

На правах рукописи

9

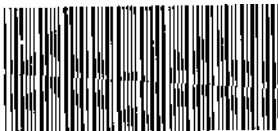
Серебрякова Ольга Михайловна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПНЕВМОНИЙ
ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1v**

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

12 ДЕК 2013



005543914

Чита - 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук **Филёв Андрей Петрович**

Официальные оппоненты:

Куклин Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО "Иркутская государственная академия последипломного образования", Минздрава России, заведующий кафедрой терапии и кардиологии

Гончарова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России, заведующая кафедрой функциональной и ультразвуковой диагностики

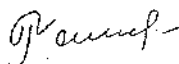
Ведущая организация: ГБОУ ВПО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Иркутск

Защита диссертации состоится "25" декабря 2013 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.01 при ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России.

Автореферат разослан "23" 11 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.118.01
д.м.н., профессор



И.П. Гаймоленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Грипп занимает важное место в структуре заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, составляющей до 90% от всех других инфекционных болезней (Карпунин Г.И., 2001; Деева Э.Г., 2008; Лещенко И.В., 2011). Экономический ущерб от сезонного гриппа составляет до 100 миллиардов рублей в год (Колобухина Л.В., 2001; Смородинцева Е.А., 2008). Особую значимость имеют глобальные пандемии, являющиеся результатом появления новых вариантов вируса (Карпунин Г.И., 2001; Львов Д.К. и др., 2010; Кисилев О.И. и др. 2012). Только в течение XX века их было три: "испанка" 1918-1920 годов, "азиатский грипп" 1957 года, "гонконгский грипп" в 1968 году, которые унесли жизни более 40 миллионов человек (Beveridge, WIB., 1991; Чучалин А.Г., 2009).

Начало новой пандемии гриппа было объявлено Всемирной Организацией Здравоохранения 11 июня 2009 года (ВОЗ, 2009). Заболевание было вызвано вариантом вируса A/H1N1v - реассортантом, сочетающим сегменты от штаммов гриппа человека, свиней и птиц (Еропкин М.Ю. и др., 2012). Несмотря на успехи в разработке профилактических и лекарственных средств, используемых при заболевании, пандемия была не предсказуемой по течению за счёт преимущественного поражения молодого населения, с наиболее тяжёлыми проявлениями у беременных и лиц с ожирением (Fraser C. et al., 2009; Rello J., 2009; Чучалин А.Г., 2010; Карпова Л.С. и др., 2012). В марте 2010 года сообщалось о 17700 летальных исходах среди пациентов с лабораторно верифицированным гриппом A/H1N1v (Колобухина Л.В., 2010). В Российской Федерации заболевание пересекло 4,09% населения, летальность составила 3,2% (Цыбалова Л.М., 2012). В Забайкалье, в период пандемии, который составил 13 недель в конце 2009 года, зарегистрировано 128463 случаев гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, что соответствовало 11,5% заболеваемости населения региона (Лапа С.Э., 2010). Всего в Забайкальском крае зарегистрировано 57 случаев смерти от гриппа A/H1N1v с летальностью 6,8% (Родина Н.Н., 2010).

Кроме высокой контагиозности, инфекция отличалась повышенной частотой осложнённых форм, проявлявшихся развитием внебольничных пневмоний и острой дыхательной недостаточности (Louie J., 2009; Алексеев А.М., 2009; Бобылева З.Д., 2010; Bautista E., 2010; Gilca R., 2011; Киселев О.И. и др. 2012). Частое поражение легких объясняется тропностью вируса к эпителиальным клеткам дыхательных путей, а также к эндотелию, что определяет характерную клиническую картину забо-

левания (Азаренок А.А. и др., 2010; Львов Д.К., 2010; Liu Y. et al., 2010; Киселев О.И. и др. 2012).

За время пандемии в Забайкальском крае был накоплен большой опыт лечения больных с пневмонией на фоне высокопатогенного гриппа (Белокриницкая Т.Е. и др., 2009; Ларёва Н.В. и др., 2009; Шаповалов К.Г. и др., 2010).

Особый интерес представляют пневмонии с неблагоприятным течением при гриппе А/Н1N1v. В связи с этим, актуальным является проведение комплексного изучения закономерностей клинического течения пневмонии на фоне пандемического гриппа и разработка общедоступных критериев риска развития неблагоприятных исходов заболевания.

Цель исследования: установить закономерности течения пневмонии при гриппе А/Н1N1v на основании комплексной оценки клинической картины, лабораторно-инструментальных данных и результатов аутопсий и разработать прогностические критерии неблагоприятных исходов заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить закономерности клинического течения и исходы пневмоний при гриппе А/Н1N1v.
2. Определить особенности лабораторных показателей и рентгенологических изменений, характерных для пневмонии тяжёлого течения при гриппе А/Н1N1v.
3. Разработать прогностические критерии развития осложнений и неблагоприятного исхода пневмонии при гриппе А/Н1N1v.

Научная новизна

Выявлено, что пневмонии при гриппе А/Н1N1v часто имеют тяжёлое течение, особенно при первичном вирусном характере поражения паренхимы легких. Установлено, что наиболее значимыми осложнениями заболевания у данной категории больных являются острый респираторный дистресс-синдром и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также их сочетание в рамках синдрома полиорганной недостаточности. Показано преобладание женщин среди пациентов с грипп-ассоциированной пневмонией, преимущественно при осложнённом течении заболевания. Продемонстрирована возможность оценки степени органной дисфункции по шкалам - Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) и Logistic Organ Dysfunction (LOD) у пациентов с пневмонией при гриппе А/Н1N1v. Установлено, что в ткани легких у всех умерших больных, независимо от сроков наступления неблагоприятного исхода, обнаруживаются антигены вируса А/Н1N1v. На осно-

ве дискриминантного анализа разработаны критерии оценки риска развития полиорганной дисфункции при пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1v, выявлены предикторы риска летального исхода в указанной когорте больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе раскрыты закономерности клинического течения пневмонии при гриппе А/Н1N1v в Забайкальском крае. Показана значимость синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при тяжелом течении пневмонии, осложнившей грипп А/Н1N1v. Разработаны модели прогнозирования риска возникновения полиорганной дисфункции и риска развития летального исхода у больных гриппом А/Н1N1v.

Внедрение результатов в практику

Основные положения, вытекающие из проведённых исследований, внедрены в учебный процесс ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" на кафедрах факультетской терапии, госпитальной терапии, в лечебно-диагностическую практику отделения терапии ГУЗ "Городская клиническая больница №1".

Положения, выносимые на защиту:

1. Пневмонии при гриппе А/Н1N1v преимущественно имеют вирусно-бактериальный характер, часто двустороннее поражение лёгочной ткани и сопровождаются высоким риском развития осложнений. Синдром полиорганной недостаточности выявляется у пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1v в 33% случаев, в том числе у всех умерших больных.
2. Лабораторными особенностями тяжёлого течения пневмонии при гриппе А/Н1N1v является увеличение относительного количества незрелых форм нейтрофилов при развитии полиорганной дисфункции сочетающийся с лимфоцитопенией и тромбоцитопенией, а также увеличением содержания АЛТ, АСТ и РФМК в плазме крови.
3. Основными непосредственными причинами смерти при пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1v являются ОРДС и отёк головного мозга. Вне зависимости от сроков наступления летального исхода в ткани лёгких выявляются антигены вируса А/Н1N1v.
4. Прогностическими критериями риска развития полиорганной недостаточности при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1v являются субтотальное или тотальное поражение лёгочной ткани, увеличение частоты дыхательных движений, женский пол и низкий уровень белка крови. Наличие полиорганной дисфункций, ожирения, увеличение частоты сердечных сокращений и содержания незрелых форм нейт-

рофилов в крови - важнейшие факторы риска развития летальных исходов у этой категории больных.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1" (Чита, 2010); XVIII Российском Национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2011); V Байкальской межрегиональной конференции (Иркутск, 2011); VI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011); XIX Российском Национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2012); научно-практической конференции с международным участием "Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому" (Чита, 2012); I съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ; опубликована глава в монографии "Организация и проведение противоэпидемических мероприятий в период эпидемии гриппа А/Н1N1/09 в октябре-декабре 2009 г. в Забайкальском крае" под редакцией академика Г.Г. Онищенко.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 119 работ отечественных и 106 зарубежных авторов; иллюстрирована 30 таблицами и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 97 пациентов, которые находились на лечении в ГУЗ "Городская клиническая больница №1" с октября 2009 по январь 2010 года. Критерии включения в исследование: наличие лабораторно подтверждённого вируса гриппа А/Н1N1v, методом ОТ-ПЦР или РТГА; определенный диагноз внебольничная пневмония, выставленный согласно рекомендациям Российского респираторного общества от 2010 года.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 17 лет; беременность; наличие у пациента гриппоподобного заболевания при негативных результатах лабораторного исследования на грипп А/Н1N1v; большие с неопределенным диагнозом внебольничная пневмония.

Грипп А/Н1N1v верифицирован методом ОТ-ПЦР у 92 человек - 94,8%. При типичных клинических проявлениях, соответствующем эпиданамнезе и отрицательном результате ПЦР – методом РТГА определялось нарастание титра антител к вирусам пандемического гриппа в парных сыворотках с интервалом 10 дней. У двух пациентов заболевание выявлено по данным исследования секционного материала методом ОТ-ПЦР. Возраст больных варьировал от 17 до 82 лет, средний составил $42,4 \pm 15,3$ года.

Тяжесть течения пневмонии определялась по критериям Российского Респираторного Общества.

1-ю группу составили 45 пациентов с нетяжёлым течением пневмонии, из них 26 женщин и 19 мужчин, средний возраст $42,6 \pm 14,9$ лет;

2-я группа - 52 пациента с тяжёлым течением пневмонии, из них 31 женщина и 21 мужчина, средний возраст $42,3 \pm 15,9$ лет.

Оценка клинического статуса включала сбор анамнеза, оценку клинических симптомов и данных физикального обследования.

Исследуемые параметры и шкалы

Наличие синдрома системной воспалительной реакции определяли по критериям ACCP/SCCM 1992 года. Для оценки степени органической дисфункции использовались критерии шкал SOFA и LOD.

Лабораторные методы исследования

Исследовались клинические анализы крови, биохимические анализы (мочевина, креатинин, общий белок, АЛТ, АСТ, амилаза, билирубин), в группе с тяжёлым течением пневмоний определялись показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, РФМК; при признаках ОПП/ОРДС - изучался газовый состав артериальной крови. Выполнялся посев мокроты либо бронхиальных смывов, полученных при проведении ФБС, на микрофлору.

Инструментальные методы исследования

В динамике осуществлялось транскутанное измерение насыщения гемоглобина кислородом при помощи портативного пульсоксиметра "OX-700" (Nihon Seimitsu Succi Co, LTD). Всем пациентам при поступлении в стационар проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, повторяющаяся в динамике. По показаниям выполнялась высокоразрешающая КТ органов грудной клетки, в ряде случаев с внутривенным болюсным контрастированием.

При подозрении или наличии экссудативного плеврита, проводилось ультразвуковое исследование плевральных полостей для верификации объёма жидкости. Всем пациентам, находящимся на ИВЛ, а также ряду тяжёлых больных проводилась ФБС с лечебно-диагностической целью.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel и Statistica, версия 6.0 (StatSoft). Все вариационные ряды тестировались на нормальность. При асимметричном распределении признака применялись методы непараметрической статистики. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 -критерий Пирсона, при необходимости вводилась поправка Йетса на непрерывность, для количественных показателей использовался Т-критерий Стьюдента. При сопоставлении двух независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различия между несколькими группами использовались критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение одной и той же группы в динамике проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значение $p < 0,05$. При проведении дискриминантного анализа в математическую модель включались показатели, продемонстрировавшие наличие статистически значимой корреляции с результирующим признаком.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические и лабораторно-инструментальные особенности пневмонии при гриппе А/Н1N1v

В исследование были включены 97 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу гриппа А/Н1N1v, осложненного пневмонией. Наибольшее количество заболевших было в возрастной группе от 30 до 39 лет - 26,8%, наименьшее у лиц старше 60 лет - 13,4%. Среди пациентов преобладали женщины - 59,8%, мужчин было 40,2%.

Срок от момента появления первых симптомов вирусной инфекции до обращения за медицинской помощью составили от 1 до 19 дней, в среднем $2,9 \pm 2,5$ суток. Раннее обращение (1-2 суток заболевания) - было у 60% пациентов в группе нетяжелых пневмоний и у 48,1% в группе с тяжелым течением ВП. До поступления в городскую больницу проходило от 1 до 19, в среднем $5,2 \pm 2,9$ дней.

Среди обследованных пациентов первичная вирусная пневмония была выявлена у 32% больных, они чаще имели тяжелое течение ($p=0,04$). Вторичная вирусно-бактериальная пневмония выявлена у 66% госпитализированных, третичная бактериальная пневмония была диагностирована у 2% пациентов.

При поступлении в стационар все больные предъявляли жалобы на лихорадку, чаще фебрильного характера, кашель встречался в 84,5% случаев, 53,6% пациентов беспокоили боли в грудной клетке, связанные с актом дыхания, в 27,8% отмечались катаральные явления.

Частота основных симптомов у пациентов с тяжёлым и нетяжёлым течением пневмоний отличалась между собой, в группе тяжелых пневмоний чаще отмечалось кровохарканье и одышка (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые клинические симптомы у пациентов
с пневмонией различной тяжести

Основные клинические симптомы	ВП нетяжёлое течение (n=45)		ВП тяжёлое течение (n=52)		Уровень p
	%	n	%	n	
Одышка в покое или при незначительной нагрузке	60	27	78,8	41	0,04
Лихорадка >39°C	35,6	16	55,8	29	0,05
Боли в грудной клетке	53,4	24	53,8	28	0,9
Кровохарканье	2,2	1	26,9	14	0,008
Слабость	77,8	35	69,2	36	0,3

Наличие коморбидной патологии отмечено у 80,4% больных. Наиболее распространёнными заболеваниями у лиц обеих групп явились: ХОБЛ - в 39,2% случаях, АКО - 33%, артериальная гипертензия - 28,9%, ИБС - 21,7 %, сахарный диабет - 8,3%. Сочетание двух и более нозологических форм выявлено у 52,6% пациентов. Значимого влияния коморбидной патологии на тяжесть течения пневмонии не выявлено.

Синдром системной воспалительной реакции выявлен в группе с тяжёлым течением пневмоний при гриппе - в 100%, при нетяжёлых пневмониях у 53,3% пациентов. Для системного воспаления при пандемическом гриппе характерны тахикардия ($p=0,00005$) и тахипноэ ($p<0,00001$), увеличение количества незрелых форм нейтрофилов ($p=0,0002$). Ненормативным показателем оказался уровень лейкоцитов ($p=0,09$).

Течение пневмоний при гриппе A/H1N1v охарактеризовалось развитием большого количества осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Осложнения у пациентов с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1v

Осложнения	ВП, выздоровление (n=77)		ВП, летальный исход (n=20)		Уровень p
	%	n	%	n	
<i>1. Легочные</i>					
ОДН	10,3	10	19,6	19	p < 0,0001
ОИШ	8,2	8	-	-	p < 0,0001
ОРДС	2,1	2	18,6	18	
Плеврит	11,3	11	6,2	6	p = 0,1
Абсцедирование	5,1	5	7,2	7	p = 0,0006
Острое лёгочное сердце	-	-	2,1	2	p = 0,005
Легочное кровоотечение	1	1	-	-	p = 0,6
<i>2. Внелегочные</i>					
СПОН	12,4	12	20,6	20	p < 0,0001
ДВСК	15,5	15	20,6	20	p < 0,0001
Отёк головного мозга	-	-	20,6	20	p < 0,0001
ИПШ	8,2	8	6,2	6	p = 0,3
Миоперикардит	-	-	6,2	6	p < 0,0001
Флебиты	3,1	3	2,1	2	p = 0,3
Анемия	3,1	3	2,1	2	p = 0,3
ТЭЛА	1	1	2,1	2	p = 0,05
Пролежни	1	1	2,1	2	p = 0,05
Псевдомембранозный колит	1	1	2,1	2	p = 0,05
Реактивный гепатит	2,1	2	-	-	p = 0,5
Медиастинит	-	-	1	1	p = 0,05

При пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1v СПОН зафиксирован у 33% пациентов, у 20 заболевание завершилось летальным исходом - 62,5%. Среди больных преобладали женщины - в 21 случае (p=0,01). Средний возраст больных составил 41,2±14,8 года.

Проводилась оценка степени органной дисфункции по шкалам SOFA и LOD, которые содержат показатели, доступные для быстрой оценки. Наибольшие баллы отмечены среди больных с СПОН, у которых заболевание закончилось летальным исходом (SOFA - 7, по LOD - 6 баллов). Однако, даже у выживших пациентов с множественными органными дисфункциями баллы значительно выше, чем в группе больных без СПОН (по SOFA - в 3 раза, по LOD - в 2,5 раза).

Сопутствующие заболевания имели 81,3% пациентов с полиорганной дисфункцией, значимо чаще встречалось только АКО ($p=0,04$).

В структуре СПОН у больных с пневмонией при гриппе А/Н1N1v, основные изменения относились к дыхательной системе, органические дисфункции манифестировали развитием ОПЛ/ОРДС в 84,4% случаев. Признаки ДВСК синдрома выявлялись с такой же частотой, поражения центральной нервной системы выявлены у 62,5% больных (табл. 3).

Таблица 3

Структура поражения систем организма при СПОН

Функции организма	n	%
Функция дыхания	27	84,4
Функция гемостаза	27	84,4
Функция центральной нервной системы	20	62,5
Сердечно-сосудистая функция	14	43,6
Функция поджелудочной железы	10	31,3
Функция печени	9	28,1
Функция почек	5	15,6

Признаки поражения нервной системы определялись по результатам аутопсий. Поражение сердечно-сосудистой системы включало случаи шока - 14 пациентов и миокардита - у 6 больных. Дисфункция поджелудочной железы определялась на основании транзиторного повышения уровня амилазы крови и умеренной приходящей гипергликемии. Функция печени оценивалась по показателям билирубина и аминотрансфераз, почек - по скорости клубочковой фильтрации.

Оценены основные витальные показатели у пациентов с СПОН и без признаков органной дисфункции с тяжёлым и нетяжёлым течением ВП (табл. 4).

Развитие острой дыхательной недостаточности, как проявления ОПЛ/ОРДС наблюдалось у 28,9% пациентов с пневмонией при гриппе А/Н1N1v, критериям ОПЛ соответствовали 8 больных, ОРДС 20 больных. Средний возраст пациентов с данным осложнением составил $44,3 \pm 15$ лет, из них 18 женщины и 10 мужчин. Сроки развития ОПЛ/ОРДС от момента выявления пневмонии у больных составили от 1 до 5 суток, при этом в течение первых 72 часов ОРДС развился у 13 человек, позднее - у 7.

Таблица 4

Основные клинические симптомы у пациентов с СПОН (M±SD)

Симптомы	СПОН, летальный исход (n=20)	СПОН, выздоровление (n=12)	Без СПОН, тяжёлая пневмония (n=20)	Тяжёлая пневмония (n=45)
SpO ₂ , %	72,9±15,5	81,5±16,8 p ₁ =0,1	90,3±4,6 p ₁ =0,000003 p ₂ =0,0006	95,4±2,9 p ₁ <0,00001 p ₂ =0,000002 p ₃ =0,00002
ЧДД	37,1±8,3	31,8±6 p ₁ =0,09	24,8±5 p ₁ =0,000003 p ₂ =0,003	20,4±2,3 p ₁ <0,00001 p ₂ =0,000002 p ₃ =0,002
Систолическое АД, мм рт.ст.	118,6±23,6	111,3±17,8 p ₁ =0,5	117,8±17,4 p ₁ =0,7 p ₂ =0,3	123,1±10,5 p ₁ =0,3 p ₂ =0,06 p ₃ =0,4
ЧСС	111±17,3	93±16,6 p ₁ =0,01	95,9±15,3 p ₁ =0,01 p ₂ =0,7	87±13,2 p ₁ =0,000004 p ₂ =0,4 p ₃ =0,06
Температура, °C	38,5±0,8	38,6±0,5 p ₁ =0,16	38,2±0,7 p ₁ =0,3 p ₂ =0,02	38,2±0,8 p ₁ =0,3 p ₂ =0,04 p ₃ =0,9

Примечание: p₁ - по сравнению с умершими пациентами, p₂ - по сравнению с выжившими пациентами с СПОН, p₃ - по сравнению с тяжёлыми пневмониями без СПОН

Фоновая патология среди пациентов с данным осложнением встречалась в 92,9% случаев, наиболее значимыми явились: ХОБЛ - у 53,6% больных, сердечно-сосудистые заболевания - у 35,7%, сахарный диабет - у 3 10,7%. АКО было выявлено у 50% пациентов с ОПЛ/ОРДС, средний индекс массы тела составил 37,6±2,7 кг/м².

Основными симптомами, выявленными при развитии осложнения, были: одышка либо чувство нехватки воздуха - у 100%, лихорадка более 38°C - у 85,7%, кашель - у 78,6%, сопровождающийся кровохарканьем - у 28,6% пациентов.

Синдром ДВСК выявлен у 36,1% больных, диагностирован в среднем на 8,5±3,7 сутки от первых проявлений гриппа. Имело место соче-

тание гиперкоагуляции и геморрагического синдрома: в 5,2% случаев выявлены тромбозы глубоких вен конечностей, в 3,1% - имело место развитие тромбозмболии ветвей лёгочной артерии. У одного пациента с острым абсцессом лёгкого развилось лёгочное кровотечение на фоне синдрома ДВСК в стадии гипокоагуляции.

Сроки первичного лучевого исследования при подозрении на пневмонию составили от 1 до 19 суток, в среднем $5,2 \pm 2,1$ от появления симптомов гриппа. ВП регистрировалась в обоих легких примерно с одинаковой частотой в верхних, средних и нижних отделах. Одностороннее поражение легочной ткани имело место в 46,4% случаев. Двусторонний процесс описывался в 53,6%, что являлось неблагоприятным признаком в плане тяжести течения и исхода заболевания, особенно при вовлечении в патологический процесс нескольких долей легочной ткани - в 27,8% наблюдений. Пневмонии у пациентов с СПОН в 93,8% случаев были двухсторонними, в 84,4% - субтотальными или тотальными. Отличительной особенностью пневмоний при гриппе А/Н1N1v, явилась визуализация преимущественно интерстициального типа инфильтрации легочной ткани, характерны изменения по типу "матового стекла", имеющие периферо-бронховаскулярное или субплевральное распространение.

При заключительном лучевом исследовании перед выпиской из стационара полное обратное развитие воспаления легочной ткани с нормализацией ее структуры зарегистрировано лишь у 19,5% пациентов. У большей части больных - 45,5%, описывались изменения, характерные для пневмонии в стадии разрешения, причём у пациентов с тяжёлыми ВП чаще выявлялись небольшие участки инфильтрации в сочетании с локальным пневмофиброзом. Постпневмонические изменения обнаружены у 35%, значимых различий в группах не выявлено. Легочные осложнения (плевриты, абсцессы) перед выпиской сохранялись у 10,4% больных с тяжёлым течением пневмонии.

У всех пациентов, перенёсших ОПЛ/ОРДС с благоприятным исходом, на заключительном рентгенологическом исследовании выявлялись изменения, характерным было развитие выраженного фиброзного процесса в лёгких (табл. 5).

Был проведён сравнительный анализ основных лабораторных показателей на 1-2, 3-4 и 5-6 дни от момента госпитализации в стационар в группах пациентов с СПОН, при тяжёлых пневмониях без данного осложнения и у больных с нетяжёлым течением.

Таблица 5

Результаты заключительного рентгенологического исследования у больных с пневмонией при гриппе А/Н1N1v

Рентгенологическая картина	Легкие пневмонии (n=45)		Тяжелые пневмонии (n=32)		Уровень p
	%	n	%	n	
Полное обратное развитие, нормализация структуры легкого	16,9	13	2,6	2	p=0,01
Пневмония, стадия разрешения	20,8	16	24,7	19	p=0,2
- усиление и деформация легочного рисунка;	9,1	7	5,2	4	p=0,7
- локальное затенение за счет инфильтрации;	6,5	5	2,6	2	p=0,5
- локальное затенение за счет инфильтрации, деформация легочного рисунка;	5,2	4	19,5	15	p=0,0009
Легочные осложнения	-	-	10,4	8	p=0,0004
-плевриты	-	-	6,5	5	p=0,006
-абсцессы	-	-	3,9	3	p=0,03
Постпневмонические изменения	20,8	16	14,3	11	p=0,9
- диффузный пневмофиброз, в т.ч. ранее отсутствующий	14,3	11	9,1	7	p=0,8
- плевроальные спайки	-	-	4,2	4	p=0,02
-плевральные спайки	6,5	5	3,9	3	p=0,9
-наличие сухой полости в легочной ткани	-	-	1,3	1	p=0,2

В общем анализе крови уровни гемоглобина, эритроцитов у пациентов всех групп не отклонялись от нормы. Обращает внимание наличие у многих больных при поступлении лейкопении, наименьшее число лейкоцитов на 3-4 сутки пребывания в стационаре выявлено у больных с тяжелым течением пневмоний без полиорганной дисфункции. Как правило, у пациентов с тяжелым течением пневмонии нормо- или лейкопении, сменялись лейкоцитозом, связанным с присоединением бактериальной ко-инфекции. Для пневмоний тяжелой степени при гриппе А/Н1N1v характерен сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону незрелых форм, наиболее выраженный при СПОН на 1-2 сутки госпитализации, содержание юных и палочкоядерных нейтрофилов было в 2 раза выше, чем

при нетяжелых пневмониях в те же сроки ($p=0,04$). Отмечается наличие лимфопении у наиболее тяжелой категории пациентов. Наибольшее количество лимфоцитов зарегистрировано в группе больных с нетяжелыми пневмониями во все сроки исследования. По сравнению с пациентами первой группы - в первые сутки число лимфоцитов выше в 1,3 раза ($p=0,02$); на 3-4 сутки - в 1,8 раза ($p=0,002$); на 5-6 - в 2,3 раза ($p=0,00007$). Количество лимфоцитов в группе тяжелых пневмоний на 3-4 день госпитализации также существенно отличалось от пациентов с СПОН - было в 1,5 раза выше ($p=0,003$). Тромбоцитопения была наиболее выраженной у больных с СПОН в 1-2 дни госпитализации. У большинства больных других групп содержание кровяных телец находилось на нижней границе нормы, и в динамике нарастало.

При исследовании биохимических параметров у больных СПОН максимальный уровень АСТ отмечался на 3-4 день. В группе больных с нетяжелыми пневмониями значения АСТ, преимущественно, были в пределах нормы. Показатели АЛТ в меньшей степени отклонялись от допустимых значений - только в группе больных СПОН. Уровень амилазы был повышен лишь в единичных случаях у больных с СПОН. У пациентов с полнорганной дисфункцией была выявлена незначительная гипопротеинемия с 3-4 суток пребывания в стационаре. Уровень билирубина, креатинина и мочевины у исследуемых больных не изменялся.

По результатам коагулограмм отмечалось незначительное повышение уровня фибриногена на 3-4 дни госпитализации среди пациентов с СПОН, в этой же группе значительно превышал норму показатель РФМК.

Морфологические изменения и причины летальных исходов у пациентов с пневмониями при гриппе А/Н1N1v по данным аутопсий

Заболевание завершилось смертельным исходом у 20 больных, госпитальная летальность от пневмоний при гриппе А/Н1N1v составила 20,6%. Проанализированы протоколы патологоанатомических исследований для оценки имеющихся макроскопических и микроскопических изменений. У всех больных диагноз подтвержден посмертно путем обнаружения в секционных образцах тканей пандемического вируса методом ОТ-ПЦР в лабораториях ФГУ Центра Госсанэпиднадзора по Забайкальскому краю г. Читы и ФГУП Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии "Вектор" Роспотребнадзора г. Новосибирска.

Среди умерших пациентов было 6 мужчин и 14 женщины в возрасте от 20 до 81 года, средний - $44,3 \pm 13,3$. Наибольшее количество летальных исходов отмечено среди пациентов 20-39 лет. Средние сроки

от первых симптомов болезни до гибели пациентов составили $11,4 \pm 6,7$ суток. От момента госпитализации в стационар до смертельного исхода проходило от 30 минут до 24 суток, в 20% летальность была досрочной. Сроки лечения при неблагоприятном исходе пневмонии при гриппе А/ПН1v составили в среднем $6 \pm 4,4$ дня (табл. 6).

Таблица 6

Срок летального исхода от начала заболевания
и от момента госпитализации пациента, сутки

Сроки	Начало заболевания		Госпитализация	
	п	%	п	%
Первые сутки	-	-	5	25
2-3 сутки	-	-	4	20
4-6 сутки	3	15	4	20
7-10 сутки	9	45	3	15
11-15 сутки	3	15	3	15
16-20 сутки	4	20	-	-
21-26 сутки	1	5	1	5
Всего	20	100	20	100

В группе умерших пациентов фоновая патология встречалась практически у всех (95% случаев). Неблагоприятным в плане летального исхода явились ХОБЛ и АКО, которые встречались в 60 и 55% случаев соответственно, и значительно отличались от их распространённости среди выживших больных ($p=0,03$ и $p=0,04$).

По результатам аутопсий для всех пациентов, погибших от пневмонии при высокопатогенном гриппе, характерно наличие геморрагического поражения всех отделов дыхательных путей. ВП в 95 % случаев носили двухсторонний субтотальный или тотальный характер и лишь у 1 пациентки была поражена одна доля лёгкого.

По данным патологоанатомических исследований при всех летальных исходах выявлены: отек головного мозга и ДВСК синдром, отек легких - в 95% случаев, ОРДС - в 90%, признаки ИТШ - в 30%, миокардит в сочетании с перикардитом - в 30%, ТЭЛА - в 10% случаев (табл. 2).

Синдром ДВСК протекал с генерализованным поражением внутренних органов: агрегация эритроцитов, наличие множественных эритроцитарных и фибриновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Одновременно наблюдался геморрагический синдром, отмечались мелкоточечные кровоизлияния: на слизистых желудочно-кишечного

тракта и мочевыделительных путей в 75% случаев, на висцеральной и париетальной плевре - в 70%, коже - в 50%, эндокарде - в 40%, в поджелудочной железе в 15%, капсуле печени в 5% наблюдений.

Основной непосредственной причиной смерти по результатам аутопсий у больных с пневмониями при гриппе А/Н1N1v явился ОРДС (табл. 7).

Таблица 7

Причины летального исхода при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1v

Причина смерти	n	%
ОРДС	13	65
Отек головного мозга	5	25
ИШ	1	5
ТЭЛА	1	5

Гибель пациентов, связанная с развитием ОРДС, наступала в сроки от 4 до 18 дней от появления первых симптомов заболевания, при этом выявлены все 3 морфологические стадии осложнения.

Прогнозирование течения и исходов при гриппе А/Н1N1v

Для создания моделей прогнозирования риска развития СПОН и летального исхода у пациентов с пневмониями при гриппе А/Н1N1v проведен многофакторный дискриминантный анализ. При прогнозировании риска развития СПОН в качестве группирующих переменных были определены: объем инфильтрации легочной ткани, частота дыхательных движений, пол пациента и уровень белка крови. Тест, проведенный с помощью критерия "Лямбда Уилкса", показал значимость различия средних значений дискриминантных функций во всех группах ($p < 0,05$). Величина F-критерия существенности модели составила 62,6 с уровнем значимости $p < 0,00001$. Точность предсказания по моделирующей выборке в целом составила 94,8%.

Функция классификации для категории риска развития СПОН при пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1v имеет вид: $f \text{ СПОН} = -71,67 + 1,14 \times \text{объем инфильтрации легочной ткани} + 1,04 \times \text{ЧДД} + 8,52 \times \text{пол пациента} + 1,52 \times \text{уровень белка}$. Функция классификации для категории отсутствия риска развития СПОН: $f \text{ отсутствие СПОН} = -72,23 - 1,36 \times \text{объем инфильтрации легочной ткани} + 0,74 \times \text{ЧДД} + 11,37 \times \text{пол пациента} + 1,69 \times \text{уровень белка}$.

Для создания модели прогнозирования летального исхода путём дискриминантного анализа были определены переменные, наиболее

существенные для модели: наличие СПОН и АКО, ЧСС, количество незрелых форм нейтрофилов. Тест, проведенный с помощью критерия "Лямбда Уилкса", продемонстрировал значимый результат ($p < 0,05$). Величина F-критерия существенности модели составила 45,6 с уровнем значимости $p < 0,00001$.

Функция классификации для риска летального исхода при грипп-ассоциированной пневмонии имеет вид: f летальный исход = $-68,9 + 21,2 \times \text{СПОН} + 15,85 \times \text{ожирение} + 0,37 \times \text{ незрелые нейтрофилы} + 0,53 \times \text{ЧСС}$.

Функция классификации для категории отсутствия риска летального исхода: f пневмония выздоровление = $-35,49 + 12,29 \times \text{СПОН} + 11,64 \times \text{ожирение} + 0,17 \times \text{ незрелые нейтрофилы} + 0,44 \times \text{ЧСС}$.

ВЫВОДЫ:

1. Пневмонии при гриппе A/H1N1v в 66% случаев имеют вирусно-бактериальный и у 32% пациентов первичный вирусный характер. Особностями клинической картины являются: частое развитие одышки в покое или при незначительной физической нагрузке (78,8%), наличие фебрильной лихорадки (55,8%) и кровохарканья (26,9%); тяжелое течение заболевания отмечено у 53,8% больных; коморбидная патология выявлена у 80,4% пациентов.
2. У пациентов с тяжелой пневмонией, закончившейся летальным исходом, чаще по сравнению с выжившими больными, развиваются такие осложнения как СПОН, синдром ДВСК, ОРДС, формирование острых абсцессов в ткани лёгких. Отёк головного мозга, миоперикардит и острое легочное сердце встречались только в случае неблагоприятного исхода заболевания. Инфекционно-токсический шок наблюдался одинаково часто в группах выживших и умерших пациентов (8,2% и 6,2% соответственно).
3. Полиорганная недостаточность, которая значительно ухудшила прогноз заболевания (у 62,5% пациентов зарегистрированы летальные исходы), диагностирована у 33% больных с пневмониями на фоне пандемического гриппа. Наиболее часто выявлялось сочетание поражения органов дыхания (84,4%) и центральной нервной системы (62,5%), а также ДВСК синдром (в 84,4%).
4. При пневмониях на фоне высокопатогенного гриппа рентгенологически в 53,8% случаев диагностирована двухсторонняя и в 27,8% мультилобарная инфильтрация. У всех пациентов перенесших ОПЛ/ОРДС при выписке из стационара выявляются признаки диффузного пневмофиброза. Только у 19,5% больных, чаще после пневмонии нетяжёлого

течения, наблюдалось полное обратное развитие инфильтративного процесса в лёгких.

5. При тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1v отмечено наличие сдвига лейкоцитарной формулы в сторону незрелых форм нейтрофилов, которое сопровождалось уменьшением количества лимфоцитов и тромбоцитов в случае развития синдрома полиорганной недостаточности. Для пациентов с указанным осложнением также характерным является повышение уровня АСТ, АЛТ и РФМК в крови.
6. По результатам аутопсий непосредственными причинами летальных исходов установлены ОРДС - в 65% и отёк головного мозга - в 25% случаев. Наиболее значимыми коморбидными заболеваниями у умерших явились АКО (в 55% случаев) и ХОБЛ (у 60% больных). По результатам аутопсий у всех пациентов, вне зависимости от сроков наступления летального исхода, были выявлены антигены вируса А/Н1N1v в ткани лёгких.
7. Наибольшая вероятность развития полиорганной недостаточности отмечена у женщин с большим объёмом инфильтрации легочной ткани при выявлении тахипноэ и гипопротенемии. Прогностическими критериями риска развития летального исхода при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1v являются наличие полиорганных дисфункций и ожирения, а также тахикардия и увеличение содержания незрелых форм нейтрофилов в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. На стационарном этапе пациентам, имеющим высокий риск развития неблагоприятного исхода необходим длительный приём противовирусных препаратов.
2. Пациентам, перенесшим пневмонию на фоне гриппа А/Н1N1v после выписки из стационара, с сохраняющимися рентгенологическими изменениями, требуется дальнейшее амбулаторное наблюдение с проведением контрольных лучевых исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК:

1. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / А.В. Говорин, О.М. Серебрякова, А.П. Филев, Е.Н. Романова // Пульмонология. - 2010. - №5. - С. 27-29.

2. Закономерности изменения лабораторных показателей при пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / Е.Н. Романова, **О.М. Серебрякова**, А.В. Говорин, А.П. Филев // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2011. - №4. - С. 23-27.
3. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.В. Говорин, А.П. Филев, А.С. Шангин // Клиническая медицина. - 2012. - № 6. - С. 70-72.
4. Анализ противовирусной и антибактериальной терапии пациентов с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1 / Е.Н. Романова, А.В. Говорин, **О.М. Серебрякова**, А.П. Филев, Е.Б. Перевалова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - №14 (3). - С. 252-259.

Прочие:

5. Клинические особенности внебольничных пневмоний, осложнивших грипп А(Н1N1)/09 / А.В. Говорин, А.П. Филев, Е.Н. Романова, **О.М. Серебрякова** // Организация и проведение противозидемических мероприятий в период эпидемии гриппа А(Н1N1)/09 в октябре - декабре 2009 г в Забайкальском крае / под ред. Г.Г. Онищенко. - Новосибирск : Наука, 2011. -268 с.
6. Случай успешной продленной ИВЛ у пациентки с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (стационарное и амбулаторное ведение) / Е.Н. Романова, **О.М. Серебрякова**, А.П. Филев, А.В. Говорин // Итоги эпидемии гриппа А Н1N1 : материалы Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием : (Чита 26-27 окт. 2010 г.). - Чита, 2010. - С. 89-91.
7. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1 / **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.П. Филев, А.В. Говорин // Итоги эпидемии гриппа А Н1N1 : материалы Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием : (Чита 26-27 окт. 2010 г.). - Чита, 2010. - С. 92-93.
8. Особенности клинической картины пневмоний на фоне гриппа А/Н1N1 / А.П. Филев, **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.В. Говорин // Итоги эпидемии гриппа А Н1N1 : материалы Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием : (Чита 26-27 окт. 2010 г.). - Чита, 2010. - С. 96-98.
9. Рентгенологические особенности внебольничных пневмоний, осложнивших течение гриппа А/Н1N1 / **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.П. Филев, Е.Б. Перевалова // Человек и лекарство : материалы XVIII Рос. нац. конгр. - М., 2011. - С. 232.

10. Развитие ОПЛ/ОРДС у больных гриппом А/Н1N1 / Е.Н. Романова, **О.М. Серебрякова**, А.В. Говорин, А.П. Филев // V Байкальская межрегион. конф. : сб. материалов. - Иркутск, 2011. - С. 13-15.
11. Некоторые показатели периферической крови у больных гриппом А/Н1N1 / **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.П. Филев, Е.Б. Перевалова // VI нац. конгр. терапевтов.: сб. материалов, - М., 2011. - С. 200.
12. Особенности пневмоний при гриппе А/Н1N1 по данным лучевых методов исследования / **О.М. Серебрякова**, Е.Н. Романова, А.В. Говорин, А.П. Филев // Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому : материалы научн.-практ. конф. с междунар. участ. - Чита, 2012. - С. 56-58.
13. Микрофлора дыхательных путей при пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1 / Е.Н. Романова, А.В. Говорин, **О.М. Серебрякова**, А.П. Филев // III съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока. : сб. материалов. - Новосибирск, 2012. - С. 92.
14. Анализ этиотропной терапии пациентов с гриппом А/Н1N1 осложненным пневмонией / Е.Н. Романова, А.В. Говорин, **О.М. Серебрякова**, А.П. Филев // I съезд терапевтов Забайкальского края. : сб. материалов. - Чита, 2013. - С. 175-177.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АКО	- алиментарно-конституциональное ожирение
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
ВП	- внебольничная пневмония
ДВСК	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
КТ	- компьютерная томография
ОПЛ	- острое повреждение легких
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ОТ-ПЦР	- полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой
РТГА	- реакция торможения гемагглютинации
РФМК	- растворимый фибрин-мономерный комплекс
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
ФБС	- фибробронхоскопия
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
LOD	- Logistic Organ Dysfunction
SOFA	- Sepsis-related organ failure assessment

Лицензия ИД №03077 от 23.10.00.

Подписано в печать 21.11.2013. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman
Формат 60 x 84 $\frac{1}{16}$. Усл. печ. л. 1,0 Тираж 100. Заказ № 155/2013.

Отпечатано в редакционно-издательском центре ЧГМА
672090, Чита, ул. Горького, 39-а.