

**Вейн Вера Игоревна**

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ ПНЕВМОНИИ,  
ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГРИППА А (H1N1/09)**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Левит Александр Львович** доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, заведующий отделением анестезиологии и реанимации

**Скорняков Сергей Николаевич** доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, директор

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Челябинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «13» сентября 2012 г. года в 10 часов на заседании диссертационного Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданном при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. Н.В. Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak.ed.gov.ru](http://vak.ed.gov.ru) и на сайте академии: <http://www.usma.ru/>

Автореферат разослан «10» августа 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Руднов  
Владимир  
Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Начало XXI века ознаменовалось появлением новых высокопатогенных форм респираторных вирусных инфекций, течение которых могло осложняться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), других органно-системных повреждений и требовало госпитализации в ОРИТ. Прежде всего, это касается некоторых видов коронаривирусов, вызывающих тяжелый острый респираторный синдром, а также возбудителей птичьего и свиного гриппа (ВОЗ, 2003; J.S. Peiris et al., 2003; ВОЗ, 2009). В результате перед анестезиологом-реаниматологом обозначился новый круг вопросов и проблем как организационного, прикладного, так и фундаментального характера. Как организовывать помощь при массовом поступлении тяжелых больных с ОДН, каков оптимальный лечебно-диагностический алгоритм, как устранять рефрактерную гипоксемию, каковы наиболее надежные меры безопасности персонала при проведении интенсивной терапии? Пандемия потребовала быстрой реакции со стороны медиков – создания тактического и лечебного диагностического алгоритма (ВОЗ, 2009; CDC, 2009).

Помимо необходимости решения в неотложном порядке чисто практических вопросов эпидемии, появление данных инфекций, обострило важную проблему фундаментального характера – способность новых вирусов индуцировать развитие синдрома системного воспаления.

Уже при формировании новой концепции сепсиса ACCP/SCCM ее авторы обращали внимание на принципиальную возможность вирусов инициировать системную воспалительную реакцию (СВР), что послужило причиной напряжённых научных дискуссий (R.Vone et al., 1992). События и исследования последних 8 лет показали, что вирусы, подобно бактериям, могут запускать синдром системного воспаления с последующей тяжелой органной дисфункцией, включая развитие шока, ОРДС, ОПН и коагулопатии

(ВОЗ, 2003; J.S. Peiris et al., 2003; C. A. Donnelly et al., 2003). Наиболее демонстративно в качестве индуктора синдрома СВР проявил себя вирус гриппа А (H1N1/09).

Между тем, углубленный анализ специфики синдрома ПОН с обозначенных позиций должного рассмотрения пока еще не получил. Остаются недостаточно изученными факторы риска и прогноза отдельных составляющих синдрома и, что крайне важно, не проведена сравнительная валидизация существующих количественных шкал оценки тяжести состояния.

### **Цель работы**

Определить особенности структуры синдрома полиорганной недостаточности и разработать подходы к прогнозированию его течения при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту развития синдрома системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной недостаточности, а так же определить особенности его структуры у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

2. Изучить роль преморбидного фона в развитии осложненного течения инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

3. Оценить информационную значимость шкал APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s), CURB-65, CRB-65, SMRT-CO в прогнозе исхода при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

4. Изучить факторы риска неблагоприятного исхода у больных пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

### **Научная новизна**

Установлены особенности синдрома системной воспалительной реакции при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), заключающиеся в увеличении палочкоядерных форм лейкоцитов при нормальном их количестве в периферической крови в сочетании с

выраженной гипертермией; развитии тяжелого повреждения легких (индекс шкалы LIS > 2,5 баллов), которое с высокой частотой ассоциирует с коагулопатией потребления.

Выполнено научное обоснование выбора современных шкал тяжести состояния и органной дисфункции для определения прогноза течения пневмонии, связанной с вирусом гриппа А (H1N1/09): показано преимущество шкал APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s) перед специализированными – CURB-65, CRB-65, SMRT-CO.

Определены конкретные значения лабораторных параметров – индикаторов, указывающих на крайне высокий риск неблагоприятного исхода.

### **Практическая значимость**

Установлены особенности течения синдрома системной воспалительной реакции, позволяющие проводить раннюю дифференциальную диагностику бактериальной пневмонии и пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Определены шкалы оценки тяжести состояния, обладающие наибольшей информационной ценностью – APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s), и конкретные значения лабораторных параметров-индикаторов, указывающие на крайне высокий риск смерти (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  $p\text{O}_2/\text{FiO}_2 \leq 268$  мм рт. ст.), которые следует использовать для принятия решения о госпитализации в отделение реанимации и в процессе проведения интенсивной терапии.

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

1. Особенности синдрома системного воспаления при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), заключаются в наличии палочкоядерного сдвига без увеличения числа лейкоцитов в формуле крови, гипертермии и умеренной тахикардии. Острое повреждение легких имеет

более тяжелый характер (2,5 балла по шкале LIS), чем при бактериальной инфекции, и в 51,4% случаев ассоциируется с коагулопатией потребления.

2. Полиорганная дисфункция при данном варианте вирусной инфекции чаще развивается на фоне ИБС (ОШ = 7,26) и сопровождается повышенным риском смерти (ОШ = 4,14). Наличие ожирения выступает в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятного исхода (ОШ = 3,18).

3. Наибольшей информационной ценностью в прогнозе исхода при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), обладают шкалы APACHE II, SOFA, LIS и STSS(s). Количество баллов по шкале APACHE II > 6; SOFA > 3; LIS > 2,5; STSS(s) > 2 свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода.

4. К клинико-лабораторным индикаторам риска неблагоприятно исхода при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), относятся: количество 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  $pO_2/FiO_2 \leq 268$  мм рт. ст.

#### **Публикации и внедрение результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы, из них две в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования внедрены в работу отделение анестезиологии и реанимации № 1, отделение анестезиологии и реанимации № 4 МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга и в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ №8 г. Челябинск. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии УГМА.

#### **Апробация результатов исследования**

Материалы работы доложены на XII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2010г.); конференции молодых ученых УГМА (г. Екатеринбург, 2010 г.).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 10 отечественных и 162 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 24 таблицами и 9 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии на базе МАУ «ГКБ № 40» Екатеринбурга.

Для того чтобы определить особенности формирования и течения синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), а также определить факторы риска неблагоприятного течения, мы разбили исследование на 3 этапа.

На первом этапе исследования выявлены особенности течения синдрома полиорганной недостаточности в группах пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), и пациентов с бактериальной пневмонией.

На втором этапе исследования проведена оценка прогностической значимости общих APACHE II, SOFA, LIS, специализированных шкал для пневмонии (CURB-65, CRB-65, SMRT-CO) и специализированной шкалы для эпидемического гриппа (STSS(s)) у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

На третьем этапе исследования определены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Дизайн: ретроспективное, когортное исследование. В исследование включались пациенты, госпитализированные для лечения в отделение

анестезиологии и реанимации № 1 МАУ «ГКБ № 40» Екатеринбурга с ноября 2009-го по январь 2010 года.

Критерии для включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Наличие инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), подтвержденной ПЦР.
3. Наличие одного большого или как минимум 3-х малых критериев, являющихся показанием для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии для пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09) согласно приказу М-ва здравоохранения Свердловской Области от 21 августа 2009 № 808-п.
4. Пациенты с определенным диагнозом «внебольничная пневмония», согласно рекомендациям Российского респираторного общества и МАКМАХ от 2010 г.

Критериями исключения являлись:

1. Беременные и кормящие женщины.
2. Пациенты моложе 18 лет.
3. Пациенты с гриппоподобным заболеванием и с негативными результатами ПЦР-диагностики на вирус гриппа А (H1N1/09).
4. Пациенты с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), не имеющие критериев госпитализации в ОРИТ.
5. Пациенты с неопределенным диагнозом «внебольничная пневмония».
6. Отказ пациента или его законных представителей от участия в исследовании.

#### Протокол интенсивной терапии

Все пациенты получали терапию инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), согласно рекомендациям ВОЗ (ВОЗ, ноябрь 2009) .

Все пациенты с диагнозом «внебольничная пневмония» и диагнозом «Грипп. Гриппозная пневмония. Вирус гриппа А (H1N1/09). Тяжелое



течение» получали АБТ согласно рекомендациям Российского респираторного общества и МАКМАХ от 2010 г (А.Г. Чучалина, 2010).

Все пациенты, имеющие диагностические критерии сепсиса, получали терапию согласно рекомендациям международной группы SSC (Surviving Sepsis Campaign, 2008 г.) и РАСХИ (Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, 2004 г.).

Все пациенты включались в исследование на основе добровольного информированного согласия и с разрешения этического комитета.

#### Исследуемые параметры и шкалы

В первые 24 часа от момента госпитализации в ОРИТ проводилась оценка тяжести состояния по шкалам APACHE II (W.A. Knaus et al., 1985) SOFA (J.L.Vincent, et al., 1996), LIS (S.F. Murray et al., 1988), CURB-65 (G. Barlow et al., 2007) CRB-65 (Bauer TT et al., 2006) упрощенному варианту шкалы SMART-COP – SMRT-CO (P.G. Charles et al., 2007) (не включает определение альбумина и pH) и упрощенному варианту Simple Triage Scoring System (STSS(s)) (D. Talmor et al., 2007) (табл. 1).

Таблица 1

Сортировочная шкала для эпидемического гриппа Simple Triage Scoring System (STSS)

Показатель	STSS © Complex rule points	STSS (s) Simplified rule points
ЧД > 30 мин <sup>-1</sup>	4	1
Шоковый индекс (ЧСС > САД)	3	1
Снижение оксигенации	3	1
Нарушение сознания	2	1
Возраст от 65 до 74 лет	3	1
Возраст ≥ 75 лет	4	1

Критериями диагностики сепсиса у данной группы пациентов служило наличие или подозрение на очаг инфекции в легких и по меньшей мере двух критериев синдрома системной воспалительной реакции (ACCP/SCCM 1992).

Для оценки органной недостаточности использовались критерии шкалы SOFA (J.L.Vincent, et al., 1996). Критерии развития ОПН определялись по шкале RIFLE (R. Bellomo, 2004).

В момент госпитализации также оценивались следующие показатели: возраст, пол пациента, наличие симптомов гриппа и сопутствующей патологии.

При поступлении в ОРИТ все пациенты оценивались на наличие бактериального компонента в этиологии пневмонии культурально-бактериологическим исследованием мокроты и иммунохроматографическим тестом *Vinax* для обнаружения пневмококкового и легионеллезного антигенов в моче.

Все пациенты наблюдались в течение всего периода госпитализации, с оценкой следующих показателей:

- госпитальной летальности от любых причин;
- длительности пребывания в ОРИТ;
- длительности госпитализации;
- длительности заболевания до госпитализации в ОРИТ;
- длительности госпитализации до постановки диагноза;
- длительности заболевания до начала противовирусной терапии.

#### Исследуемая популяция пациентов

Первичный скрининг прошли 146 пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» (как бактериальной, так и вирусной этиологии), требующих проведения терапии в условиях ОРИТ. Исключены по причине несоответствия критериям включения на I этапе исследования 33 пациента.

Из оставшихся 113 пациентов 70 пациентов имели диагноз «Грипп. Гриппозная пневмония. Вирус гриппа А (H1N1/09). Тяжелое течение», 43 пациента имели диагноз «Внебольничная бактериальная пневмония. Тяжелое течение». Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Грипп H1N1 n = 70	ВП бактериальная n = 43	p
Мужчины (чел.) n (%)	32 (45,71)	27 (62,79)	0,1163
Возраст (лет) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	49 (36 ; 56)	60 (45,25 ; 76,25)	0,0009
Сроки заболевания до госпитализации (сут.) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	5 (4 ; 7)	7 (3,25 ; 14)	0,0633
Срок госпитализации до постановки диагноза (сут.) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	2 (2 ; 2)	2 (2 ; 2)	0,2912
Срок заболевания до первой дозы озельтамивира (сут.) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	5,5 (4 ; 7)	7 (3,25 ; 14)	0,158
Длительность госпитализации (сут.) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	14,5 (9 ; 24)	16 (11 ; 21,5)	0,8778
Длительность пребывания в РАО (сут.) Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	5,5 (3 ; 9)	5 (3 ; 9)	0,9953
Летальность (чел.) n (%)	20 (28,57)	9 (20,93)	0,4458

Me – медиана, Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub> – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Excel для Windows XP, MedCalc® (version 11.4.2.0, Mariakerke, Belgium).

Для выявления факторов риска развития острого почечного повреждения и факторов риска смерти использовалось отношение шансов (ОШ) и ROC-анализ. Доверительные интервалы (ДИ) для отношения шансов рассчитывались по методам Armitage P. и Berry G. При проведении ROC-

анализа рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC – Area under curve) и 95% доверительный интервал для значения площади.

Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием условий применения параметрических методов анализ количественных данных проводился при помощи U-теста Манна – Уитни. Данные представлены в виде Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), где Me – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону. В случае если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были  $< 10$ , использовали поправку Йетса на непрерывность. При условии когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера. Для сравнения ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент госпитализации в ОРИТ группы пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), и бактериальной пневмонией были сопоставимы по тяжести общего состояния и органной дисфункции, определяемой по шкалам APACHE II и SOFA: APACHE II – 7 (5; 10) против 9 (6; 12),  $p = 0,0821$ ; и SOFA – 3 (2; 4) в обеих группах,  $p = 0,5844$ . Между тем в группе пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), степень выраженности дыхательной недостаточности была выше, о чем свидетельствовал достоверно более высокий балл по шкале острого легочного повреждения LIS – 2,5 (2,5; 3,5) в сравнении с 2 (2; 2,5),  $p < 0,0001$ , у пациентов с бактериальной пневмонией. Этот факт указывает на более тяжелое структурное повреждение легочной ткани и газообменной функции легких при вирусной инфекции уже в первые дни заболевания.

Была проведена оценка обеих групп пациентов по специализированным для пневмонии шкалам (CURB-65, CRB-65, SMRT-CO), и было установлено,

что в группе пациентов с бактериальной пневмонией было получено достоверно более высокое количество баллов по всем трем шкалам: CURB-65 – 2 (2; 2) против 1 (1; 1),  $p = 0,0001$ ; CRB-65 – 2 (1; 2) против 1 (1; 1),  $p = 0,0007$ ; SMRT-CO – 4 (4; 5) против 4 (3,75; 4),  $p = 0,0003$ .

При анализе структуры сопутствующей патологии в обеих группах нами отмечена более высокая частота встречаемости избыточной массы тела в группе пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09): 40% против 6%,  $p = 0,007$ , в сравнении с группой пациентов с бактериальной пневмонией. Это является одной из ведущих особенностей патологии, так как ожирение не является фактором риска ни одного инфекционного заболевания. Большая частота ожирения в группе пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), может быть связана с особенностями цитокинового каскада при данной патологии, а именно рядом авторов была показана большая концентрация ИЛ-8 в плазме у пациентов с ожирением при данной инфекции, а ИЛ-8 является провоспалительным цитокином, и его выработка связана с активацией Th17-клеток, которые, в свою очередь, участвуют в иммунологическом ответе, активируясь непосредственно самим вирусом гриппа А (H1N1/09). По остальной сопутствующей патологии группы статистически не отличались.

При сравнении структуры ПОН в обеих группах пациентов обнаружены следующие закономерности: частота встречаемости коагулопатии в группе пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), оказалась выше по сравнению с группой пациентов с бактериальной пневмонией – 36 (51,4%) против 12 (27,9%),  $p = 0,024$ ; в то время как септический шок чаще осложнял течение бактериальной инфекции – 18 (41,9%) против 12 (17,1%),  $p = 0,008$ . При сопоставлении групп по длительности органно-системной дисфункции достоверных отличий нами получено не было. Общая частота встречаемости ПОН также не отличалась: 31 (44,3%) против 15 (34,9%),  $p = 0,4292$ .

Мы проанализировали лабораторные и физикальные данные пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), и пациентов с бактериальной пневмонией на момент поступления в ОРИТ. При анализе лабораторных данных на момент поступления в ОРИТ получены следующие результаты: у пациентов в группе пневмонии, вызванной вирусом А (H1N1/09), имело место более низкое количество лейкоцитов – 5,15 (3,0; 9,0) по сравнению с пациентами с бактериальной пневмонией – 10,8 (7,6; 14,4),  $p < 0,0001$ ; а также более низкое количество тромбоцитов – 167,5 (124; 232) в сравнении с 242 (189; 289),  $p = 0,0001$ . При анализе физикальных данных на момент поступления в ОРИТ получены следующие результаты: у пациентов в группе пневмонии, вызванной вирусом А (H1N1/09), имела место более выраженная температурная реакция – 38,1°C (37; 39) против 36,8°C (36,3; 37,7)  $p < 0,0001$ ; и меньшая частота сердечных сокращений – 95 уд/мин (90; 110) против 110 уд/мин (93; 120),  $p = 0,036$ .

С практической точки зрения очень важно иметь ориентиры, указывающие на высокий риск развития неблагоприятного исхода. С этой целью применяются различные шкалы. Учитывая наличие особенностей в клинической картине пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), которые были выявлены нами в ходе исследования, мы решили установить прогностическую значимость используемых нами шкал на данной когорте пациентов. С этой целью нами использовались возможности ROC-анализа. С позиций методологии ROC-анализа были исследованы шкалы APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s), CURB-65, CRB-65, SMRT-CO.

В результате ROC-анализа нами определены те шкалы, которые позволяют с достаточно высокой вероятностью прогнозировать развитие неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09). Это шкалы APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s) (рис. 1). Специализированные же для пневмонии шкалы (CURB-65, CRB-65, SMRT-CO) на когорте данных пациентов не показали статистически достоверного

различия между группами выживших и погибших пациентов, т. е. имеют маленькую прогностическую значимость у данной когорты пациентов.

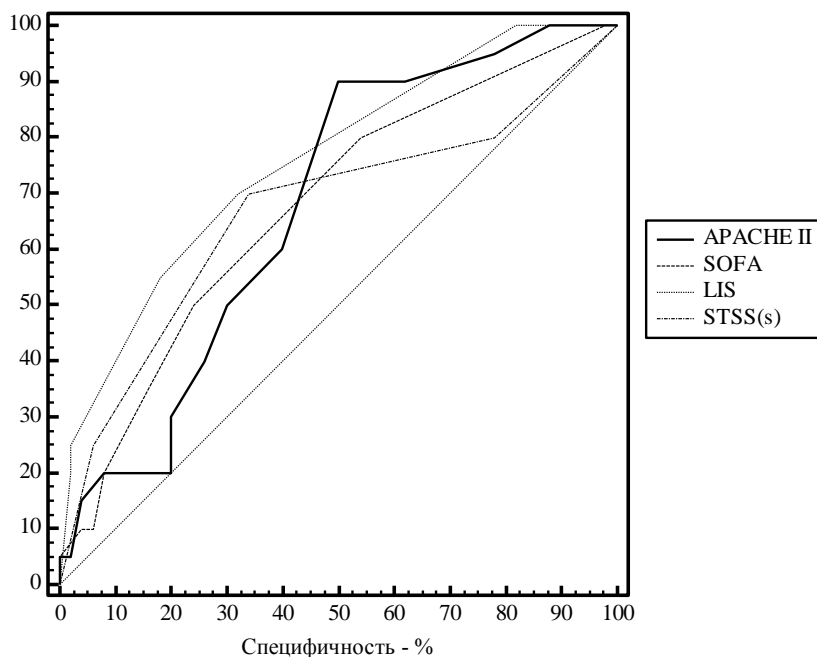


Рис. 1 Сравнения площадей под ROC-кривыми для информационных шкал APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s) у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Согласно полученным расчетам, были определены следующие статистически достоверные «оптимальные пороги отсечения» для пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09): APACHE II  $> 6$ ,  $p = 0,0145$ ; SOFA  $> 3$ ,  $p = 0,0190$ ; LIS  $> 2,5$ ,  $p < 0,0001$ , и STSS(s)  $> 2$ ,  $p = 0,0250$ . Площади под ROC-кривыми составили: APACHE II – 0,685 (95% ДИ 0,563-0,791); SOFA – 0,675 (95% ДИ 0,556-0,785); LIS – 0,744 (95% ДИ 0,626-0,841); STSS(s) – 0,668 (95% ДИ 0,546-0,776). Такое небольшое количество баллов по шкале APACHE II  $> 6$ , на наш взгляд, связано с тем, что основная масса пациентов относилась к среднему возрасту: Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) – 49 (36; 56) лет, без выраженной сопутствующей патологии и в 55,7% случаев с наличием только дыхательной дисфункции на момент госпитализации в ОРИТ.

Если произвести сравнение площадей под ROC-кривыми различных шкал между собой, то можно расположить их в порядке убывания прогностической значимости. Мы сравнили площади под ROC-кривыми шкал APACHE II, SOFA, LIS и STSS(s) для когорты пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09). Площади под ROC-кривыми шкал APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s) достоверно не отличались: разница между площадями под ROC-кривыми APACHE II и SOFA составила 0,0015 (95% ДИ -0,146 — +0,149),  $p = 0,9841$ ; между APACHE II и LIS – 0,082 (95% ДИ -0,0924 — +0,256),  $p = 0,3568$ ; между APACHE II и STSS(s) – 0,008 (95% ДИ -0,136 — +0,152),  $p = 0,913$ ; между SOFA и LIS – 0,0835 (95% ДИ -0,048 — +0,215),  $p = 0,2137$ ; между SOFA и STSS(s) – 0,006 (95% ДИ -0,174 — +0,187),  $p = 0,944$ ; и STSS(s) и LIS – 0,084 (95% ДИ -0,048 — +0,215),  $p = 0,2137$ . Такие результаты говорят об их прогностической равноценности у данной когорты пациентов.

Если рассмотреть результаты, полученные при проведении ROC-анализа специализированных шкал для пневмонии (CURB-65, CRB-65, SMRT-CO) относительно их прогностической значимости для пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), то мы не получили достоверных отличий по количеству баллов, которые набирают как выжившие, так и умершие пациенты из этой когорты. При оценке площадей ROC-кривых этих шкал мы видим, что площади всех трех шкал близки к 0,5: CURB-65 – 0,528 (95% ДИ 0,405-0,649); CRB-65 – 0,526 (95% ДИ 0,403-0,647); SMRT-CO – 0,556 (95% ДИ 0,432-0,67). Это также говорит об отсутствии статистических отличий по данным шкалам между умершими и выжившими пациентами с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Для группы пациентов с бактериальной пневмонией были получены несколько иные результаты: как общие шкалы оценки тяжести состояния (APACHE II, SOFA, LIS), так и специализированные для пневмонии шкалы (CURB-65, CRB-65, SMRT-CO) имели статистически достоверные отличия по



количеству баллов у выживших и умерших пациентов. Применение шкалы STSS(s) в когорте больных с бактериальной пневмонией нецелесообразно, так как она валидирована только у пациентов с эпидемиологическим гриппом в условиях массового поступления.

Для пациентов с бактериальной пневмонией были получены следующие «оптимальные пороги отсечения»: APACHE II  $> 11$ ,  $p < 0,0001$ ; SOFA  $> 4$ ,  $p < 0,0001$ ; LIS  $> 2,5$ ,  $p < 0,0001$ ; по специализированные для пневмонии шкалам: CURB-65  $> 2$ ,  $p < 0,0001$ ; CRB  $> 1$ ,  $p < 0,0001$ ; SMRT-CO  $> 4$ ,  $p < 0,0001$ .

При оценке площадей под ROC-кривыми были получены следующие результаты: APACHE II – 0,878 (95% ДИ 0,740-0,957); SOFA – 0,913 (95% ДИ 0,787-0,977); LIS – 0,858 (95% ДИ 0,717-0,945); CURB-65 – 0,858 (95% ДИ 0,791-0,978); CRB-65 – 0,915 (0,758-0,964); SMRT-CO – 0,856 (0,728-0,949). В ходе сравнения площадей под ROC-кривыми шкал APACHE II, SOFA, LIS, CURB-65, CRB-65, SMRT-CO у пациентов с бактериальной пневмонией достоверного отличия получено не было, что говорит об их прогностической равнозначности.

В ходе третьего этапа исследования группа пациентов с диагнозом «Грипп. Гриппозная пневмония. Вирус гриппа А (H1N1/09). Тяжелое течение» была разделена на подгруппы выживших (50, или 71,4%) и умерших (20, или 28,6%) пациентов. Группы пациентов были сопоставимы по полу: 22 мужчины (44%) в группе выживших и 10 мужчин (50%) среди умерших,  $p = 0,65$ ; по возрасту: в группе выживших 47 (39,6; 51,8) лет, в группе умерших 51,5 (44,2; 56,0) лет,  $p = 0,3944$ ; по срокам от момента начала заболевания до госпитализации в ОРИТ: в группе выживших – 5 (4; 6) дней, в группе умерших – 6 (5; 7) дней,  $p = 0,1088$ ; и по срокам от начала заболевания до старта противовирусной терапии: в группе выживших – 5 (5; 6) дней, в группе умерших – 6 (5; 7) дней,  $p = 0,2548$ . Длительность пребывания в ОРИТ также было сопоставима в обеих группах: 5 (3; 7) дней в группе выживших в сравнении с 6 (3,2; 9,0) днями в группе умерших,  $p = 0,6622$ . Группы

достоверно отличались только по общим срокам госпитализации в стационаре, в группе умерших она была значительно ниже – 6,5 (5,0; 9,8) дней по сравнению с 18,5 (14,6; 21,0) днями в группе выживших.

Согласно данным ВОЗ, наличие определенной 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 влияние на исход течения данного варианта респираторной вирусной инфекции оказывают только ожирение и ИБС, отношение шансов риска смерти при ожирении составляло 3,18 (95% ДИ 1,08-9,32),  $p = 0,0487$ ; а при ИБС – 4,14 (95% ДИ 1,31-3,18),  $p = 0,0257$ .

При анализе влияния преморбидного фона на развитие ПОН у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09) нами было показано, что наличие ИБС увеличивает ОШ риск развития ПОН в 7,26 (95% ДИ – 2,14 – 24,61),  $p=0,0287$ .

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 легочного повреждения (LIS). Также мы решили определить наличие достоверного отличия количества баллов по шкале STSS(s) на момент поступления в ОРИТ среди выживших и умерших пациентов.

В результате сопоставления групп пациентов по указанным параметрам стало очевидным, что риск развития неблагоприятного исхода определяет сочетание тяжести локальных изменений в легких и системных функциональных нарушений. При сравнении тяжести системных расстройств и локальных изменений в легких установлено, что умершие пациенты уже при поступлении в ОРИТ набирали большее количество баллов по шкалам

APACHE II – 8,5 (7,0; 10,83) против 6,5 (5; 8),  $p = 0,0213$ ; SOFA – 3,5 (3; 5) против 3 (2; 3),  $p = 0,0183$ ; и LIS – 3,5 (2,59; 3,50) против 2,5 (2,5; 2,5),  $p = 0,0004$ , в сравнении с группой благоприятного исхода. По шкале STSS(s) умершие пациенты также набрали достоверно большее количество баллов – 3 (2,17; 3) против 2 (2; 2),  $p = 0,0277$ .

Общая частота ПОН была выше в группе умерших пациентов – 20 (100%) против 22 (44%),  $p < 0,0001$ , в группе выживших пациентов, что говорит о ведущей роли синдрома полиорганной недостаточности в патогенезе пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Помимо общей тяжести ПОН на риск неблагоприятного исхода влияло присутствие отдельных патологических синдромов. Вероятность летального исхода значительно возрастала при наличии у пациента шока – ОШ = 41,55 (95% ДИ 9,32-185,24),  $p < 0,0001$ , церебральной недостаточности – ОШ = 46,0 (95% ДИ 10,28-205),  $p < 0,0001$ , и ОПН – ОШ = 14,05 (95% ДИ 3,64-54,16),  $p < 0,0001$ . Частота коагулопатии в группе умерших составила 80%, в группе выживших – 40%, соответственно ОШ = 6 (95% ДИ 1,74-20,59),  $p = 0,025$ .

Нами также было произведено сопоставление лабораторных показателей между умершими и выжившими пациентами с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09) (табл. 3).

Были получены следующие результаты: у умерших пациентов при поступлении достоверно ниже, чем в группе выживших, общее количество лейкоцитов, незрелых форм лейкоцитов и тромбоцитов. 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 с более выраженным синдромом «капиллярной утечки», отражающим выраженность повреждения эндотелия или апоптоз лейкоцитов. Но при бактериальном сепсисе лейкопения является неблагоприятным прогностическим признаком.

Некоторые лабораторные показатели как фактор риска смерти при  
пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09)

	Выжившие n = 50	Умершие n = 20	p
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	5,75 (4,62 ; 8,12)	3,95 (2,45 ; 5,83)	0,0189
Незрелые формы лейкоцитов (%) Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	17,0 (16,0 ; 19,0)	12,5 (10,2 ; 16,7)	0,0047
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	174,5 (156,2 ; 208,6)	132,5 (112,3 ; 193,0)	0,0186
$pO_2/FiO_2$ (мм рт. ст.) Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	274,5 (245,7 ; 287,0)	199,5 (161,7 ; 206,8)	0,0325

Мы также оценили с позиций методологии ROC-анализа лабораторные и функциональные показатели (лейкоциты, незрелые формы лейкоцитов, тромбоциты,  $pO_2/FiO_2$ ), которые статистически достоверно отличались у умерших и выживших пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Согласно полученным расчетам, были определены следующие статистически достоверные «оптимальные пороги отсечения» для пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09): лейкоциты  $\leq 2,7 \times 10^9$  кл/л,  $p = 0,0121$ ; юные формы лейкоцитов  $\leq 15\%$ ,  $p = 0,0003$ ; тромбоциты  $\leq 148 \times 10^9$  кл/л,  $p = 0,0024$ ; и коэффициент оксигенации  $pO_2/FiO_2 \leq 268$  мм рт. ст.,  $p = 0,0502$ .

Площади под ROC-кривыми составили: лейкоциты – 0,672 (95% ДИ 0,549-0,779); незрелые формы лейкоцитов – 0,727 (95% ДИ 0,607-0,827); тромбоциты – 0,700 (95% ДИ 0,578-0,803) и коэффициент оксигенации

$pO_2/FiO_2$  – 0,639 (95% ДИ 0,516-0,751). Мы сравнили площади под ROC-кривыми лабораторных показателей (лейкоциты, незрелые формы лейкоцитов, тромбоциты, коэффициент оксигенации) для когорты пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09). Площади под ROC-кривыми лабораторных анализов (лейкоциты, незрелые формы лейкоцитов, тромбоциты, коэффициент оксигенации) достоверно не отличались: разница между площадями под ROC-кривыми количества лейкоцитов и количества незрелых форм лейкоцитов составила 0,033 (95% ДИ (-0,155 — +0,220),  $p = 0,0880$ ; между количеством лейкоцитов и количеством тромбоцитов – 0,028 (95% ДИ (-0,119 — +0,175),  $p = 0,7100$ ; между количеством лейкоцитов и коэффициентом оксигенации – 0,055 (95% ДИ -0,097 — +0,205),  $p = 0,0476$ ; между количеством незрелых форм лейкоцитов и количеством тромбоцитов – 0,027 (95% ДИ -0,142 — +0,197),  $p = 0,7520$ ; между количеством незрелых форм и коэффициентом оксигенации – 0,088 (95% ДИ -0,088 — +0,264),  $p = 0,3290$ ; и между количеством тромбоцитов и коэффициентом оксигенации – 0,060 (95% ДИ -0,118 — +0,2239),  $p = 0,5080$ . Такие результаты говорят о прогностической равноценности данных лабораторных показателей у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09).

Для дальнейшей оценки прогностической значимости полученных «оптимальных порогов отсечения» для шкал APACHE II, SOFA, LIS, STSS(s), некоторых лабораторных и функциональных показателей (количество лейкоцитов, юных форм, тромбоцитов и коэффициент оксигенации) мы рассчитали отношения шансов неблагоприятного исхода.

Вероятность летального исхода у пациента с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), возрастает при наличии одного из следующих признаков: количество баллов по шкале APACHE II  $> 6$  ОШ = 9,75 (ДИ 95% 2,04-46,52),  $p < 0,0001$ ; по шкале SOFA  $> 3$  ОШ = 3,17 (ДИ 95% 1,06-9,42),  $p = 0,003$ ; по шкале LIS  $> 2,5$  ОШ = 4,96 (ДИ 95% 1,61-15,29),  $p < 0,0001$ ; по шкале STSS(s)  $> 2$  ОШ = 5,44 (95% ДИ 1,76-16,880),  $p = 0,0051$ ; при количестве лейкоцитов  $\leq 2,7 \times 10^9$  кл/л ОШ = 6,0 (ДИ 95% 1,66-27,71),

$p < 0,0001$ ; при количестве незрелых форм лейкоцитов  $\leq 15\%$  ОШ = 4,33 (ДИ 95% 1,44-13,02),  $p < 0,0001$ ; при количестве тромбоцитов  $\leq 148 \times 10^9$  кл/л ОШ = 4,33 (ДИ 95% 1,44-13,02),  $p < 0,0001$ ; при коэффициенте оксигенации  $pO_2/FiO_2 \leq 268$  мм рт. ст. ОШ = 5,09 (ДИ 95% 1,49-17,41),  $p < 0,0001$ .

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости синдрома системной воспалительной реакции, и полиорганной недостаточности у пациентов с диагнозом «Грипп. Гриппозная пневмония. Вирус гриппа А (H1N1/09). Тяжелое течение» составляет 100% и 44,3% соответственно. К особенностям течения синдрома СВР при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), в отличие от бактериального поражения легких относятся лейкопения в сочетании с палочкоядерным сдвигом и гипертермией. Особенностью синдрома ПОН при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), является большая тяжесть СОЛП/ОРДС и высокая частота развития коагулопатии потребления (51,4 %).

2. Развитие полиорганной дисфункции у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), чаще реализуется на фоне ожирения и ИБС. Присутствие данной сопутствующей патологии повышает риск неблагоприятного исхода: при ожирении ОШ = 3,18, ИБС – ОШ = 4,14.

3. Наиболее высокую информационную значимость в прогнозировании течения и исхода пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09) демонстрируют шкалы APACHE-II, SOFA, LIS и STSS(s). Специализированные шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии CURB-65, CRB-65, SMRT-CO при данной патологии прогностической ценностью не обладают.

4. В качестве предикторов риска летального исхода следует рассматривать индексы тяжести APACHE II  $> 6$ , SOFA  $> 3$ , LIS  $> 2,5$  и STSS(s)  $> 2$  баллов и значения таких лабораторных параметров как общее количество лейкоцитов  $\leq 2,7 \times 10^9$  кл/л, их незрелых форм  $\leq 15\%$ , число

тромбоцитов  $\leq 148 \times 10^9$  кл/л, а также коэффициент оксигенации  $pO_2/FiO_2 \leq 268$  мм рт. ст.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**1.** Для принятия решения в условиях приемного покоя о месте проведения лечения пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), необходимо использовать шкалу STSS(s). В зависимости от условий оказания помощи в конкретном ЛПУ госпитализации в ОРИТ показана при индексе STSS(s) в 1-2 балла. Наличие сопутствующей патологии, в виде ожирения или ИБС служит дополнительным аргументом для госпитализации в данное подразделение.

**2.** Для оценки эффективности проводимой терапии в качестве приоритетных параметров лабораторного мониторинга следует рассматривать количество лейкоцитов в периферической крови, долю их незрелых форм, число тромбоцитов и величину коэффициента оксигенации.

**3.** С целью прогнозирования течения заболевания у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1/09), из интегральных систем оценки тяжести следует использовать шкалы APACHE-II, SOFA и LIS. Специализированные шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии CURB-65, CRB-65, SMRT-CO в связи с отсутствием информационной ценности использоваться не должны.

**4.** На существование крайне высокого риска неблагоприятного исхода при госпитализации в ОРИТ указывает наличие шока, церебральной недостаточности и ОПН, а также суммарные индексы тяжести APACHE II > 6, SOFA > 3, LIS > 2,5 и STSS(s) > 2 баллов.

**СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Вейн В.И. Особенности структуры синдрома полиорганной недостаточности при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1). / В.А. Багин, А.В. Руднов // Интенсивная терапии. – 2011. - №1 (22).- С. 19-26.
2. Клиническое наблюдения интенсивной терапии тяжелых форм гриппа А (H1N1) в условиях отделения реанимации./ В.А. Багин, В.И. Вейн, И.А. Коробко [и др.] // Интенсивная терапии. – 2011. - №1 (22).- С. 35-36.
3. Вейн В.И. Факторы риска неблагоприятного исхода у больных с пневмонией тяжелого течения, вызванной вирусом гриппа А (H1N1). / В.А. Багин, А.В. Руднов // Уральский медицинский журнал. – 2012. - №1 (93).- С. 10-14.
4. Вейн В.И. Синдром острого почечного повреждения у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом гриппа А/H1N1. / В.А. Багин, А.В. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. - Т. 9 №2.- С. 10-14.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АБТ – антибактериальная терапия
- АД – артериальное давление
- ВП – внебольничная пневмония
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОР – относительный риск
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОЛП – синдром острого легочного повреждения
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- АРАСНЕ II – от англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений)
- AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)
- CRB-65 – от англ. Confusion, Respiratory rate, Blood (шкала оценки тяжести при пневмонии)
- CURB-65 – от англ. Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood (шкала оценки тяжести при пневмонии)
- LIS (Lung Injury Score) – шкала тяжести легочного повреждения
- Me – медиана выборки
- RIFLE – от англ. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease (стадии острого почечного повреждения: риск, повреждение, недостаточность, потеря почечной функции, терминальная почечная недостаточность)
- ROC-анализ – от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ диагностической эффективности метода на основе построения ROC-кривой)
- SMART-COP – от англ. Systolic blood pressure, Multilobar involvement, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH
- SOFA – от англ. Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / динамическая оценка органной недостаточности)
- STSS – от англ. Simple Triage Scoring System (сортировочная шкала для эпидемического гриппа)

Вейн Вера Игоревна

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ ПНЕВМОНИИ,  
ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГРИППА А (H1N1/09)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России 24.05.2012 г.