

Т. О. Перцева<sup>1</sup>, Т. В. Киреева<sup>1</sup>, К. О. Белослудцева<sup>1</sup>, С. В. Болтянский<sup>2</sup>, О. П. Назаренко<sup>3</sup>

## Тяжкі вірус-асоційовані негоспітальні пневмонії: предиктори летальності

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

<sup>2</sup>КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР,

<sup>3</sup>КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №16»

**Ключові слова:** пневмонія, тяжка пневмонія, летальність, вірус-асоційована пневмонія, віруси грипу.

Незважаючи на те, що фактори патогенності вірусу грипу доволі добре вивчені *in vitro*, *in vivo*, залишається нез'ясованим до кінця питання саме тих факторів ризику, об'єктивних і лабораторних показників, котрі більшою мірою пов'язані з летальним результатом вірус-асоційованої негоспітальної пневмонії (НП).

**Мета роботи** – вивчення клінічних і лабораторних особливостей у хворих на тяжку вірус-асоційовану НП під час епідемії грипу 2015–2016 рр. та їхньої ролі як предикторів летальності хворих.

**Матеріали та методи.** Обстежили хворих на тяжку вірус-асоційовану НП, яких, залежно від результату лікування, поділили на 2 групи: померлих від вірус-асоційованої тяжкої НП і хворих з успішним лікуванням вірус-асоційованої тяжкої НП. Використали спеціальний статистичний метод: одновимірний дисперсійний аналіз для порівняння окремих параметрів між двома групами пацієнтів (тих, які вижили, й померлих). Тест  $\chi^2$  Пірсона (таблиця спряженості) використали для категоріальних змінних. Фактори, що виявилися значущими предикторами смертності в результаті однофакторного аналізу, були протестовані за допомогою мультифакторного аналізу, застосовуючи метод логістичної регресії. В остаточній моделі кожен вхідний параметр повинен був мати значний вплив на смертність.

**Результати.** Виявили, що факторами ризику летального результату тяжкої вірус-асоційованої НП, за даними однофакторного аналізу, є наявність ожиріння, розлади свідомості, ЧД $\geq$ 35 за хвилину, SaO<sub>2</sub> <80%, PaO<sub>2</sub> <50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>  $\geq$ 50 мм рт. ст. при госпіталізації. Незалежними предикторами летальності, за даними логістичної регресії, є наявність ожиріння, розлади свідомості, PaO<sub>2</sub> <50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>  $\geq$ 50 мм рт. ст.

**Висновки.** Враховуючи, що серед клініко-лабораторних показників ключовими параметрами, котрі значно впливають на результат лікування, є показники виразності гіпоксії та гіпоксемії, основним етапом визначення тяжкості хворих на вірус-асоційовану тяжку НП є діагностика газового складу крові, а під час лікування – рання, достатня та адекватна киснева терапія з постійним моніторингом її ефективності та своєчасною корекцією.

## Тяжёлые вирус-ассоциированные негоспитальные пневмонии: предикторы летальности

Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, К. О. Белослудцева, С. В. Болтянский, А. П. Назаренко

Несмотря на то, что факторы патогенности вируса гриппа достаточно хорошо изучены *in vitro*, *in vivo*, неясным до конца остаётся вопрос именно тех факторов риска, объективных и лабораторных показателей, которые в большей степени связаны с летальным исходом вирус-ассоциированной негоспитальной пневмонии (НП).

**Цель работы** – изучение клинических и лабораторных особенностей у больных тяжёлой вирус-ассоциированной НП в период эпидемии гриппа 2015–2016 гг. и их роли в качестве предикторов летальности больных.

**Материалы и методы.** Обследовали больных тяжёлой вирус-ассоциированной НП, в зависимости от результата лечения распределённых на 2 группы: умерших от вирус-ассоциированной тяжёлой НП и больных с успешным лечением вирус-ассоциированной тяжёлой НП. Использовался специальный статистический метод: одномерный дисперсионный анализ для сравнения отдельных параметров между двумя группами пациентов (выживших и умерших). Тест  $\chi^2$  Пирсона (таблица сопряжённости) использовали для категориальных переменных. Факторы, которые оказались значимыми предикторами смертности в результате однофакторного анализа, были протестированы с помощью мультифакторного анализа с применением метода логистической регрессии. В окончательной модели каждый параметр должен был иметь значительное влияние на смертность.

**Результаты.** Выявлено, что факторами риска летального исхода тяжёлой вирус-ассоциированной НП, по данным однофакторного анализа, является наличие ожирения, нарушения сознания, ЧД $\geq$ 35 в минуту, SaO<sub>2</sub> <80%, PaO<sub>2</sub> <50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>  $\geq$ 50 мм рт. ст. при госпитализации. Независимыми предикторами летальности, по данным логистической регрессии, являются наличие ожирения, нарушение сознания, PaO<sub>2</sub> <50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>  $\geq$ 50 мм рт. ст.

**Выводы.** Учитывая, что среди клинико-лабораторных показателей ключевыми параметрами, которые существенно влияют на результат лечения, являются показатели выраженности гипоксии и гипоксемии, основным этапом определения тяжести больных вирус-ассоциированной тяжёлой НП является диагностика газового состава крови, а при лечении – ранняя, достаточная и адекватная кислородная терапия с постоянным мониторингом её эффективности и своевременной коррекцией.

**Ключевые слова:** пневмония, летальность, вирусы гриппа.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №3 (96). – С. 38–45

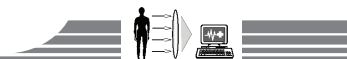
## Severe virus associated community acquired pneumonia: predictors of lethality

T. O. Pertseva, T. V. Kireyeva, K. O. Belosludtseva, S. V. Boltyanskiy, O. P. Nazarenko

Despite the fact that the influenza virus pathogenicity factors have been well studied *in vitro*, *in vivo* lack is presented in understanding of the those risk factors, objective and laboratory parameters, which related most of all to the fatal virus-associated community-acquired pneumonia (CAP).

**The Aim** of the study was to study the clinical and laboratory characteristics of patients with severe virus-associated CAP during the 2015–2016 influenza epidemic and their role as predictors of patients' mortality.

**Material and Methods:** patients with severe virus-associated CAP were examined. They were divided into 2 groups depending on the outcome of treatment: 1<sup>st</sup> – deaths from the virus-associated severe CAP and 2<sup>nd</sup> – patients with successful treatment of the severe virus-associated



CAP. Special statistical method was used – one-dimensional analysis of variance to compare individual parameters between the two groups of patients (surviving and deceased). Pearson  $\chi^2$  test (contingency table) was used for categorical variables. Factors that were significant predictors of mortality as a result of univariate analysis were tested using multifactorial analysis using logistic regression. In the final model, each parameter must have had a significant impact on mortality.

**Results and discussion:** It was found that risk factors for death in patients with severe virus-associated CAP according to univariate analysis were: presence of obesity, disorders of consciousness,  $BH \geq 35$  min,  $SaO_2 < 80\%$ ,  $PaO_2 < 50$  mm Hg, mmHg  $PaCO_2 \geq 50$  mmHg during hospitalization. Independent predictors of mortality according to the logistic regression are the presence of obesity, disorders of consciousness,  $PaO_2 < 50$  mm Hg, mmHg  $PaCO_2 \geq 50$  mmHg. Given that among clinical and laboratory parameters key parameters that significantly influence the outcome, are indicators of the severity of hypoxia and hypoxemia, a major step in determining the severity of the patients with virus-associated severe emergency is diagnostics of blood gas composition, and during treatment – early sufficient and adequate oxygen therapy with regular monitoring of its effectiveness and timely correction.

**Key words:** *Pneumonia, Mortality, Influenza Viruses.*

*Zaporozhye medical journal 2016; №3 (96): 38–45*

З початку нинішнього епідеміологічного сезону (з кінця вересня 2015 року) в Україні зареєстровано 375 вірусологічно підтверджених летальних випадків негоспітальної пневмонії (НП), котра асоційована з вірусом грипу, із них у 81,6% визначено вірус грипу типу А( $H_1N_1$ )pdm09 [1].

Будь-яке інфекційне захворювання – це результат двосторонньої взаємодії мікро- і макроорганізму. Висока мінливість вірусів грипу спричинила появу нових підтипів, котрі в постійній боротьбі за виживання добре адаптувалися до сучасних умов і виявилися здатними генерувати нескоординовану запальну відповідь макроорганізму [2].

Вхідними воротами для вірусу грипу є клітини миготливого епітелію верхніх дихальних шляхів (носа, трахеї, бронхів), що пояснюється наявністю на поверхні цих клітин великої кількості сіалових рецепторів (6' сіалілактозамін). Тропність вірусів грипу переважно до миготливого епітелію дихальних шляхів зумовлює локалізацію первинного вогнища інфекції та клінічну картину захворювання [6,7].

Вірусні білки зумовлюють весь функціональний потенціал мікроорганізму, активно втручаються в біохімічні процеси клітини й беруть участь у пригніченні імунної відповіді господаря (табл. 1).

Одним із провідних патологічних механізмів, що визначають ризик несприятливого перебігу грипу, є вірус-

опосередкований цитоліз епітеліоцитів дихальних шляхів, особливо бронхіол та альвеолоцитів. Унаслідок цього виникає масивна ексудація багатою білками рідини з мікросудин в інтерстицій, потім в альвеоли й бронхіоли, порушується продукція сурфактанта, формуються мікроателектази та внутрішньолегевені шунти. Таким є основний патогенез розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що зумовлює прогресуючу гіпоксемію з дальшим гіпоксичним пошкодженням головного мозку та інших систем [7,8].

Незважаючи на те, що фактори патогенності вірусу грипу доволі добре вивчені *in vitro*, *in vivo*, неясним до кінця залишається питання саме тих факторів ризику, об'єктивних і лабораторних показників, котрі більшою мірою пов'язані з летальним результатом вірус-асоційованої пневмонії.

#### Мета роботи

Вивчення клінічних і лабораторних особливостей у хворих на тяжку вірус-асоційовану НП у період епідемії грипу 2015–2016 рр. та їхньої ролі як предикторів летальності хворих.

#### Матеріали і методи дослідження

Основну групу становили 33 хворі (середній вік –  $49,3 \pm 1,87$  року, чоловіків – 18 (54,5%)) на тяжку вірус-

Таблиця 1

Функції білків вірусу грипу А( $H_1N_1$ )pdm09 і фактори патогенності

Білок	Функції та фактори патогенності
HA	Адсорбція, проникнення у клітину та роздягання вірусу.
NA	Інвазія в слизові оболонки дихальних шляхів і відділення віріонів від клітинних рецепторів із наступною дисемінацією. Зміни у структурі NA сприяють виробленню резистентності до інгібіторів нейрамінідази.
HA та NA	Кооперативні особливості протеолізу та індукція цитокинового шторму, пряма токсичність HA, котра пов'язана з наявністю домену токсину скорпіона, що модулює активність $K^+/Na^+$ -іонних каналів, прояви нейровірулентності пандемічного вірусу.
M2	Дія на клітинні іонні канали, що призводить до розвитку набряку тканин легень.
NS1	Сприяє посиленню супресії імунної системи та противірусного захисту внаслідок антиінтерференової активності, здатний пригнічувати інтерферонову відповідь у вірусінфікованих клітинах.
NS1, NS2	Протистояння системі інтерферону та імуносупресія, здатність вірусу індукувати індивідуальну реакцію на інфекцію в популяції молодих людей.
PB1–F2	Підсилює проапоптичну активність, фактор апоптозу макрофагів.



асоційовану НП, котрі лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії в період епідемії грипу 2015–2016 рр.; з них факт наявності вірусної етіології пневмонії у 11 (33,3%) хворих був підтверджений лабораторно (виявлення РНК A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)-каліфорнійський – методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)), у 22 (63,6%) – за даними анамнезу, епіданамнезу, клінічної картини, патологоанатомічного опису легень. Залежно від результату лікування хворі основної групи були поділені на 2 підгрупи: підгрупа А – 22 померлих від вірус-асоційованої тяжкої НП, підгрупа В – 11 хворих з успішним лікуванням вірус-асоційованої тяжкої НП.

Діагноз тяжкої НП формулювався згідно з національними рекомендаціями [4].

Здійснювали аналіз об'єктивних даних, оцінювання результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу харкотиння, даних рентгенограм органів грудної порожнини), ідентифікацію респіраторних збудників, визначення сироваткових рівнів прокальцитоніну (ПКТ) та С-реактивного протеїну (СРП), експрес-тестування на ВІЛ.

Ідентифікацію етіологічного збудника виконували шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих.

Виразність системного запалення оцінювали шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «ElecSys PCT» («B.R.A.N.M.S», ФРН) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («Roche Diagnostics GmbH», ФРН) [9]. Для цього здійснювали забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ.

Оцінювання результатів здійснювали стосовно встановлених норм [10].

Оцінювання ВІЛ-статусу виконали шляхом експрес-тес-

тування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Вірусологічне дослідження здійснили шляхом аналізу аутопсійного матеріалу (тканина трахеї, бронхів, легень) на наявність РНК вірусу грипу A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)-каліфорнійський методом ПЛР.

Після первинного обстеження на перший день стаціонарного лікування (візит 1) хворим обох груп призначали емпіричну комбіновану парентеральну антибактеріальну терапію (АБТ) згідно з національними рекомендаціями: «захищений» амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефтріаксон) у поєднанні з макролідом; як альтернативну терапію використовували комбінацію фторхінолону III або IV покоління із «захищеним» амінопеніциліном або цефалоспорином III покоління. За наявності анамнестичних даних щодо використання відзначених вище груп АБТ на амбулаторному етапі стартовим лікуванням була обрана монотерапія карбапенемами [4].

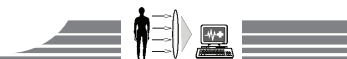
Повторне оцінювання клінічних і лабораторних даних здійснювали на 3 день (візит 2) та 5 день (візит 3) лікування.

Результати статистично опрацьовані з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017641947520157075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [3,5]. Використали спеціальний статистичний метод: одновимірний дисперсійний аналіз задля порівняння окремих параметрів між двома групами пацієнтів (тих, які вижили, та померлих). Тест  $\chi^2$  Пірсона (таблиця спряженості) використовували для категоріальних змінних. Фактори, що виявилися значущими предикторами смертності в результаті однофакторного аналізу, протестовані за допомогою мультифакторного аналізу, застосовуючи метод логістичної регресії та визначення діагностичних коефіцієнтів Вальда.

Таблиця 2

Демографічні та загальні показники хворих на тяжку пневмонію

Показник	Основна група			Вірогідність різниці р між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці р між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	33	22	11		
Середній вік, років:	49,3±1,87	49,9±2,10	48,4±4,23	0,339	
- молодше за 65 років;	30	20 (90,1%)	10 (90,1%)	–	$\chi^2=0,01$ р=0,94
- 65 років та старше	3	2 (9,9%)	1 (9,9%)	–	
Стать:					
- чоловіків;	18 (54,5%)	14 (63,6%)	4 (36,4%)	–	$\chi^2=2,20$ р=0,138
- жінок	15 (45,5%)	8 (36,4%)	7 (63,6%)	–	
День звернення за медичною допомогою:	6,3±0,59	7,2±0,72	4,5±0,50	0,043	
- раніше 5 доби;	13 (39,4%)	10 (45,5%)	3 (27,3%)	–	$\chi^2=1,02$ р=0,313
- на 5 добу та пізніше	20 (60,6%)	12 (54,5%)	8 (72,7%)	–	
День хвороби при госпіталізації:	6,9±0,62	7,5±0,77	5,6±1,10	0,118	
- раніше 5 доби;	10 (30,3%)	7 (31,8%)	3 (27,3%)	–	$\chi^2=1,02$ р=0,313
- на 5 добу та пізніше	23 (69,7%)	15 (68,2%)	8 (72,7%)	–	



### Результати та їх обговорення

Під час надходження до відділення інтенсивної терапії всі хворі мали одну або декілька клінічних ознак тяжкої НП у сукупності з рентгенологічними ознаками двобічних інфільтративних змін у легенях.

Загальні та демографічні показники хворих між підгрупами майже не відрізнялись (табл. 1). Це були переважно особи молодого та середнього віку, котрі вкрай пізно звернулись за медичною допомогою. Незважаючи на те, що за середніми показниками дати звернення за медичною допомогою між хворими наявна вірогідна різниця, при проведенні однофакторного аналізу виявилось, що цей параметр не впливає на результат лікування пневмонії, а різниця, котру отримали, пов'язана передусім із занадто високими показниками в окремих пацієнтів. Відзначимо, що у більшості померлих від вірус-асоційованої тяжкої пневмонії, тобто підгрупи А, день звернення за медичною допомогою та день госпіталізації майже завжди збігались (табл. 2), що особливо критично позначалось на результаті.

Слід приділити увагу тому, що жоден із хворих основної групи не мав щеплення проти сезонного грипу.

При аналізі коморбідності серед померлих від вірус-асоційованої тяжкої НП виявилась набагато більша кількість клінічно значущої супутньої патології порівняно з пацієнтами, які вижили (табл. 3). Різко виділялась кількість хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням різних ступенів серед пацієнтів підгрупи А, що розцінювалось як вірогідний предиктор летальності.

Аналізуючи фактори ризику, виявили, що хворі основної групи здебільшого були працівники, соціально добре адаптовані особи.

Аналізуючи клінічні показники, виявили, що такі показники, як розлади свідомості під час госпіталізації, ЧД, сатурація крові киснем ( $\text{SaO}_2$ ), рівні парціального тиску кисню та вуглекислого газу в артеріальній крові (газовий склад крові) вимірювали 15 хворим основної групи) значно відрізнялись у хворих між підгрупами як за різницями середніх, так і за даними однофакторного аналізу (табл. 4, 5).

Таблиця 3

### Коморбідність і фактори ризику у хворих на тяжку пневмонію

Показники	Основна група			Вірогідність різниці $p$ між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці $p$ між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	33	22	11		
Загальна кількість клінічно значущої супутньої патології	22 (66,7%)	19 (86,4 %)	3 (27,3%)	–	$\chi^2=11,52$ $p=0,000$
Випадки ІХС	6 (18,2%)	5 (26,3%)	1 (9,1%)	–	$\chi^2=0,92$ $p=0,338$
Випадки ожиріння	13 (39,4%)	12 (54,5%)	1 (9,1%)	–	$\chi^2=6,35$ $p=0,018$
Алкоголізм, асоціальний спосіб життя	3 (0,09%)	2 (0,09%)	1 (0,09%)	–	$\chi^2=0,0$ $p=1,0$

Таблиця 4

### Деякі клінічні показники хворих на тяжку НП під час надходження

Показники, одиниці вимірювання	Основна група			Вірогідність різниці $p$ між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці $p$ між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	33	22	11		
Порушення свідомості	11 (33,3%)	10 (45,5%)	1 (9,1%)		$\chi^2=4,36$ $p=0,037$
Температура, °С:	38,4±0,17	38,2±0,12	38,8±0,24	0,330	
- нижча за 39°С;	18 (54,5%)	14 (63,6%)	4 (36,4%)	–	$\chi^2=0,20$ $p=0,138$
- 39°С та вище	15 (45,5%)	8 (36,4%)	7 (63,6%)	–	
ЧД за 1 хв:	28,5±1,14	30,5±1,41	24,9±1,27	0,032	
- нижча за 35 за 1 хв;	27 (81,8%)	16 (72,7%)	11 (100%)	–	$\chi^2=3,67$ $p=0,049$
- 35 за 1 хв і вище	6 (18,2%)	6 (27,3%)	0	–	
АТ систолічний, мм рт. ст.:	121,3±3,50	119,7±4,83	122,0±3,96	0,375	
- нижчий за 110 мм рт.ст.;	6 (18,2%)	5 (22,7%)	1 (9,1%)	–	$\chi^2=0,92$ $p=0,338$
- 110 мм рт. ст. та вище	27 (81,8%)	17 (77,3%)	10 (90,9%)	–	
$\text{SaO}_2$ , %:	76,2±2,99	71,1±4,04	86,2±1,53	0,010	
- нижче за 80%;	12 (36,4%)	11 (50,0%)	1 (9,1%)	–	$\chi^2=5,30$ $p=0,021$
- 80% і вище	21 (63,6%)	11 (50,0%)	10 (90,9%)	–	



Деякі показники газового складу артеріальної крові хворих на тяжку НП під час надходження

Показники, одиниці вимірювання	Основна група			Вірогідність різниці p між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці p між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	16	9	7		
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.:	49,0±2,32	42,1±2,09	56,17±4,35	0,028	$\chi^2=4,39$ p=0,036
- нижче за 50 мм рт. ст.;	7 (43,8%)	6 (66,7%)	1 (14,3%)	–	
- 50 мм рт. ст. та вище	9 (56,2%)	3 (33,3%)	6 (85,7%)	–	
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.:	40,56±2,79	50,1±3,43	29,75±2,07	0,011	$\chi^2=4,15$ p=0,041
- нижче за 50 мм рт. ст.;	12 (75,0%)	5 (55,6%)	7 (100%)	–	
- 50 мм рт. ст. та вище	4 (25,0%)	4 (44,4%)	0	–	

Під час повторних візитів виявили: параметри, котрі демонструють дихальну недостатність, дуже повільно реагували на кисневу терапію. Особливо характерно це для хворих підгрупи А й було основним проявом ГРДС.

За загальними лабораторними показниками підгрупи між собою майже не відрізнялися. Для багатьох хворих із вірус-асоційованою тяжкою НП (особливо серед хворих підгрупи А) характерною була лейкопенія, що значно вплинуло на середній показник по групі (табл. 6).

Характерна велика різниця між підгрупами за середніми показниками сироваткового креатиніну, рівень котрого був значно перевищеним у померлих, втім, за даними однофакторного аналізу, цей параметр не може виступати як предиктор летальності.

Особливий інтерес для визначення етіології тяжкої пневмонії мають сироваткові рівні маркерів бактеріального ураження легеневої тканини ПКТ і СРП, котрі визначені

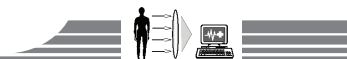
у 15 хворих (у 10 хворих підгрупи А та у 5 – підгрупи В) (табл. 7). Середній рівень ПКТ перевищував загальноприйнятну норму, котра становить <0,1 нг/мл, у хворих обох підгруп незалежно від результату лікування. Аналогічна ситуація склалася з СРП, який значно перевищив загальноприйнятну норму 10 мг/л майже в усіх хворих, втім не був предиктором летальності.

Отже, за даними однофакторного аналізу, як предиктори летальності хворих на тяжку вірусно-бактеріальну пневмонію можуть служити такі показники та фактори ризику: наявність ожиріння, розлади свідомості, ЧД<sub>≥</sub>35 за хвилину, SaO<sub>2</sub><80%, PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>≥50 мм рт. ст. Дані показують, що основна тяжкість хворих зумовлена не поширеним бактеріальним процесом, а ГРДС, тобто основне лікування має бути спрямованим на кисневу підтримку, адекватну тяжкості хворого та особливостям ураження легень при тяжкій інфекції.

Таблица 6

Деякі лабораторні показники хворих на тяжку НП під час надходження

Показники, одиниці вимірювання	Основна група			Вірогідність різниці p між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці p між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	33	22	11		
Загальна кількість лейкоцитів, Г/л:	4,8±0,54	4,1±0,38	6,01±1,52	0,302	$\chi^2=3,56$ p=0,066
- нижча за 9 Г/л;	29 (87,9%)	21 (95,5%)	8 (72,7%)	–	
- 9 Г/л та вище	4 (12,1%)	1 (4,5%)	3 (27,3%)	–	
Сироватковий рівень креатиніну:	166,3±25,14	203,06±37,23	103,6±8,73	0,010	$\chi^2=0,07$ p=0,794
- нижчий за 100 мкмоль/л;	11 (33,3%)	7 (31,8%)	4 (36,6%)	–	
- 100 мкмоль/л і вище	22 (66,7%)	15 (68,2%)	7 (63,6%)	–	
Сироватковий рівень загального білка, г/л:	62,7±1,15	61,6±1,23	65,9±2,07	0,236	$\chi^2=2,36$ p=0,124
- 64 г/л та вище;	12 (36,5%)	6 (27,3%)	6 (54,5%)	–	
- нижче за 64 г/л	21 (63,5)	16 (72,7%)	5 (45,5%)	–	



Деякі показники системного запалення у хворих на тяжку НП під час надходження

Показники, одиниці вимірювання	Основна група			Вірогідність різниці p між підгрупами за критерієм Манна-Уїтні	Значення $\chi^2$ та вірогідність різниці p між підгрупами за даними однофакторного аналізу
	загалом по групі	підгрупа А	підгрупа В		
Кількість спостережень	15	10	5		
Сироватковий рівень ПКТ, нг/мл:	1,04±0,13	1,2±0,19	1,0±0,23	0,654	
- нижчий за 1 нг/л;	7 (46,7%)	5 (50,0%)	2 (40,0%)	–	$\chi^2=0,13$ p=0,714
- 1 нг/л і вище	8 (53,3%)	5 (50,0%)	3 (60,0%)	–	
Сироватковий рівень СРП, мг/л:	115,4±13,09	164,3±7,20	82,8±28,35	0,248	
- нижчий за 1 нг/л;	8 (53,3%)	6 (60,0%)	3 (60,0%)	–	$\chi^2=0,0$ p=1,000
- 1 нг/л і вище	7 (46,7%)	4 (40,0%)	2 (40,0%)	–	

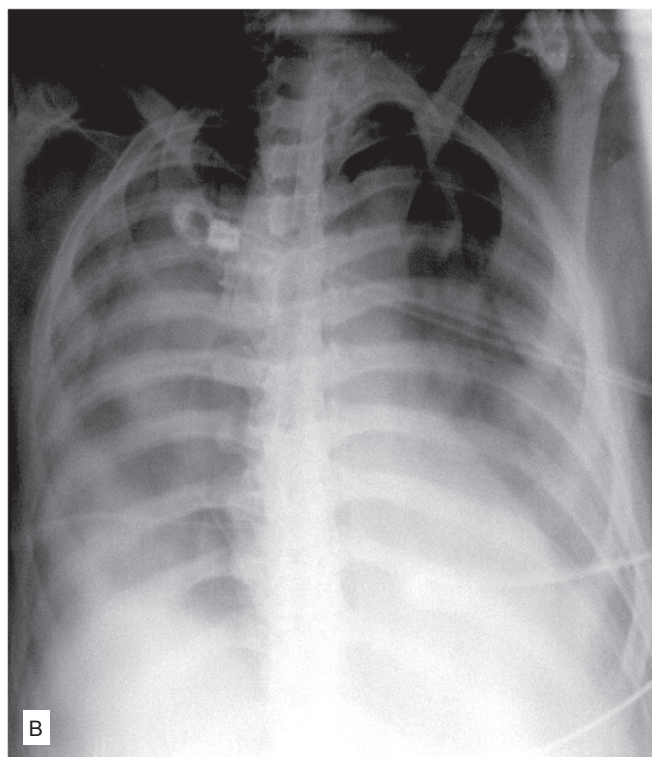
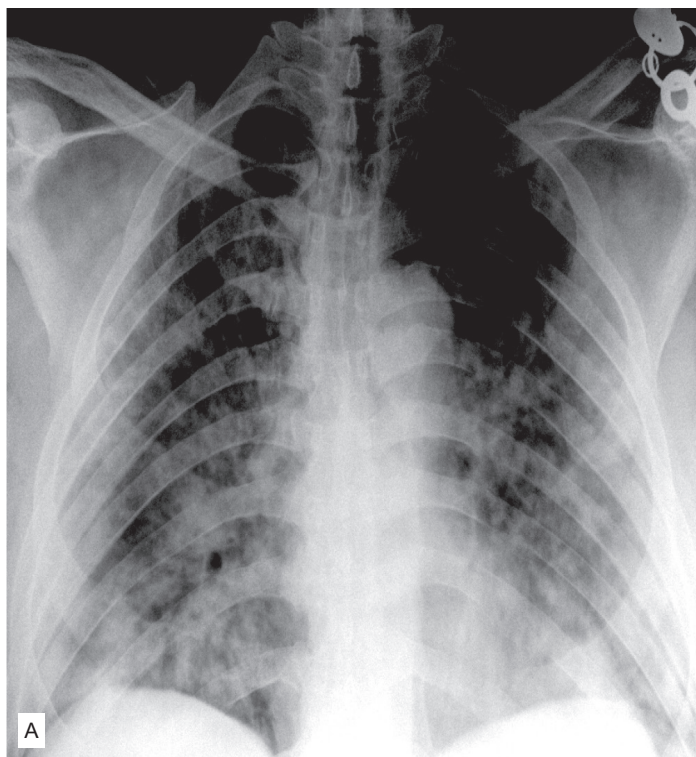


Рис. 1. Рентгенограма органів грудної клітини у фронтальній проекції хворих на тяжку вірус-асоційовану НП: А – чоловік, 26 років; В – чоловік, 45 років.

Підтверджують наші підрахунки рентгенологічні дані померлих: процес мав двобічний характер, втім для хворих характерною була наявність дифузних дрібновогнищевих, частково зливних змін, що характерні для ГРДС (рис. 1).

Для того, щоб зробити висновок, які з цих показників найбільше впливали саме на результат лікування, здійснили мультифакторний аналіз, використавши дані однофакторного аналізу на базі модуля «логістична регресія» програми Statistica. Для цього як залежний фактор обрали результат захворювання (летальний/позитивний), а як предиктори

летальності – показники, котрі продемонстрували вірогідну різницю між померлими та хворими, які вижили, за даними однофакторного аналізу: наявність ожиріння, розлади свідомості, ЧД $\geq$ 35 за хвилину, SaO<sub>2</sub><80%, PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> $\geq$ 50 мм рт. ст. (табл. 8).

За даними логістичної регресії, незалежними предикторами летальності у хворих на тяжку вірусно-бактеріальну пневмонію були такі фактори при госпіталізації: наявність ожиріння, розлади свідомості, а також лабораторно-інструментальні параметри: SaO<sub>2</sub><80%, PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст.,

**Результати логістичної регресії хворих на тяжку вірусно-бактеріальну пневмонію**

Показники, одиниці вимірювання	Загальна інформативність	Діагностичний коефіцієнт Вальда	Відносний ризик	Відношення шансів	p	χ <sup>2</sup>
Наявність ожиріння	2,50	8	6,00	12,00	0,012	6,3
Розлади свідомості	1,64	7	5,00	8,33	0,037	4,4
ЧД≥35 за хвилину	0,14	-1	0,73	0,00	0,056	3,7
SaO <sub>2</sub> <80%	1,43	6	5,50	10,00	0,021	5,3
PaO <sub>2</sub> <50 мм рт. ст.	2,88	7	4,67	12,00	0,036	4,4
PaCO <sub>2</sub> ≥50 мм рт. ст.	0,11	-3	0,56	0,00	0,042	4,1

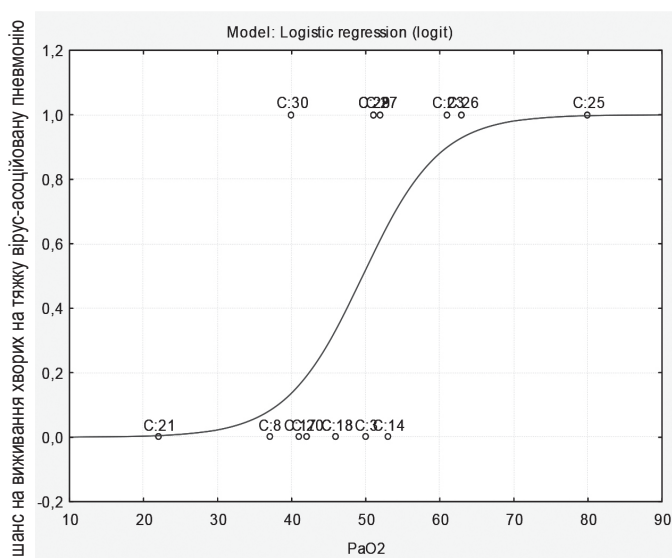


Рис. 2. Графік шансів на виживання хворих на тяжку вірус-асоційовану пневмонію залежно від рівня PaO<sub>2</sub> при госпіталізації за методом логістичної регресії.

PaCO<sub>2</sub>≥50 мм рт. ст. Враховуючи, що серед них найвищий діагностичний коефіцієнт мають наявність ожиріння та PaO<sub>2</sub> (рис. 2), вони і є найбільш значущими показниками, котрі пов'язані з летальністю хворих на вірус-асоційовану тяжку НП.

**Висновки**

1. Незалежними предикторами летальності хворих на тяжку вірус-асоційовану НП, за даними логістичної регресії, є наявність ожиріння, розлади свідомості, SaO<sub>2</sub><80%, PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub>≥50 мм рт. ст. при госпіталізації, серед них найбільш значущими є наявність ожиріння та PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст.

2. Враховуючи, що серед клініко-лабораторних показників ключовими параметрами, котрі значно впливають на результат лікування, є показники виразності гіпоксії та гіпоксемії, основним етапом визначення тяжкості хворих на вірус-асоційовану тяжку НП є діагностика газового складу крові, а під час лікування – рання, достатня та адекватна киснева терапія з постійним моніторингом її ефективності та своєчасною корекцією.

**Конфлікт інтересів: відсутній**

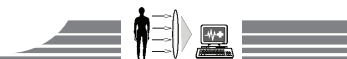
**Список літератури**

1. Інформаційний бюлетень Центру грипу та ГРВІ Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/dses-ua/novyny/item/1938-zakhvoriuvanist-na-hryp-ta-hrvi-zrosla-namynulomu-tyzhni>.
2. Киселев О.И. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова., В.И. Покровский. – М. : Медицинское информационное агентство, 2012. – С. 491.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» : наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128. – К., 2007. – 146 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1) / C.F. Arias, M. Escalera-Zamudio, M. Soto-del Rio et al. // Archives of Medical Research. – 2009. – Vol. 40. – P. 643–654.
7. Antigenic and henetic characteristics of swine-origin 2009

- A(H1N1) influenza viruses circulating in humans / R.J. Garten, C.T. Davis, C.A. Russell et al. // Science. – 2009. – Vol. 325(5937). – P. 197–201.
8. Genome-wide RNAi screen identifies human host actors crucial for influenza virus replication / A. Karlas, N. Machuy, Y. Shin et al. // Nature. – 2010. – Vol. 463. – P. 818–822.
9. Mira J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy / J-P. Mira, A. Max, P-R. Burgel // Critical Care – 2008. – Vol. 12. – P. 1–7.
10. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, D. Stolz, R. Bingisser, et al. // American Review of Respiratory Disease. – 2006. – Vol. 174. – P. 84–93.

**References**

1. Informatsiynyi biuleten Tsentru hrypu ta HRVI Derzhavnoho zakladu «Ukrainskyi tsentr z kontroliu ta monitorynhu zakhvoriuvan MOZ Ukrainy» [Newsletter of the Center for influenza and ARI State institution «Ukrainian Centre for Disease Control and monitoring of the Ministry of Health of Ukraine»] Retrieved from <http://www.dsesu.gov.ua/ua/dses-ua/novyny/item/1938-zakhvoriuvanist-na-hryp-ta-hrvi-zrosla-namynulomu-tyzhni>. [in Ukrainian].



2. Kiselev, O. I., Tsybalova, L. M., Pokrovskij, V. I. (2012) *Gripp. Epidemiologiya, diagnostika, lechenie [Influenza. Epidemiology, diagnostics, treatment, prophylaxis]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].
3. Lapach, S. N., Gubenko, A. V., & Babich, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Exel [Statistical methods in biomedical research using Exel]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
4. Nakaz MOZ Ukrainy Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu «Pulmonolohiia» vid 19.03.2007 r. №128 [Order of Ukraine On approval of clinical protocols of care in the specialty "Pulmonology": №128 from 19.03.2007]. Kyiv. [in Ukrainian].
5. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application packages of STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera [in Russian].
6. Arias, C. F., Escalera-Zamudio, M., Soto-del Rio, M., Cobián-Güemes, A. G., Isa, P., & López, S. (2009). Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1). *Archives of Medical Research*, 40, 643–654. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.10.007.
7. Garten, R. J., Davis, C. T., Russell, C. A., Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., et al. (2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. – 325 (5937), 197–201. doi: 10.1126/science.1176225.
8. Karlas, A., Machuy, N., Shin, Y., Pleissner, K. P., Artarini, A., Heuer, D., et al. (2010). Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature*, 463, 818–822. doi: 10.1038/nature08760.
9. Mira, J-P., Max, A., & Burgel, P-R. (2008) The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Critical Care*, 12, 1–7. doi: 10.1186/cc7028.
10. Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P.R., et al. (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *American Review of Respiratory Disease*, 174, 84–93.

**Відомості про авторів:**

Перцева Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 1, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», чл.-кор. НАМН України.

Кіреєва Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 1, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Белослудцева К. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини 1, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: ukrxenia@mail.ru.

Болтянський С. В., зав. відділення анестезіології та реанімації, КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР.

Назаренко О. П., зав. відділення анестезіології та реанімації, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №16».

**Сведения об авторах:**

Перцева Т. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины 1, ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», чл.-кор. НАМН Украины.

Киреева Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 1, ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Белослудцева К. О., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины 1, ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», E-mail: ukrxenia@mail.ru.

Болтянский С. В., зав. отделением анестезиологии и реанимации, КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» ДООС.

Назаренко А. П., зав. отделением анестезиологии и реанимации, КУ «Днепропетровская клиническая больница №16».

**Information about authors:**

Pertseva T. O., MD, PhD, DSCi, Professor Head of the Department of Internal Medicine 1, Dnipropetrovsk State Medical Academy, corresponding member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Kireyeva T. V., PhD, Assistant of professor of Department of Internal Medicine 1 State establishment «Dnipropetrovsk medical academy of the Health ministry of Ukraine».

Bielosludtseva K. O., PhD, Assistant of department of internal Medicine 1, State establishment «Dnipropetrovsk medical academy of the Health ministry of Ukraine», E-mail: ukrxenia@mail.ru.

Boltyanskiy S. V., Public establishment «Dnipropetrovsk clinical association of ambulance» of Dnipropetrovsk regional council, Department of anesthesiology and intensive care.

Nazarenko O. P., Public Institution «Dnipropetrovsk Hospital №16». Department of anesthesiology and intensive care.

Поступила в редакцию 16.05.2016 г.