

Вейн В.И., Руднов В.А., Багин В.А.

Факторы риска неблагоприятного исхода у больных пневмонией тяжёлого течения вызванной вирусом гриппа А (H1N1)

Городская клиническая больница №40, Екатеринбург; Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Vein V.I., Rudnov V.A., Bagin V.A.

Risk factors of death at patient with severe influenza A(H1N1) pneumonia

Резюме

Ретроспективно, у 70 пациентов с пневмонией тяжёлого течения вызванной вирусом гриппа А (H1N1), госпитализированных в ОРИТ Екатеринбурга в период эпидемии в ноябре-декабре 2009 года посредством расчёта отношения шансов (ОШ) и ROC-анализа определены факторы риска неблагоприятного исхода. В качестве предикторов высокого риска смерти следует рассматривать количественные значения шкал APACHE II > 6 баллов; SOFA > 3 баллов; LIS > 2,5 баллов; число лейкоцитов $\leq 2,7 \times 10^9/\text{л}$; их юных форм лейкоцитов $\leq 15\%$; количество тромбоцитов $\leq 148 \times 10^9/\text{л}$ и коэффициент оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 268 \text{ мм.рт.ст.}$ Из сопутствующей патологии наиболее значимое негативное влияние на течение заболевания оказывают ожирение - ОШ = 3,18 (95% ДИ 1,08-9,32), и ишемическая болезнь сердца - ОШ = 4,14 (95% ДИ 1,31-3,18).
Ключевые слова: Вирус А(H1N1), пневмония тяжёлого течения, факторы смертельного исхода

Summary

In a servey evaluation assessment we retrospectively reviewed the notes of 70 adult patients admitted to the hospital and subsequently confirmed to have contracted H1N1 between November and December 2009. all these patients have hospitalized in ICU Yekaterinburg city. We have defined risk factors of death at patient with severe influenza A(H1N1) pneumonia the accuracy of each score in predicting outcome was assessed by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve, calculating the area under the ROC curve (AUC) with 95% Confidence intervals and calculating odds ratio (OR). Predictors high risk of death, in our trial, are APACHE II score > 6; SOFA score > 3; LIS score > 2,5; leukocytes numbers $\leq 2,7 \times 10^9/\text{l}$; young form of leukocytes $\leq 15\%$; Platelets $\leq 148 \times 10^9/\text{l}$ and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio $\leq 268 \text{ mm.Hg.}$ Obesity and IHD are most important premorbid diseases which have determined high risk of death at patient with severe influenza A(H1N1) pneumonia – Obesity OR = 3,18 (95% CI 1,08-9,32); IHD OR 4,14 (95% CI 1,31-3,18).
Key words: influenza A(H1N1), severe pneumonia, factors risk of death

Введение

Грипп, вызванный новым штаммом вируса А/H1N1/КАЛИФОРНИЯ/04/09 (далее А/H1N1/09), – это острая вирусная инфекция, легко распространяемая от человека к человеку. Новый штамм образовался из человеческого вируса гриппа А (подтип H1N1, который в 1918 году вызвал пандемию «испанки») и частично из нескольких штаммов вируса гриппа, обычно распространённых только у свиней.

В англоязычных источниках распространено сокращение S-OIV: Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses. Указанный штамм вируса ранее никогда не циркулировал среди людей. Этот вирус не связан с вирусами предыдущих или текущей эпидемиями сезонного гриппа среди людей. В настоящее время вирус гриппа А/H1N1/09 циркулирует во многих странах мира, и им может заболеть любой человек из различной возрастной группы [1]. В

октябре 2009 года в Вашингтоне (округ Колумбия, США) на международном консультационном совещании ВОЗ было пересмотрено руководство по клиническим методам ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009. После анализа имеющихся клинических данных отмечено, что факторы риска тяжёлого течения при патологии вызванной вирусом гриппа А (H1N1) и сезонным гриппом аналогичны. Эксперты ВОЗ выделили следующие факторы риска тяжёлого течения инфекционного процесса при патологии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1): новорожденные и дети младшего возраста, в особенности, дети младше 2 лет, беременные женщины, лица любого возраста с хронической болезнью легких и патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС, ХСН), нарушениями обмена веществ, хроническими заболеваниями почек, печени, с патологией со стороны нервной системы (включая нейромышечные,

нейрокогнитивные нарушения и эпилепсию), гемолитическими и иммунодефицитными состояниями. Кроме того, в данную категорию попадают дети и подростки, постоянно получающие терапию НПВС и лица в возрасте 65 лет и старше.

В среднем, у 50% госпитализированных больных имеет место, наличие одной или более сопутствующей патологии. Однако, примерно 30% больных с очень тяжелой формой заболевания, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ПИТ), ранее не имели какой либо сопутствующей патологии [2].

Вместе с тем, наряду с выделением лиц с предполагаемым тяжёлым течением заболевания с тактической точки зрения крайне важно установить факторы риска его неблагоприятного исхода.

Цель нашего исследования - определение факторов риска неблагоприятного исхода у больных пневмонией, тяжёлого течения вызванной вирусом гриппа А (H1N1)/09.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов, прошедших через отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ЛПУ г. Екатеринбурга с диагнозом: «Грипп. Гриппозная пневмония. Вирус гриппа А (H1N1)/09. Тяжелое течение» за период с ноября 2009 г. по январь 2010 г. Вирус гриппа А (H1N1)/09 идентифицировался при помощи ПЦР - диагностики. При поступлении в ОАР все пациенты оценивались на наличие бактериального компонента в этиологии пневмонии культурально-бактериологическим исследованием мокроты и иммунохроматографическим тестом *Vitax* для обнаружения пневмококкового и легионеллезного антигенов в моче. Ассоциация с бактериальной инфекцией выявлена у 5 пациентов. Данная группа лиц была исключена из дальнейшего исследования. При поступлении пациентов в ОРИТ общая тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II, наличие органной дисфункции и её тяжесть по шкале SOFA, а тяжесть лёгочного повреждения по Lung Injury Score (LIS) [4]. Статистическая обработка массива данных проводилась при помощи следующих программ: Excel для Windows XP, MedCalc® version 8.1.1.0., ROC-анализ. Для выявления факторов риска летального исхода у больных пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1)/09 проводили расчёт отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Анализ количественных

данных проводился при помощи расчета среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm s$). Для оценки качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат по Пирсону.

Результаты и обсуждение

Из 70 пациентов включенных в исследование умерло 20 человек, выжило – 50. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, срокам от момента начала заболевания до госпитализации в ОРИТ и времени начала противовирусной терапии. Длительность пребывания в ОРИТ так же было сопоставима в обеих группах (табл.1).

Согласно данным ВОЗ наличие любой сопутствующей патологии усугубляет прогноз течения тяжелой формы гриппа А H1N1/09. У ряда пациентов, включенных в исследование, в качестве сопутствующей патологии присутствовали: ожирение, ИБС, бронхиальная астма, ХОБЛ, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет. В результате анализа было установлено, что самостоятельное влияние на исход течения данного варианта респираторной вирусной инфекции оказывают только ожирение и ИБС. Как следует из данных представленных в таблице 2, отношение шансов риска смерти при ожирении составляло – 3,18 (95% ДИ 1,08-9,32), а при ИБС – 4,14 (95% ДИ 1,31-3,18).

Избранные нами системы количественной оценки состояния позволили дать характеристику тяжести происходящих в организме функциональных изменений при гриппе А H1N1/09 с различных позиций: общей тяжести состояния (APACHE II), выраженности органно-системной дисфункции (SOFA) и непосредственной тяжести острого лёгочного повреждения (LIS).

В результате сопоставления групп пациентов по указанным параметрам стало очевидным, что риск развития неблагоприятного исхода определяет сочетание тяжести локальных изменений в лёгких и системных функциональных нарушений (рис. 1).

При сравнение тяжести системных расстройств и локальных изменений в лёгких установлено, что умершие в последствии пациенты уже при поступлении в ОРИТ набирали большее количество баллов по шкалам APACHE II - $9,2 \pm 3,1$; SOFA - $4,15 \pm 2,11$; и LIS - $3,25 \pm 0,57$ по сравнению с группой благоприятного исхода - APACHE II - $7,26 \pm 3,77$; SOFA - $3,1 \pm 1,5$; и LIS - $2,66 \pm 0,53$. Между тем, в отличие от бактериального сепсиса, включая пневмонию

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

| | выжившие | умершие | p |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| | (n=50) | (n=20) | |
| Мужчин, n (%) | 22 (44) | 10 (50) | 0,65 |
| Возраст, лет | $46,94 \pm 15,81$ | $49,85 \pm 14,15$ | 0,48 |
| Сроки заболевания до госпитализации, сут | $5,38 \pm 2,96$ | $6,75 \pm 3,14$ | 0,09 |
| Срок госпитализации до постановки диагноза, сут | $2 \pm 0,88$ | $2,3 \pm 1,6$ | 0,32 |
| Срок заболевания до первой дозы озельтамвира, сут | $5,5 \pm 2,88$ | $6,6 \pm 3,08$ | 0,16 |
| Длительность госпитализации, сут | $19,24 \pm 9,15$ | $11 \pm 13,52$ | 0,004 |
| Длительность пребывания в ПАО, сут | $7,14 \pm 6,1$ | $7,4 \pm 6,09$ | 0,87 |

Таблица 2. Факторы преморбидного фона, влияющие на риск смерти при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)

| | выжившие (n=50) | умершие (n=20) | Отношение шансов (95% ДИ) |
|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| Ожирение, n (%) | 16 (32) | 12 (60) | 3,18 (1,08-9,32) |
| НБС, n (%) | 21 (42) | 15 (75) | 4,14 (1,31-3,18) |
| Бронхиальная астма, n (%) | 2 (4) | 1 (5) | 1,26 (0,11-4,76) |
| ХОБЛ, n (%) | 21 (42) | 12 (60) | 2,07 (0,72-5,95) |
| ВИЧ, n (%) | 2 (4) | 1 (5) | 1,26 (0,11-4,76) |
| Сахарный диабет, n (%) | 1(2) | 3 (15) | 8,64 (0,84-88,82) |

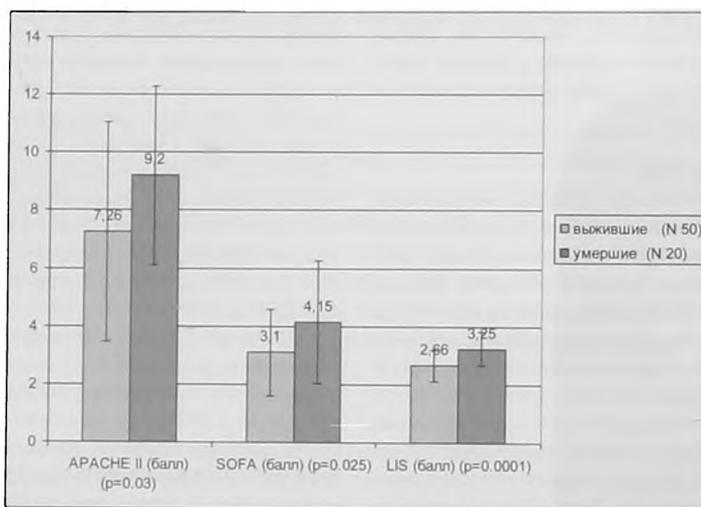


Рис. 1. Сравнение тяжести состояния по шкалам APACHE II, SOFA, LIS у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)

огенный, при гриппе А Н1N1/09 индекс общей тяжести состояния APACHE-II и тяжести синдрома ПОН - SOFA у умерших больных были значительно ниже [5,7-10].

Помимо общей тяжести ПОН на риск неблагоприятного исхода влияло и присутствие отдельных патологических синдромов. Вероятность летального исхода значительно возрастала при наличии у пациента шока ОШ = 41,55 (95% ДИ 9,32-185,24) и церебральной недостаточности ОШ= 46,0 (95% ДИ 10,28-205). Частота ОПН в группе умерших составила 55%, коагулопатии – 80%, в группе выживших 8% и 40% соответственно (табл. 3).

Сопоставление групп по лабораторным показателям представлено в таблице 4.

У умерших пациентов при поступлении достоверно ниже общее количество лейкоцитов, их незрелых форм и тромбоцитов, чем в группе выживших. Однозначное объяснение данному феномену дать пока не представляется возможным. Поскольку снижение числа лейкоцитов, включая их незрелые формы может быть связано как с более низкой реактивностью, так и более выраженным синдромом "капиллярной утечки", отражающим выраженность повреждения эндотелия или апоптозом лей-

коцитов. Но при бактериальном сепсисе лейкопения является неблагоприятным прогностическим признаком [5, 6].

С практической точки зрения очень важно иметь клинико-лабораторные ориентиры, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода. С целью их обоснования был проведен ROC- анализ, позволяющий на основании построения характеристических кривых, расчёта чувствительности и специфичности определить информационную ценность конкретных значений отдельных параметров [3].

С позиций методологии ROC - анализа были исследованы шкалы APACHE II, SOFA и LIS, а также ряд лабораторных и функциональных показателей (лейкоциты, их юные формы, тромбоциты, билирубин, креатинин, мочевины, SpO2, PaO2/FiO2, ЧСС, ЧДД, АДср, температура тела), время госпитализации и начала противовирусной терапии. Результаты анализа представлены графически на рисунках 2 и 3 и в таблице 5.

В результате нами определены следующие, статистически значимые характеристики, позволяющие с достаточно высокой вероятностью прогнозировать разви-

Таблица 3. Отношение шансов (ОШ) риска смерти при развитии органной недостаточности при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)

| | выжившие (n=50) | умершие (n=20) | ОШ |
|----------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | | | (95% ДИ) |
| Шок, n (%) | 6 (12) | 18 (90) | 41,55 |
| | | | (9,32-185,24) |
| ОДН, n (%) | 50 (100) | 20 (100) | — |
| ОПН, n (%) | 4 (8) | 11 (55) | 14,05 |
| | | | (3,64-54,16) |
| Коагулопатия, n (%) | 20 (40) | 16 (80) | 6,0 |
| | | | (1,74-20,59) |
| Энцефалопатия, n (%) | 4 (8) | 16 (80) | 46,0 |
| | | | (10,28-205) |
| SIRS, n (%) | 50 (100) | 20 (100) | — |

Таблица 4. Некоторые лабораторные показатели как фактор риска смерти при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)

| | выжившие | умершие | P |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------|
| | (n=50), M±s | (n=20), M±s | |
| лейкоциты (x 10 ⁹ /л) | 7,22±5,06 | 4,69±3,07 | 0,04 |
| незрелые формы лейкоцитов (%) | 18,78±6,54 | 13,7±7,65 | < 0,01 |
| тромбоциты (x 10 ⁹ /л) | 198,3±85,18 | 147,1±72,3 | 0,02 |
| креатинин (мкмоль/л) | 106,9±91,76 | 99,95±50,75 | 0,75 |
| мочевина (ммоль/л) | 7,48±6,71 | 6,92±3,78 | 0,73 |
| билирубин (мкмоль/л) | 9,94±5,23 | 11,73±7,46 | 0,26 |
| pO ₂ /FiO ₂ | 252±56 | 219±90 | 0,08 |
| SpO ₂ (%) | 82,92±11,52 | 76,8±20,76 | 0,12 |

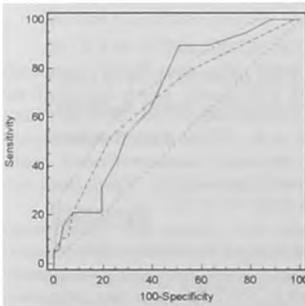


Рис.2. Сравнения площадей под ROC- кривыми для трех информационных шкал APACHE II, SOFA, LIS

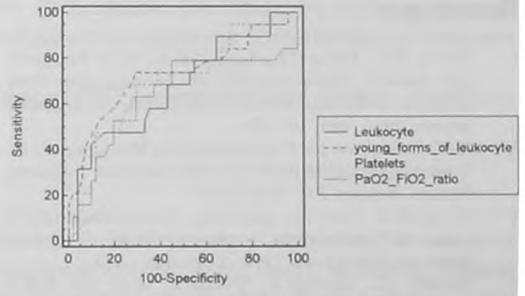


Рис.3. Сравнения площадей под ROC- кривыми некоторых лабораторных показателей

Таблица 5. Сравнение информационной значимости ROC-кривых и «оптимальные пороги отсечения» для шкал и лабораторных показателей

| | AUC | p | Значение «оптим. порога отсечения» | Чувст-ть | Спец-ть |
|-----------------------------------|---------------|-------|------------------------------------|---------------|---------------|
| | (95% ДИ) | | | (95% ДИ), % | (95% ДИ), % |
| Шкала APACHE II | 0,685 | 0,01 | > 6 | 89,5 | 49 |
| | (0,563-0,791) | | | (66,8- 98,4) | (34,8- 63,4) |
| Шкала SOFA | 0,678 | 0,02 | > 3 | 52,6 | 76,5 |
| | (0,556-0,785) | | | (28,9- 75,5) | (62,5- 87,2) |
| Шкала LIS | 0,744 | <0,01 | > 2,5 | 68,4 | 66,7 |
| | (0,626-0,841) | | | (43,5- 87,3) | (52,1- 79,2) |
| Лейкоциты | 0,672 | 0,01 | ≤2,7 | 42,1 | 90,2 |
| | (0,549-0,779) | | | (20,3- 66,5) | (78,6- 96,7) |
| Незрелые формы лейкоцитов | 0,727 | <0,01 | ≤15 | 73,7 | 70,6 |
| | (0,607-0,827) | | | (48,8- 90,8) | (56,2- 82,5) |
| Тромбоциты | 0,7 | <0,01 | ≤148 | 68,4 | 70,6 |
| | (0,578-0,803) | | | (43,5- 87,3) | (56,2- 82,5) |
| pO ₂ /FiO ₂ | 0,639 | 0,05 | ≤268 | 78,9 | 54,9 |
| | (0,516-0,751) | | | (54,4- 93,8) | (40,3- 68,9) |

тие неблагоприятного исхода. Это все три шкалы оценки тяжести состояния, число лейкоцитов и их незрелых форм, тромбоцитов и коэффициент оксигенации.

Пошаговый расчёт чувствительности и специфичности для различных значений отобранных параметров позволил установить их количественные составляющие обладающие максимальной информационной ценностью.

Таковыми являются индексы тяжести шкал APACHE II > 6 баллов, SOFA > 3 баллов, LIS > 2,5 баллов, число лейкоцитов $\leq 2,7 \times 10^9/\text{л}$, их юных форм $\leq 15\%$, количество тромбоцитов $\leq 148 \times 10^9/\text{л}$ и коэффициент оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 268 \text{ мм.рт.ст.}$.

В процессе проведения интенсивной терапии пациентам с гриппом А H1N1/09 контроль данных параметров должен иметь приоритетное значение поскольку позволяет наилучшим образом оценить ответ на проводимую терапию и понять направленность течения патологического процесса.

Выводы

Развитие неблагоприятного исхода у лиц с пневмонией тяжёлого течения, обусловленной вирусом гриппа А H1N1/09 обусловлено сочетанием прогрессирования тя-

жести локальных изменений в лёгких и системных функциональных расстройств. Среди которых ведущее значение имеют развитие шока, энцефалопатии, острого повреждения почек и коагулопатии. В качестве конкретных индикаторов указывающих на крайне высокий риск смерти следует рассматривать количественные значения шкал APACHE II > 6 баллов; SOFA > 3 баллов; LIS > 2,5 баллов; число лейкоцитов $\leq 2,7 \times 10^9/\text{л}$; их юных форм лейкоцитов $\leq 15\%$; количество тромбоцитов $\leq 148 \times 10^9/\text{л}$ и коэффициент оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 268 \text{ мм.рт.ст.}$. Из сопутствующей патологии наиболее значимое негативное влияние на течение заболевания оказывают ожирение и ишемическая болезнь сердца. ■

Вейн В.И., Руднов В.А., д.м.н., проф. профессор. Багин В.А., Городская клиническая больница №40, Екатеринбург; Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Вейн Вера Игоревна, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская - 189, МУ ГКБ №40, Тел.: (343) 266-95-03. E-mail: Veinv@yandex.ru

Литература:

- Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197-201.
- WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. Revised February 2010.
- Zweig M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.* 1993; 39(4): 561 - 577.
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score) to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710
- Deitch E.A., Vincent J.L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B.Saunders; 2002.
- Hotchkiss R., Swanson P., Freeman B. et al. Apoptosis cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27:1230 -1248.
- Руднов В.А., Дрозд А.В., Гусев Е.Ю. Закономерности формирования системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии. *Уральский медицинский журнал* 2007; 6: 27-31.
- Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительная оценка информационной значимости шкал тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 4: 330-336.
- Fesenko A. Validation of predictive rules for ICU -patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2008; 12(S2): P44.
- Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных. *Concilium Medicum* 2000; 1: 12-18.