај пациентите поделени по исход

**Табела 22.** Компликации, тек и хоспитален престој кај пациентите со пневмонија

**Табела 23.** Индекси на тежина на болест кај пациентите поделени според исходот

### *Попис на графикони*

**Графикон 1.** Полова дистрибуција на пациентите според исход

**Графикон 2.** Возраст на пациентите по исход

**Графикон 3.** Сезонска дистрибуција на пациентите поделени според исход

**Графикон 4.** Број на коморбидности кај пациентите поделени според исход

**Графикон 5.** Charlson Comorbidity Index кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 6.** Вкупен морталитет на пациентите во студијата

**Графикон 7.** Состојба на свест кај пациентите при прием

**Графикон 8.** Телесна температура во трите мерења (на прием-0, после 24 часа и после 48 часа) кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 9.** Вредности на пулс во трите мерења (0, по 24 и по 48 часа) кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 10.** Број на респирации во трите мерења кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 11.** Среден артериски притисок (САП) во трите мерења кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 12.** Хемоглобин во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 13.** Хематокрит во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 14.** Тромбоцити во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 15.** Гликемија во три мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 16.** Вредности на уреа во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 17.** Вредности на креатинин во три мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 18.** Вредности на калемија во три мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 19.** Вредности на натриемија во три мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 20.** Вредности на калцемија во три мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 21.** Вкупен билирубин во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 22.** Вредности на АЛТ во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 23.** Вредности на ЛДХ во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 24.** Албуминемија во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 25.** Вредности на ЦРП во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 26.** Вредности на ПЦТ во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 27.** Висина на рН во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 28.** Вредности на лактати во трите мерења кај пациентите поделени по исход

**Графикон 29.** Приказ на кислородната сатурација во трите мерења кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 30.** ROC крива на независните предиктори на исход при прием на одделот

**Графикон 31.** ROC крива на независните предиктори на исход по 24 часа од прием

**Графикон 32.** ROC крива на независните предиктори на исход по 48 часа од прием

**Графикон 33.** Микробиолошки изолати од респираторен тракт

**Графикон 34.** Рентгенграфска дистрибуција на воспалителниот инфилтрат

**Графикон 35.** Тип на пневмонија кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 36.** Септичен шок кај пациенти со пневмонија поделени според исходот

**Графикон 37.** APDC кај пациентите со пневмонија поделени според исходот

**Графикон 38.** CURB - 65 кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 39.** Вредности на sCAP скор кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 40.** SAPS II кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 41.** SOFA скор во три мерења кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 42.** MPM индекс кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 43.** APACHE II кај пациентите поделени според исходот

**Графикон 44.** ROC крива на sCAP скор

**Графикон 45.** ROC крива на SAPS II скор

**Графикон 46.** ROC крива на APACHE II скор

**Графикон 47.** ROC криви на SOFA скор во трите мерења

**Графикон 48.** ROC крива на MPM во трите мерења

**Графикон 49.** ROC анализа на сите индекси за компарација на предиктивната вредност