

С.А. Лукьянов¹, В.В. Горбунов², А.В. Говорин², Е.Н. Романова²**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В МНОГОФАКТОРНОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ ПРИ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЯХ
ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА ТИПА А(H1N1)**¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита II ОАО «РЖД», Чита²ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава», Чита

Обследован 121 пациент с вирусной пневмонией при высокопатогенном гриппе А(H1N1), 40 из которых были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Показано, что заболевание чаще развивается у молодых, 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, креатинфосфокиназа

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME INDEXES OF MULTI-FACTORIAL REGRESSION
MODEL IN VIRAL PNEUMONIA DURING PANDEMY OF INFLUENZA A(H1N1)**S.A. Lukyanov¹, V.V. Gorbunov², A.V. Govorin², E.N. Romanova²*Railway Clinical Hospital at Chita II station of Russian Railway Ltd, Chita
Chita State Medical Academy, Chita*

121 patients with viral pneumonia in highly pathogenic influenza A (H1N1) were examined, 40 of them were hospitalized to the intensive care units. This disease is shown to develop more frequently in young age and it is secondary virus-bacterial pneumonia in most cases. 34 indices determined in all patients, were included into the multi-factor regression model. The independent prognostically unfavorable criteria were the development of early acute respiratory distress-syndrome, the elevated level of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase of blood. Leukocytosis was also observed.

Key words: viral pneumonia, influenza A (H1N1), multifactor analysis, creatine phosphokinase

11 июня 2009 года официально считается днем начала первой пандемии гриппа в XXI веке. В этот день Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной угрозе нового высокопатогенного гриппа, вызываемого штаммом типа А/California/04/2009 (H1N1) [3]. Помимо высокой контагиозности этот грипп отличала повышенная частота тяжелых форм инфекции, клинически проявлявшихся развитием вирусной пневмонии (ВП). Именно развитие ВП обуславливало госпитализацию пациентов, тяжесть их состояния и, в конечном итоге, летальный исход при высокопатогенном гриппе. Первые случаи ВП при гриппе типа А (H1N1) были зафиксированы в Мексике в период с марта по апрель 2009 года. За это время в стране 2155 человек заболели ВП, 100 пациентов умерли [6–8]. 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 миллион 117 тысяч человек за 12 недель эпидемии ОРВИ различной степени тяжести перенесли более 129 тысяч (11,5 % населения). Официальное количество пациентов, заболевших ВП за этот период, составило 4826. Согласно критериям ВОЗ, эпидемия гриппа в Забайкалье была расценена как тяжелая. Пик заболеваемости пришелся на начало ноября 2009 года, когда в ста-

ционарах края одновременно 45–50 больных с ВП находились в реанимационных отделениях, 12–15 пациентам проводилась ИВЛ [4]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения и прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей при вирусных пневмониях во время эпидемии гриппа типа А/H1N1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 121 клинического случая ВП при гриппе у пациентов, находившихся на стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях города Читы в период с октября по декабрь 2009 года, главным образом, на базе терапевтического стационара НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита II ОАО «РЖД».

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 моложе 15 и старше 70 лет, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA и выше, злокачественные новообразования, заболевания печени,

ВИЧ-инфекция. У большинства больных диагноз был прижизненно верифицирован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В трех случаях высокопатогенный грипп был установлен ретроспективно по данным вирусологического исследования секционного материала. Всем пациентам проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, посев мокроты. Пациентам с пневмонией тяжелой степени, находившимся 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 — двухкомпонентную противовирусную терапию (озельтамивир + ингавирин/интерферон- α -2b); двухкомпонентную антибактериальную терапию (преимущественно, защищенный пенициллин + макролид/респираторный фторхинолон IV поколения) [6]. Всем больным тяжелыми пневмониями проводилась респираторная поддержка: ингаляция увлажненного кислорода 2–4 л/мин; неинвазивная вентиляция легких в режимах BiPAP (вентиляция двухуровневым положительным давлением) и CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях); при необходимости — интубация трахеи с искусственной вентиляцией легких, во всех случаях с высоким уровнем РЕЕР (положительное давление в конце выдоха). Проводилась терапия антикоагулянтами по показаниям; противошоковая, дезинтоксикационная терапия [5]. Все умершие больные направлялись на патологоанатомическое исследование.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica 7.0*. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием непараметрического критерия χ -квадрат Пирсона (χ^2), 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 (20,6 %) случаях. Под первичной вирусной пневмонией подразумевалось прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа, пневмония у данной категории больных развивалась на вторые — третьи сутки от острого начала гриппа. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония выявлена у 88 (72,7 %) пациентов, интервал между манифестацией вирусной инфекции и поражением паренхимы легких составлял от 4 до 10 суток. Бактериальная флора по данным исследования мокроты была представлена, главным образом, *Str. pneumonia* (52,5 %) и *St. aureus* (38 %). Третичная пневмония (бактериальная), как следствие перенесенной вирусной инфекции, установлена у 8 (6,6 %)

больных, развивалась в срок от 11 — 14 до 30 суток с того момента, как пациент переболел гриппом. Среди всех включенных в исследование больных у 40 (33,05 %) выставлена тяжелая пневмония, эти пациенты были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Применялись критерии тяжести пневмонии, предложенные Американским торакальным обществом (ATS) совместно с Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA). В первую очередь выделялись пациенты со следующими показателями: частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 /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 двух и более долей легких и лейкопения (уровень лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9$ /л) [1].

Пациенты с тяжелыми пневмониями ($n = 40$) составили I группу исследования, пациенты с нетяжелыми пневмониями — II группу ($n = 81$). Среди включенных в исследование умерло 10 больных в I группе (25 %).

В возрастной структуре больных вирусными пневмониями подавляющее большинство составляют пациенты в возрасте от 20 до 45 лет — 87 (71,9 %).

Наибольшее число пациентов с тяжелыми пневмониями и летальных исходов отмечалось в возрастной группе от 20 до 45 лет — 74,5 % и 80 % от общего количества случаев соответственно. Половое соотношение исследуемых групп было следующим: 18 мужчин и 22 женщины в I группе и 35 мужчин и 46 женщин во II группе.

Выявлено, что у больных вирусными пневмониями имело место повышение сыровороточных трансаминаз: кратное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); креатинфосфокиназы (КФК) более 250 МЕ/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 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 (*P. Visvesvaran, J. Guntupalli*; 1999). Вероятно, увеличение данных лабораторных показателей (особенно КФК и ЛДГ) связано с развитием острого миокардита, ухудшающего течение заболевания и прогноз. У больных I группы повышение КФК и ЛДГ было выявлено в 67,5 % случаев (у 27 человек), во II группе — у 6 пациентов (7,4 %). Среди умерших повышение ферментов отмечено у 9 человек (90 %). Больные I и II групп различались по показателю повышенного содержания трансаминаз в крови: $\chi^2 = 43,47$ (40,57 с поправкой Йетса), при уровне $p < 0,00001$. 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 уровне $p < 0,00001$.

Клинически рабдомиолиз у исследуемой группы больных проявлялся синдромом усталости ды-

хательных мышц, асинхронизированным торако-абдоминальным 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, морфологически представленного интерстициально-альвеолярным отеком легких и гиалиновой пневмопатией. Клинически респираторный дистресс-синдром 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 А/Н1-*Swine*, что подтверждает диагноз гриппа А/Н1N1.

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ

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

При проведении однофакторного анализа выявлены 10 клинических и лабораторно-инструментальных показателей, определяемых при поступлении, которые в наибольшей степени ассоциированы с тяжестью ВП. При расчете регрессионного коэффициента учитывались количественные показатели, при оценке относительного риска — качественный признак.

К ним отнесены: молодой возраст (до 45 лет по ВОЗ), высокий индекс массы тела (≥ 30 кг/м²), сроки от острого начала гриппа до развития пневмонии (≥ 3 суток), наличие хронической обструктивной

болезни легких, сатурация гемоглобина кислородом — $SpO_2(\%) \leq 90$ %, частота сердечных сокращений ≥ 100 в минуту, лейкопения ($\leq 4,0 \times 10^9/\lambda$), уровень палочкоядерных нейтрофилов (≥ 10 %), уровень общей КФК (≥ 250 ЕД), объем 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 предсказующей значимостью, на следующем этапе проведен многофакторный анализ.

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

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали (табл. 2), что наиболее тесно связанным с тяжестью вирусной пневмонии оказался уровень сатурации — SpO_2 (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 1
Относительный риск показателей в однофакторной предсказывающей модели тяжести ВП

Показатель	β^*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	<i>p</i>
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
Сроки 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 — регрессионный коэффициент.

Таблица 2

Прогностическое значение показателей в многофакторной предсказывающей модели тяжести вирусной пневмонии

Показатель	β^*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	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

Примечание: * β – регрессионный коэффициент.

Таблица 3

Независимые предикторы неблагоприятного исхода при вирусной пневмонии

Показатель	β^*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	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

Примечание: * β – регрессионный коэффициент.

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

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

ВЫВОДЫ

1. Грипп типа А(H1N1) часто протекает с развитием вирусной пневмонии, причем в большинстве случаев – это вторичная вирусно-бактериальная пневмония (72,7 %).

2. Клиническая тяжесть заболевания в наибольшей степени определяется следующими

факторами: сатурацией артериальной крови кислородом, 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, уровни в крови КФК и ЛДГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Русский Медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 127–133.
2. Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа вызванного вирусом типа А/H1N1 Минздравсоцразвития РФ в редакции от 3 ноября 2009 года».
3. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 / С.Я. Логинова, С.В. Борисевич, В.Е. Небольсин и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 15–17.
4. Новостной портал медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Забайкальского края. – <http://www.chitazdrav.ru/>
5. Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС: Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ. – М., 2006.

6. Chowell Gerardo Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza / Gerardo Chowell, Stefano M. Bertozzi, Arantxa Colchero // The New England Journal Of Medicine. — 2009. — Vol. 361. — P. 674—683.

7. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico / G. Dominguez-Cherit, S. Lapin-

sky, A.E. Macias et al. // JAMA. — 2009. — Vol. 302. — P. 1880—1887.

8. Pandemic (H1N1) 2009 influenza / M. Patel, A. Dennis, C. Flutter et al. // British Journal of Anaesthesia. — 2010. — Vol. 104(2). — P. 128—142.

Сведения об авторах

Говорин Анатолий Васильевич – ректор ЧГМА, д.м.н., профессор, академик РАЕН; г. Чита, 672090, ул. Горького 39-а, тел. (3022) 35-43-24, факс (3022) 32-30-58, pochta@medacadem.chita.ru

Горбунов Владимир Владимирович – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЧГМА, д.м.н., профессор; г. Чита, 672000, ул. Токмакова 46-5, 89144702933, gorbunovv.2008@mail.ru

Лукьянов Сергей Анатольевич – врач НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-II ОАО «РЖД»; г. Чита, 672006, ул. Горбунова, 11; 89242772971; lukyanov-sergei@mail.ru

Романова Елена Николаевна – доцент кафедры поликлинической терапии ЧГМА, к.м.н.; г. Чита, 672020, ул. Бекетова 46-12; 89242775927; fpkmacadem_chita@mail.ru