

А.В.Говорин, В.В.Горбунов, С.А.Лукьянов, Е.Н.Романова

Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А (H1N1)

ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Росздрава": 672090, Чита, ул. Горького, 39а

A.V.Govorin, V.V.Gorbunov, S.A.Lukyanov, E.N.Romanova

Prognostic value of several clinical and laboratory parameters in patients with pneumonia associated with pandemic influenza A (H1N1) virus

Summary

One hundred and fifteen patients with viral pneumonia caused by highly pathogenic influenza A (H1N1) virus were examined. Of them, 38 were admitted to intensive care units. This disease was shown to develop more frequently in young patients; mostly it was secondary viral-and-bacterial pneumonia. The multivariate regression model included 34 parameters measured in all patients. The independent poor prognostic factors were early development of acute respiratory distress-syndrome, elevated blood levels of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase and leukocytosis.

Key words: viral pneumonia, influenza A (H1N1) virus, multivariate analysis, acute respiratory distress-syndrome, creatine phosphokinase.

Резюме

Были обследованы 115 пациентов с вирусной пневмонией при высокопатогенном гриппе А (H1N1), 38 из которых были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Показано, что заболевание чаще развивается у молодых пациентов, в большинстве случаев — это вторичная вирусно-бактериальная пневмония. В многофакторную регрессионную модель включены 34 показателя, определенные у всех больных. Независимыми прогностически неблагоприятными критериями являются развитие раннего острого респираторного дистресс-синдрома, повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы крови, а также лейкоцитоз.

Ключевые слова: вирусная пневмония, грипп А (H1N1), многофакторный анализ, респираторный дистресс-синдром, креатинфосфокиназа.

11 июня 2009 г. официально считается днем начала первой пандемии гриппа в XXI веке. В этот день Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о глобальной угрозе нового высокопатогенного гриппа, вызываемого штаммом типа А / California / 04 / 2009 (H1N1) [1]. Помимо высокой контагиозности этот грипп отличала повышенная частота тяжелых форм инфекции, клинически проявлявшихся развитием вирусной пневмонии. Именно развитие вирусной пневмонии обуславливало госпитализацию пациентов, тяжесть их состояния и, в конечном итоге, летальный исход при высокопатогенном гриппе. Первые случаи вирусной пневмонии при гриппе типа А (H1N1) были зафиксированы в Мексике в период с марта по апрель 2009 г. За это время в стране 2 155 человек заболели вирусной пневмонией, 100 пациентов умерли [2–4]. В Российской Федерации одним из первых регионов, где началась эпидемия, и первым, где были официально зарегистрированы летальные исходы при высокопатогенном гриппе (ВПГ), стал Забайкальский край. В крае с населением 1 млн 117 тыс. человек за 12 нед. эпидемии ОРВИ различной степени тяжести перенесли > 129 тыс. человек (11,5 % населения). Официальное количество пациентов, заболевших вирус-

ной пневмонией за этот период, составило 4 826. Согласно критериям ВОЗ, эпидемия гриппа в Забайкалье была расценена как тяжелая. Пик заболеваемости пришелся на начало ноября 2009 г., когда в стационарах края одновременно 45–50 больных с вирусной пневмонией находились в реанимационных отделениях, 12–15 пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [5]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения и прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей при вирусной пневмонии во время эпидемии гриппа типа А (H1N1).

Материалы и методы

Проведен анализ 115 клинических случаев вирусной пневмонии при гриппе у пациентов, находившихся на стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях г. Читы в период с октября по декабрь 2009 г.

Критериями включения в исследование явились: типичные клинические проявления гриппа в начале заболевания (при поступлении или анамнестически), физикальные признаки инфильтрации легочной ткани и ее рентгенологическое подтверждение.

Критериями исключения из исследования были: возраст < 15 и > 70 лет, хроническая сердечная недостаточность II и выше функционального класса по NYHA, злокачественные новообразования, заболевания печени, ВИЧ-инфекция. У большинства больных диагноз был прижизненно верифицирован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 3 случаях высокопатогенный грипп был установлен ретроспективно по данным вирусологического исследования секционного материала. У всех пациентов проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, посев мокроты. У пациентов с пневмонией тяжелой степени, находившихся в отделениях интенсивной терапии, проводилось исследование газового состава крови, коагулограмма. Всем больным проведена рентгенография органов грудной клетки и / или компьютерная томография. Все пациенты получали противовирусную терапию озельтамивиром в рекомендуемых дозах, при тяжелой пневмонии – 2-компонентную противовирусную терапию (озельтамивир + ингавирин / интерферон- α -2b); 2-компонентную антибактериальную терапию (преимущественно защищенный пенициллин + макролид / респираторный фторхинолон IV поколения) [6]. Всем больным тяжелой пневмонией проводилась респираторная поддержка: ингаляция увлажненного кислорода 2–4 л / мин; неинвазивная вентиляция легких в режимах ViPAP (вентиляция 2-уровневым положительным давлением) и CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях); при необходимости – интубация трахеи с ИВЛ, во всех случаях с высоким уровнем РЕЕР (положительное давление в конце выдоха). Проводилась терапия антикоагулянтами по показаниям; противошоковая, дезинтоксикационная терапия. [7] Все умершие больные направлялись на патологоанатомическое исследование.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica 7.0 for Windows*. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием непараметрического критерия – χ^2 Пирсона, при необходимости с применением поправки Йетса на непрерывность. При построении многофакторной модели применялся F-критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов первичная вирусная пневмония была установлена в 25 (21,7 %) случаях. Под первичной вирусной пневмонией подразумевалось прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа. Пневмония у данной категории больных развивалась на 2–3-и сут. от острого начала гриппа. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония выявлена у 82 (71,3 %) пациентов; интервал между манифестацией вирусной инфекции и поражением паренхимы легких составлял от 4 до 10 сут. Бактериальная флора, по данным исследования мокроты, была представлена, главным образом, *Streptococcus pneumoniae* (48,3 %) и *Staphylo-*

coccus aureus (40,3%). Преимущественно бактериальная пневмония как следствие перенесенной вирусной инфекции установлена у 8 (6,9 %) больных, развивалась в срок от 11–14 до 30 сут. с того момента, как пациент переболел гриппом. Среди всех включенных в исследование больных у 38 (33,04 %) диагностирована тяжелая пневмония, эти пациенты были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Применялись критерии тяжести пневмонии, предложенные Американским торакальным обществом совместно с Американским обществом инфекционных заболеваний. В первую очередь выделялись пациенты со следующими показателями: частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 в минуту; сатурация артериальной крови кислородом (SpO_2) ≤ 90 %; отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе $PaO_2 / FiO_2 \leq 250$; инфильтрация ≥ 2 долей легких и лейкопения (уровень лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9 / л$) [8].

Пациенты с тяжелой пневмонией ($n = 38$) составили 1-ю группу исследования, с нетяжелой – 2-ю группу ($n = 77$). Из включенных в исследование умерли 10 пациентов из 1-й группы (26,3 %).

В возрастной структуре больных вирусными пневмониями подавляющее большинство составляли пациенты в возрасте от 20 до 45 лет – 81 (70,4 %). Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

Наибольшее число пациентов с тяжелой пневмонией и летальным исходом отмечалось в возрастной группе от 20 до 45 лет – 73,8 % и 80 % от общего количества случаев соответственно (рис. 2). Половое соотношение исследуемых в группах было следующим: 18 мужчин и 20 женщин – в 1-й группе; 35 мужчин и 42 женщины – во 2-й.

На протяжении всего периода эпидемии было установлено, что вирусная пневмония тяжелее протекает у лиц с избыточной массой тела и алиментарно-конституциональным ожирением (АКО). Также замечено, что именно эта категория больных входит в группу риска в плане исхода заболевания. Среди всех обследованных доля пациентов с избыточной массой тела и АКО составила 47,8 % (55 человек).

В распределение по индексу массы тела (ИМТ) в общей структуре больных представлено на рис. 3. Среди пациентов с тяжелой вирусной пневмонией ($n = 38$) у 26 (68,4 %) была избыточная масса тела или

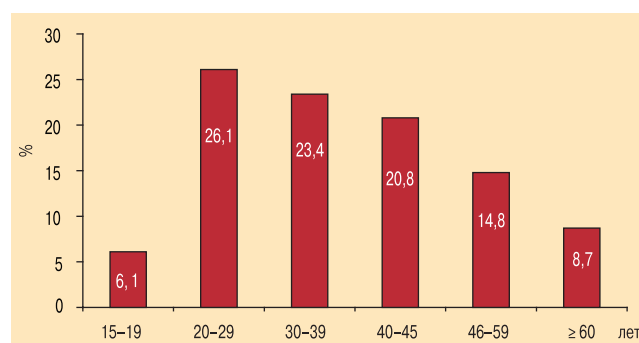


Рис. 1. Возрастная структура больных

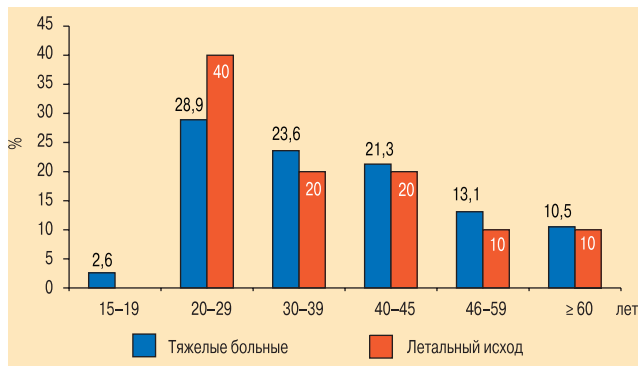


Рис. 2. Возрастная структура больных тяжелой пневмонией и летальным исходом

АКО. Среди умерших пациентов избыточная масса тела была у 1 человека (10 %); АКО I степени — у 3 (30 %); АКО II степени — у 3 (30 %); АКО III степени — у 1 пациента (10 %).

Группы больных тяжелой и нетяжелой ВП различались по уровню ИМТ: $\chi^2 = 9,65$, при $p < 0,002$, а также по ИМТ у больных с неблагоприятным (летальным) исходом заболевания: $\chi^2 = 7,81$, при $p = 0,0052$ ($\chi^2 = 6,07$, $p < 0,015$ — поправка Йетса).

Выявлено, что у больных вирусной пневмонией имело место повышение сывороточных трансаминаз: кратное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); креатинфосфокиназы (КФК) > 250 МЕ / л; лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 500 МЕ / л, что, возможно, было связано с развитием рабдомиолиза скелетных мышц, который усугубляет дыхательную недостаточность и гипоксемию. Ранее высказывались предположения, что сам вирусный агент может вырабатывать мышечно-специфичные токсины [9]. Вероятно, увеличение данных лабораторных показателей (особенно КФК и ЛДГ) связано с развитием острого миокардита, ухудшающего течение заболевания и его прогноз. У больных 1-й группы повышение КФК и ЛДГ было выявлено в 65,7 % случаев (у 25 человек), во 2-й группе — у 6 пациентов (7,8 %). Среди умерших повышение ферментов отмечено у 9 человек (90 %). Больные 1-й и 2-й группы различались по показателю повышенного содержания трансаминаз в крови: $\chi^2 = 43,47$ (40,57 — с поправкой Йетса), при $p < 0,00001$. Статистически значимым было и повышение КФК и ЛДГ в крови в плане неблагоприятного исхода заболевания: $\chi^2 = 22,11$ (18,74 — с поправкой Йетса), при $p < 0,00001$.

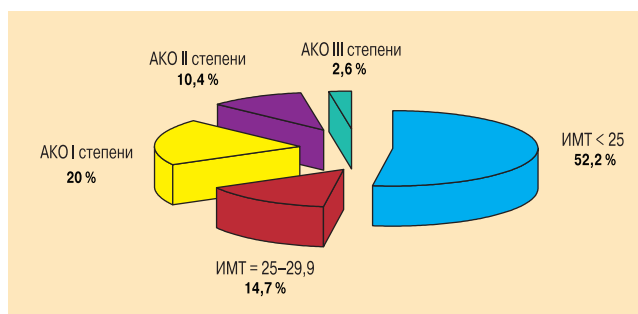


Рис. 3. Распределение больных по ИМТ

Клинически рабдомиолиз у исследуемой группы больных проявлялся синдромом усталости дыхательных мышц, асинхронизированным торакоабдоминальным дыханием, появлением признаков почечной недостаточности. Рабдомиолиз межреберных мышц по данным патологоанатомических секций был выявлен в 9 из 10 случаев.

По данным патологоанатомических исследований непосредственной причиной смерти больных с вирусной пневмонией являлось развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), морфологически представленного интерстициально-альвеолярным отеком легких и гиалиновой пневмопатией. Клинически ОРДС проявлялся резистентной к проводимой терапии одышкой, физикальной картиной некардиогенного отека легких, прогрессирующим снижением сатурации, обширным затемнением легочных полей по данным рентгенографии.

Заслуживает внимания и тот факт, что в 100 % случаев летальных исходов методом ПЦР была обнаружена РНК вируса гриппа A/H1-Swine, что подтверждает диагноз грипп А (H1N1).

Многофакторный анализ

Связь данных анамнеза, клинических показателей, результатов лабораторного и инструментального обследований с тяжестью заболевания и летальным исходом оценивалась в регрессионной модели, включающей в себя 34 показателя (описаны выше).

При проведении 1-факторного анализа выявлено 10 клинических и лабораторно-инструментальных показателей, определяемых при поступлении, которые в наибольшей степени ассоциированы с тяжестью вирусной пневмонии. При расчете регрессионного коэффициента учитывались количественные показатели, при оценке относительного риска — качественный признак. К ним отнесены: молодой возраст (< 45 лет, по ВОЗ), высокий ИМТ (≥ 30 кг / м²), сроки от острого начала гриппа до развития пневмонии (≥ 3 сут.), наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), SpO₂ ≤ 90 %, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 100 в минуту, лейкопения

Таблица 1
Относительный риск показателей в 1-факторной прогностической модели тяжести вирусной пневмонии

Показатель	β^*	Относительный риск (95%-ные границы ДИ)	p
Возраст	$-0,179 \pm 0,05$	1,17 (0,64; 2,14)	0,06
ИМТ, кг / м ²	$0,11 \pm 0,04$	2,36 (1,32; 4,21)	0,01
Срок заболевания	$-0,12 \pm 0,04$	1,66 (0,98; 2,79)	0,04
ХОБЛ	$0,18 \pm 0,03$	1,73 (1,04; 2,86)	0,061
SpO ₂ , %	$-0,47 \pm 0,06$	6,73 (3,94; 11,49)	0,0001
ЧСС	$0,12 \pm 0,05$	4,05 (2,35; 6,98)	0,015
Лейкоциты	$-0,22 \pm 0,07$	3,25 (2,10; 5,03)	0,05
Палочкоядерные, %	$0,13 \pm 0,04$	4,6 (0,66; 9,7)	0,002
КФК	$0,19 \pm 0,06$	5,61 (3,24; 9,73)	0,004
V инфильтрации	$0,30 \pm 0,06$	4,46 (2,64; 7,54)	0,006

Примечание: * — β (beta) — регрессионный коэффициент; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2
Прогностическое значение показателей
в многофакторной предсказующей модели
тяжести вирусной пневмонии

Показатель	β	Относительный риск (95%-ные границы ДИ)	p-level
SpO ₂ , %	-0,46 ± 0,06	6,73 (3,94; 11,49)	0,0001
V инфильтрации	0,27 ± 0,06	4,46 (2,64; 7,54)	0,0002
КФК	0,16 ± 0,06	5,61 (3,24; 9,73)	0,008
Сроки заболевания	-0,14 ± 0,04	1,66 (0,98; 2,79)	0,0025
Палочкоядерные, %	0,13 ± 0,04	4,6 (0,66; 9,7)	0,003
ИМТ	0,10 ± 0,03	2,36 (1,32; 4,21)	0,03

($\leq 4,0 \times 10^9$ / л), уровень палочкоядерных нейтрофилов (≥ 10 %), уровень общей КФК (≤ 250 ЕД), объем (V) инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки (количество пораженных сегментов, качественно – ≥ 4) (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли исследованных факторов в степени тяжести данного заболевания. Однако для определения более точного прогноза, выделения признаков, обладающих независимой прогностической значимостью, на следующем этапе был проведен многофакторный анализ.

При проведении многофакторного регрессионного анализа первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с тяжестью вирусной пневмонии. Включение последующих переменных проводилось только в случае, если их добавление увеличивало общую прогностическую мощность модели.

Результаты многофакторного регрессионного анализа (табл. 2) показали, что наиболее тесно связанным с тяжестью вирусной пневмонии оказался уровень SpO₂ (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных об объеме инфильтрации легочной ткани (шаг 2), уровне в крови общей КФК (шаг 3), времени от начала гриппа до развития пневмонии (шаг 4), проценте палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови (шаг 5) и показателе ИМТ (шаг 6). При добавлении других показателей в дополнение к уже отобраным не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 57,055 с уровнем значимости $p < 0,00002$, что свидетельствует о высокой чувствительности и достоверности данной математической модели.

Таблица 3
Независимые предикторы неблагоприятного исхода
при вирусной пневмонии

Показатель	β	Относительный риск (95%-ные границы ДИ)	p-level
ОРДС	0,58 ± 0,08	38,44 (5,0; 284,8)	0,0001
КФК	0,17 ± 0,08	25,5 (3,37; 192,9)	0,03
Лейкоциты	0,126 ± 0,05	4,75 (1,51; 14,88)	0,0168
ЛДГ	0,18 ± 0,08	27,96 (3,7; 211)	0,027

При задании летального исхода заболевания в качестве прогнозируемого параметра было выявлено, что независимой прогностической способностью обладают только 4 показателя, представленные в табл. 3.

Среди всех оцениваемых показателей наиболее тесно связанным с неблагоприятным исходом при вирусной пневмонии оказалось наличие даже ранних проявлений ОРДС (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных об уровне в крови общей КФК (шаг 2), лейкоцитозе $\geq 15 \times 10^9$ / л при поступлении (шаг 3) и уровне в крови ЛДГ (шаг 4). При добавлении других показателей в дополнение к уже отобраным не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности. Таким образом, наличие даже ранних признаков ОРДС увеличивает риск летального исхода у больных с вирусной пневмонией в 38 раз, высокий уровень ЛДГ и КФК в крови – в 28 и 25 раз соответственно.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 74,933 с уровнем значимости $p < 0,00001$, что также свидетельствует о высокой чувствительности и достоверности данной математической модели.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Грипп типа А (H1N1) часто протекает с развитием вирусной пневмонии, причем в большинстве случаев – это вторичная вирусно-бактериальная пневмония (71,3 %).
2. Клиническая тяжесть заболевания в наибольшей степени определяется следующими факторами: сатурацией артериальной крови кислородом (SpO₂), объемом инфильтрации легочной ткани, уровнем в крови общей КФК, временем от начала гриппа до развития пневмонии, процентом палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови, показателем ИМТ.
3. Вирусная пневмония при гриппе А (H1N1) характеризуется неблагоприятным прогнозом. Критериями высокого риска летального исхода являются наличие ОРДС, лейкоцитоз при поступлении, уровни в крови КФК и ЛДГ.

Литература

1. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Небольсин В.Е. и др. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении "мексиканского" пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (3–4): 15–17.
2. Dominguez-Cherit G., Lapinsky S., Macias A.E. et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. J.A.M.A. 2009; 302 (4): 1880–1887.
3. Patel M., Dennis A., Flutter C. et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. Br. J. Anaesth. 2010; 104 (2): 128–142.
4. Chowell G., Bertozzi S.M., Colchero A. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 674–683.

5. Новостной портал медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Забайкальского края; <http://www.chitazdrav.ru>
6. Временные метод. рекомендации "Схемы лечения и профилактики гриппа вызванного вирусом типа А / H1N1 Минздравсоцразвития РФ в редакции от 3 нояб. 2009 года". М.; 2009.
7. Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС: Метод. рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ. М.; 2006.
8. *Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Тяжелая внебольничная пневмония. Рус. мед. журн. 2001; 5: 127–133.

Информация об авторах

Говорин Анатолий Васильевич – д. м. н., проф., акад. РАЕН, ректор ЧГМА; тел. (3022) 35-43-24, факс (3022) 32-30-58, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru

Горбунов Владимир Владимирович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЧГМА; тел.: 8-914-470-29-33, e-mail: gorbunovv.2008@mail.ru

Лукьянов Сергей Анатольевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЧГМА; тел.: 8-924-277-29-71; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

Романова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии ЧГМА; тел.: 8-924-277-59-27; e-mail: frkmacadem_chita@mail.ru

Поступила 15.10.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК [616.24-002-06:616.98:578.831]-037