На правах рукописи

КЕЦКО ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России).

Научный консультант:
заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Жестков Александр Викторович**

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич:
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий, главный пульмонолог Минздрава Республики Татарстан.

Зайцев Андрей Алексеевич:
доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, кафедра пульмонологии (с курсом аллергологии) МИНО МГУПП, заведующий.

Мордык Анна Владимировна:
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Защита состоится «11» октября 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На долю гриппа и острых респираторных заболеваний приходится около 95% всей регистрируемой инфекционной заболеваемости в мире [Покровский В.И. и др., 2007]. Ежегодно во всем мире наблюдается около 1 миллиарда случаев заболеваний гриппа, среди которых 3-5 миллионов составляют тяжёлые случаи, из которых 290–650 тысяч приводят к респираторной смерти, связанной с гриппом [Iuliano A.D., Roguski K.M., et al., 2018]. В Российской Федерации ежегодное количество зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ составляет от 27,3 до 41,2 миллиона. Сезонные вспышки гриппа возникают ежегодно в результате изменений антигенных характеристик вирусов гриппа (антигенный дрейф) [Lai C.J., Markoff L.J., Sveda M.M., et al., 1980]. Заболеваемость и смертность, связанные с сезонными вспышками гриппа, имеют тенденцию к росту [Thompson W.W., Shay D.K., et al., 2003; Киселева О.И., 2014; Авдеев С.Н., 2019].

Важной эпидемиологической особенностью гриппа является развитие пандемий с периодичностью от 10 до 40 лет [Шубин И.В., 2010]. Рост заболеваемости в период пандемии в сравнении с сезонным гриппом возрастает в 1,6-1,8 раза с увеличением частоты тяжелых форм [Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А. и др., 2010; Климова Е.А. и др., 2010; Казанцев В.А., 2016]. Последняя из них (2009-2010 годы) была связана с вариантом вируса гриппа A(H1N1). В этот период пандемии было выделено более 551 тысячи вирусов гриппа, из которых 78% относились к гриппу A(H1N1).

Для Российской Федерации были значимы по количеству заболевших и летальности постпандемические вспышки гриппа A(H1N1) в 2011-2012 годах и в 2015-2016 годах. Они характеризовались меньшей продолжительностью и высокой летальностью (30,1% против 21,8%) [Карпова Л.С., Пелих М. Ю. и др., 2012; Иванов В.В., 2015; Ribeiro A.F., 2015]. Наибольшее число летальных исходов пришлось на трудоспособное население 78,8% (от 18 до 53 лет) с подтверждёнными факторами риска. Тяжесть заболевания и смертность

пациентов были связаны с отсутствием иммунной «прослойки» у молодых пациентов на начале периода пандемии, декомпенсацией коморбидных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов пожилого возраста в постпандемическом периоде [Грицан А.И., 2009; Лукьянов С.А., 2011].

После 12-летнего постэпидемического периода, вирусы гриппа продолжают циркулировать, совершенствуя свою агрессивную антигенную структуру, вызывая ежегодно у 1,5-2 тысяч человек тяжёлое клиническое течение, сопровождающееся вирусным пневмонитом, вирусно-бактериальной пневмонией, первично-лёгочным острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью, летальным исходом.

Степень разработанности темы

Негативные результаты лечения связаны с недостаточным охватом профилактической вакцинацией, ростом иммунодефицитных состояний и сопутствующих заболеваний у пациентов, длительным догоспитальным периодом, неадекватностью медицинской сортировки, запоздалым использованием адекватных методов диагностики, игнорированием синдромального подхода в лечении. Используя в лечении существующие и обновляемые методические рекомендации, не всегда ясны причины малой эффективности проводимой терапии. Таким образом, совершенствование направлений лечения пневмонии у больных гриппом с учётом особенностей клинической картины, факторов риска, лабораторных данных, оценки эффективности проводимой терапии является актуальной клинической проблемой.

На фоне пандемии COVID-19 исследования по данной патологии, исходя из количества источников литературы, сократились. В связи с чем расширение информационной базы по результатам клинических, лабораторных и инструментальных исследований с целью коррекции лечебно-диагностической тактики сохраняет актуальность.

Цель исследования

На основании анализа клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных данных улучшить результаты терапии пневмонии у больных гриппом.

Задачи исследования

1. Выявить у больных гриппом с пневмонией за период с 2009 по 2019 год факторы риска с достоверным влиянием на прогноз заболевания.
2. Описать особенности клинической картины у пациентов, поступающих в стационар.
3. Определить прогностически значимые интегральные шкалы оценки тяжести пациентов на этапе медицинской сортировки и в раннем госпитальном периоде.
4. Провести анализ данных мониторинга, результатов лабораторных и инструментальных данных, выявить показатели с достоверным влиянием на прогноз заболевания.
5. На основании статистического анализа определить эффективность используемых методов лечения и направления их коррекции в связи со степенью тяжести пациентов.

Научная новизна

В результате проведённого исследования впервые:

- в Российской Федерации проведён сравнительный анализ факторов риска, клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных данных пациентов с пневмонией у больных гриппом с учётом деления пациентов по степени тяжести.
- определены особенности клинической картины заболевания в связи с длительным догоспитальным периодом с выделением основных клинических признаков, связанных с прогнозом заболевания;
- определены интегральные шкалы тяжести на этапе госпитальной сортировки, госпитальном периоде, имеющие высокую прогностическую значимость, выделен ранний госпитальный период при динамическом наблюдении пациентов;

- в исследовании данной категории больных были одномоментно использованы методы импендансной кардиографии, тромбоэластографии, непрямой калориметрии;
- в Российской Федерации у этой категории больных исследованы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования с определением «критических значений», достоверно связанных с прогнозом течения заболевания путём составления уравнений регрессии;
- произведён анализ использованных методов лечения, рассчитаны шансы позитивного исхода заболевания пациентов для используемых методов лечения с определением направлений их коррекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании выявлено, что число пациентов с грипп-ассоциированной пневмонией за постпандемический период сохраняется на стабильно высоком уровне. Пациенты с лёгким и среднетяжелым течением пневмонии на фоне гриппа составили 88,6%. В условиях стационара количество пациентов, требующих интенсивной терапии, составляет 11,4%. Наибольшее число случаев госпитализации связано с гриппом A(H1N1) (80,7%). Достоверными факторами риска у пациентов нашего региона являются: возраст (с 45,9 лет и старше), длительный догоспитальный период (7,10±3,95 суток), ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2), беременность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

Основными клинико-инструментальными критериями, связанными с исходом заболевания на уровне медицинской сортировки, являются: угнетение уровня сознания (шкала Глазго), сниженный уровень сатурации периферической крови, наличие гемодинамической нестабильности, результаты компьютерной томографии лёгких. Наибольшую прогностическую значимость в оценке состояния пациента на этапе медицинской сортировки имела шкала NEWS (National Early Warning Score). Оптимизации ранней госпитальной сортировки способствуют результаты скрининг-исследований (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией на вирусы гриппа, общий и биохимические анализы крови, кислотно-основное состояние), позволяющие провести оценку тяжести

больных по интегральным шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) или APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).

Определены инструментальные и лабораторные показатели (импендансной кардиографии, общего и биохимических исследований крови, лабораторного исследования гемостаза, тромбоэластографии, непрямой калориметрии), их значения, имеющие достоверную связь с прогнозом заболевания.

Произведена оценка и конкретизация направлений лечения (целенаправленная антибактериальная терапия, выбор респираторной терапии, стратегия инфузионной терапии по уровню водного баланса, антикоагулянтная терапия, заместительная почечная терапия при развитии острого почечного повреждения, нутриционная терапия) в отношении шансов прогноза исхода заболевания.

Методология и методы исследования

После изучения российских и зарубежных источников литературы по теме исследования остались неясными наиболее важные факторы риска пациентов нашего региона, критерии интегральной оценки тяжести пациентов на разных этапах медицинской помощи, лабораторные данные, связанные с тяжестью заболевания, конкретизация ряда направлений лечения.

Настоящее исследование предусматривает изучение анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных данных, оценку и коррекцию направлений лечения для улучшения результатов лечения пневмонией у больных с гриппом на уровне монопрофильного стационара. После определения цели, сформулированы задачи исследования, выведена научная гипотеза.

Для реализации поставленной цели был определён период исследования, критерии включения пациентов в исследование и их исключения, выбраны современные методы исследования и анализа полученных данных.

Нами проведено ретроспективное длительное аналитическое исследование 595 пациентов, поступивших в стационар с октября 2009 по февраль 2019 года с диагнозом «Грипп. Вирусная пневмония».

Необходимые данные получали путём опроса пациента и родственников, изучения истории болезни, копирования лабораторных данных из лабораторной базы, бумажных и электронных карт наблюдения пациентов. Исследование проводили с этапа поступления пациентов в приёмное отделение стационара и на протяжении всего госпитального периода. Для понимания зависимости исследуемых признаков от тяжести состояния, пациенты на этапе оказания стационарной помощи были разделены на 3 подгруппы. Основными критериями принадлежности пациента к подгруппе был индекс соотношения PaO_2/FiO_2 и наличие признаков сепсиса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторами с достоверным негативным прогностическим риском в исследуемой группе пациентов являются: возраст, ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2), беременность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, длительный догоспитальный период.

2. Основными клинико-инструментальными диагностическими критериями заболевания на уровне медицинской сортировки являются: наличие угнетения сознания, сниженная сатурация периферической крови, нестабильная гемодинамика, результаты лучевых методов исследования лёгких. Высокую прогностическую значимость в оценке состояния пациента на этапе медицинской сортировки имеет шкала NEWS.

3. В связи с возможностью молниеносного течения заболевания необходимо выделение периода интенсивного наблюдения пациента в условиях стационара с использованием клинико-лабораторных данных - раннего госпитального периода.

4. Для оценки динамики состояния пациента в процессе лечения следует ориентироваться на данные гемодинамического мониторинга, результаты ряда показателей лабораторных данных: общего анализа крови, биохимических исследований, показателей гемостаза, непрямой калориметрии.

5. В направлениях лечения следует акцентировать внимание на своевременной противовирусной и антибактериальной терапии, выборе метода искусственной вентиляции лёгких, объёме и качестве инфузионной терапии, использовании, при

необходимости, вазопрессорной и (или) кардиотропной поддержки, антикоагулянтной, заместительной почечной и нутриционной терапии.

Степень достоверности результатов работы

Обоснованность положений и выводов подтверждены достаточным объемом клинико-лабораторно-инструментального материала, применением современных прикладных методов исследования, использованием адекватного дизайна статистического анализа и подтверждена актом проверки первичного материала.

Апробация результатов работы

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждались на: VII-й Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови (Москва, 2010), I-й Поволжской конференции «Современные вопросы экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии» (Самара, 2011), Межрегиональных научно-практических конференциях «Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара» (Тольятти, 2014, 2015, 2016, 2018), XI-XII-XIII-х Всероссийских конференциях с международным участием «Проблема инфекции при критических состояниях» (Москва, 2015, 2016, 2017), IX-й Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (Белгород, 2015), XIV-м, XVIII-м съездах ФАР (Казань, 2014; Москва, 2019), конференции «Альянс Клинических химиотерапевтов и микробиологов» (Самара, 2019), XXI-й Международной конференции «Проблемы управления и моделирования в сложных системах» (Самара, 2019), 2-й Межрегиональной научно-практическая конференция «Гемостазиологический континуум» (Самара, 2019), IX Межрегиональной научно-практическая конференции «Коморбидность в кардионефрологии. От хронической болезни почек к терминальной почечной недостаточности» (Нижний Новгород, 2020), 2-й Поволжской научно-практической школе по клинической иммунологии и инфектологии (Самара, 2021). Апробация диссертации проведена на совместном заседании коллективов кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии,

инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, семейной медицины ИПО, профессиональных болезней и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 19 февраля 2021 года.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифру научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в практической деятельности ГБУЗ СО «Самарская СМП», ГБУЗ СО «Сызранская СМП», ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», ГАУЗ «Оренбургская ОКБ №2», ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов), Клиники инфекционного отделения №1, ОРИТ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в учебно-методической работе с ординаторами и врачами-слушателями кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, терапии, инфекционных болезней, анестезиологии, реаниматологии и СМП ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Публикации

По имеющимся материалам диссертационного исследования было опубликовано 24 печатные работы, из которых - 13 входят в издания из перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 9 публикаций – в журналах с индексацией в базе Scopus.

По теме исследования было зарегистрировано 2 патента РФ на изобретения и 1 компьютерная программа. В имеющихся публикациях отражён основной объем информации по диссертационному исследованию.

Связь темы диссертации с планом научных работ

Диссертационное исследование проведено в соответствии с действующим планом научных исследований ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственного учета НИОКТР АААА-А20-120071490075-0).

Личный вклад автора

Личный вклад автора работы произведён на всех этапах исследовательской работы от этапа планирования, определения задач, обзора и анализа литературы, набора групп пациентов, участия в клиническом, инструментальном обследовании, а также на этапах анализа полученных результатов, обработки, обсуждения полученных результатов, научных публикаций и внедрении в практику.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 231 странице (из них текста - 153 страницы) и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 394 работы, из них 59 отечественных и 335 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 107 таблицами и 2 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами проведено ретроспективное длительное аналитическое исследование с октября 2009 по февраль 2019 года 595 пациентов, поступивших в отделения стационара Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с диагнозом: «Грипп. Вирусная пневмония». Из них 527 пациентов проходили лечение в коечных отделениях, 68 (11,4%) пациентов получали лечение в условиях ОРИТ. Критериями включения больных в группу исследования был диагноз: «Грипп. Внебольничная пневмония», основанный на данных анамнеза пациента, клинической картины, подтверждения гриппа методом ОТ-ПЦР. Критериями исключения пациентов из группы исследования были данные, подтверждающие злокачественные новообразования бронхов и легкого, лёгочного и внелёгочного туберкулеза, хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, отсутствие лабораторного подтверждения гриппа. Исследования проводили с этапа поступления пациентов в приёмное отделение стационара и на протяжении всего госпитального периода.

С этапа оказания стационарной помощи пациенты были разделены на 3 подгруппы по уровню PaO_2/FiO_2 (P/F; ИО) и наличию критериев сепсиса. В 1-ю подгруппу вошли пациенты с PaO_2/FiO_2 в пределах от 300 до 200. Снижение PaO_2/FiO_2 менее 200 с отсутствием или наличием признаков сепсиса являлось основанием к отнесению пациентов соответственно ко 2-й или 3-й подгруппе. Установление диагноза сепсис у пациентов основано на выявлении критериев органной дисфункции в исследуемой 3-й подгруппе пациентов (Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, Singer M.et al., 2016) (таблица 1).

Таблица 1 - Критерии деления исследуемой группы пациентов на подгруппы

Подгруппы пациентов	PaO2/FiO2 (ИО)	Сепсис
1	Более 200	-
2	199 и ниже	-
3		+

На этапе госпитализации были исследованы анамнестические данные (пол, возраст, длительность заболевания, наличие факторов риска), клинико-инструментальные данные (уровень сознания, наличие одышки, показатели термометрии, тонометрии, пульсоксиметрии, рентгенографии или КТ-легких).

Результаты лабораторного скрининга при поступлении пациента включали: результаты общего и биохимического анализов крови, кислотно-основного состояния, ОТ-ПЦР. На госпитальном этапе к анамнестическим данным добавлен период пребывания пациента в стационаре до перевода в ОРИТ, а к лабораторно-инструментальным - данные импендансной кардиографии (ИСВЖ, УИ, ИССС, DO_2; Niccomo, Medis), С-реактивного белка (Integra 400+, Roche Diagnostics), уровня прокальцитонина (Cobas 6000 Roche Diagnostics), лабораторного (АЧТВ, ПТИ, фибриноген; AT III; STA Compact, Roche Diagnostics) и инструментального гемостаза (R, K, MA, CI;ТЭГ; TEG-5000, Haemonetics Corporation), мочевины суточной мочи и REE (CCM Express, Medical Graphics Corp.), характера микрофлоры (Microflex LT; Bruker Daltonik GmbH) и чувствительности

микрофлоры к антибиотикам (диско-диффузионный метод; Bio-Rad Laboratories, Inc.).

Исследуемыми направлениями лечения были: антибактериальная терапия, использование глюкокортикостероидов, сравнительная эффективность методов дыхательной поддержки, направления коррекции гемодинамики, использование инфузионной, антикоагулянтной, заместительной почечной терапии, выбор питательных смесей для проведения нутриционной терапии. Статистическая обработка результатов исследования произведена с количественными и качественными переменными. Для группы в целом были использованы показатели описательной статистики для нормального распределения переменных (nd, K-S, M, SD, p). У пациентов в подгруппах производили расчёт показателей непараметрической статистики (Me, 25-75P). Определение различий исследуемых признаков в подгруппах проведён по критерию Манна-Уитни (M-U) для независимых выборок. Достоверность взаимосвязи с зависимой переменной была оценена путём бинарной логистической регрессии и вычислением интервала AUC (Area Under Curve - площадь под кривой). Наглядность полученных результатов обеспечена использованием диаграмм сравнения ROC-кривых. При наличии достоверных корреляционных связей ($p<0,05$) между переменными путём регрессионного анализа (метод наименьших квадратов) были рассчитаны уравнения регрессии полученной математической модели. Зависимыми переменными в расчётах были: PaO_2/FiO_2 (P/F, ИО) и исход заболевания (Исход). Влияние лечебных направлений было оценено расчётом показателя отношение шансов (odds ratio; OR; ОШ) в направлении положительного исхода (1-выживание). В статистической обработке полученных результатов использовали персональный компьютер с процессором Intel Atom Z3735F в среде Windows 8 с использованием программы Microsoft Office Excel 2015, статистический пакет Statistica 13.0 фирмы STATSOFT (лицензия 2883).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После пандемии гриппа 2009-2010 гг., с сезона 2015-2016 гг. в нашем регионе отмечена стойкая тенденция к росту количества госпитализированных

пациентов с пневмонией при гриппе, а с 2017 года увеличилось количество тяжелых форм заболевания до уровня пандемического периода (11,5-11,3%).

Наибольшее число случаев госпитализации было связано с гриппом А, с абсолютным преимуществом А(H1N1) - 80,7%, А(H3N2) - 13,4%, что было характерно для региона. Нами подтверждено, что грипп встречается преимущественно у госпитализированных женщин (73,27%, в условиях ОРИТ – 79,41%) с отсутствием достоверных гендерных различий в исходе заболевания.

Пандемический период характеризовался максимальным количеством госпитализаций больных (43,36% за 10-ти - летний период), молодым возрастом пациентов (28,36±3,24 лет, p<0,0001). В постпандемический период пациенты были более старшего возраста, но значительно моложе по сравнению с другими исследованиями по данным литературы (40,21±3,036 года, p<0,0001) (таблица 2).

Таблица 2 - Средний возраст пациентов по сезонам в исследуемый период

Данные / Период, гг.	Всего пациентов	Me	25—75 P*	M-U
2009/2010	258	28	21-32	
2010/2011	38	38	30-41	<0,0001
2011/2012	3	43	36-44	0,030
2012/2013	58	36	33-42	<0,0001
2013/2014	21	36	32-43	<0,0001
2014/2015	21	38	36-46	<0,0001
2015/2016	52	37	34-47	<0,0001
2016/2017	48	42	38-46	<0,0001
2017/2018	52	43	38-48	<0,0001
2018/2019	44	43	37-49	<0,0001

Me-медиана; M-U критерий Манна-Уитни для независимых выборок, сравнение с пандемическим периодом (2009 - 2010гг.); *межквартильный интервал.

Возраст пациентов с 45,9 года имел достоверную корреляцию с индексом оксигенации и явился достоверным прогностическим фактором риска группы в целом (AUC 0,75, p<0,000,1), у пациентов 2-й (AUC 0,97, p<0,0001) и 3-й подгрупп (AUC 0,93, p<0,0001). Из широкого спектра описанных в литературе факторов риска, нами определены наиболее значимые в отношении прогноза:

сахарный диабет, беременность, ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2), хроническая болезнь почек (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительные результаты логистического анализа факторов риска в исследуемых подгруппах пациентов

Факторы риска	Подгруппы	Общая Группа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
	AUC			
Сахарный диабет		0,66	1,0	0,68
Беременность		0,64	0,92	0,86
Ожирение		0,62	0,90	0,82
Хроническая болезнь почек		0,53	–	0,68

По мере увеличения тяжести пациентов в подгруппах, встречаемость факторов риска возрастала: сахарный диабет в 1-й подгруппе – 11,5%, 2-й подгруппе – 21,4%, в 3-й подгруппе – 30,7%; беременность в 1-й подгруппе – 33,4%, во 2-й подгруппе – 38%, в 3-й подгруппе – 38,5%; ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2) в 1-й подгруппе – 32,6%, во 2-й подгруппе – 43%, в 3-й подгруппе – 53,8%. Во всех подгруппах пациентов отмечена достоверная прогностическая значимость этих факторов. Предсуществующая хроническая болезнь почек определена фактором риска у пациентов 3-й подгруппы с встречаемостью 30,7% (таблица 4).

Таблица 4 - Встречаемость факторов риска в подгруппах пациентов

Анамнестические признаки пациентов	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Ожирение*, 1/0, (%)	172(32,6)	18(43)	14(53,8)
M-U, p		0,039	0,027
Беременность, 1/0, (%)	176 (33,4)	16 (38)	10 (38,5)
M-U, p		0,043	<0,0001
Сахарный диабет, 1/0, (%)	61(11,5)	9(21,4)	8(30,7)
M-U, p		0,050	<0,0001
Хроническая болезнь почек, 1/0, (%)	26(4,9)	2(4,7)	8(30,7)
M-U, p		-	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность, 1/0, (%)	23(4,4)	7(16,6)	0(0)
M-U, p		0,12	-

Продолжение Таблицы 4

Анамнестические признаки пациентов	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Лимфопролиферативные заболевания, 1/0, (%)	3(0,6)	1(2,3)	2(7,6)
M-U, p	-	-	-

*ИМТ (A Ketele) более 30кг/м^2; 1/0 (%)– факт наличия и процент признака в подгруппе; M-U критерий Манна-Уитни для независимых выборок, сравнение с показателями пациентов 1-й подгруппы.

Длительность заболевания до госпитализации является подтверждённым фактором тяжёлого течения пневмонии при гриппе. Нами аналитически определено, что догоспитальный период более 5,4 суток имел обратную достоверную корреляцию с PaO_2/FiO_2 ($p<0,0001$) и прогностическую значимость неблагоприятного исхода заболевания (группа в целом: AUC 0,58, p=0,046). В исследуемой группе пациентов догоспитальный период (7,10±3,95 суток) был оценён, как длительный. При госпитализации в клинической картине пациентов на первый план выходят неспецифический воспалительный и гипоксемический синдромы (слабость 67%, головная боль 58%, инструментальное подтверждение пневмонии 78%) с признаками церебральной, гемодинамической и дыхательной недостаточности в отличие от классической клинической картины начала заболевания. Статистически значимыми клинико-инструментальными диагностическими критериями на уровне медицинской сортировки были: угнетение уровня сознания (шкала Глазго; AUC 0,96, $p<0,0001$), сниженный уровень сатурации периферической крови (AUC 0,89, $p<0,0001$), признаки гемодинамической нестабильности (AUC 0,64, p=0,0014), гипертермия (AUC 0,64, p=0,001), результаты лучевых методов исследования легких. Проявления основных клинических признаков в подгруппах растут параллельно тяжести заболевания: признаки церебральной недостаточности в 1-й подгруппе выявлены в 8,0% случаев, во 2-й подгруппе - в 23,8%, в 3-й подгруппе – в 50,0%; сатурация периферической крови ниже 90% (у беременных ниже 95%): в 1-й подгруппе – в 5,3%, во 2-й подгруппе – в 90,5%, в 3-й подгруппе – в 89,6%; гемодинамическая

нестабильность: в 1-й подгруппе – в 21,6%, во 2-й подгруппе – в 42,8%, в 3-й подгруппе – в 73,0% наблюдений (таблица 5).

Таблица 5 - Показатели логистического анализа клинических признаков у пациентов в исследуемых подгруппах

Клинические признаки	Подгруппы; AUC	Общая группа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Церебральная недостаточность		0,96	0,98	0,81
SpO_2 <90% (<95%)		0,89	1,00	0,72
Гемодинамическая нестабильность		0,64	0,96	0,91
Температура>38°С		0,50	-	-

Сравнительный анализ клинических и анамнестических признаков подтверждает необходимость учёта возраста (AUC 0,74, p<0,0001) и длительности заболевания (AUC 0,69, p<0,0001) при оценке состояния пациента (рисунок 1).

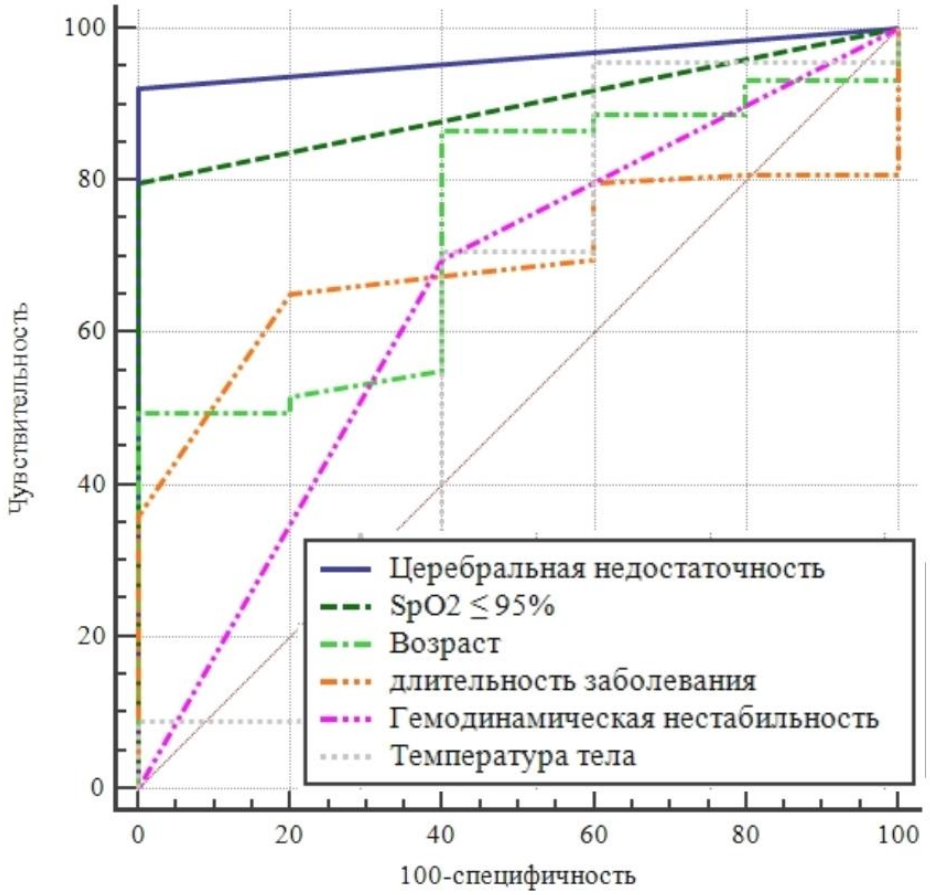

Рисунок 1 - Сравнительный график ROC-кривых анамнестических и клинических признаков с исходом заболевания у пациентов исследуемой группы

Сложность медицинской сортировки, связанная с большим потоком пациентов и неспецифичность клинической картины на момент поступления пациентов являются основанием к использованию интегральной оценки тяжести пациентов. Мы определили высокую сравнительную прогностическую значимость на этапе медицинской сортировки шкалы NEWS (AUC 0,98, Sens. 92,13; Spec. 100; p<0,0001) в сравнении с наиболее часто используемыми шкалами (STSS AUC 0,94, p<0,0001; CRB-65 AUC 0,78; p<0,0001) (рисунок 2).

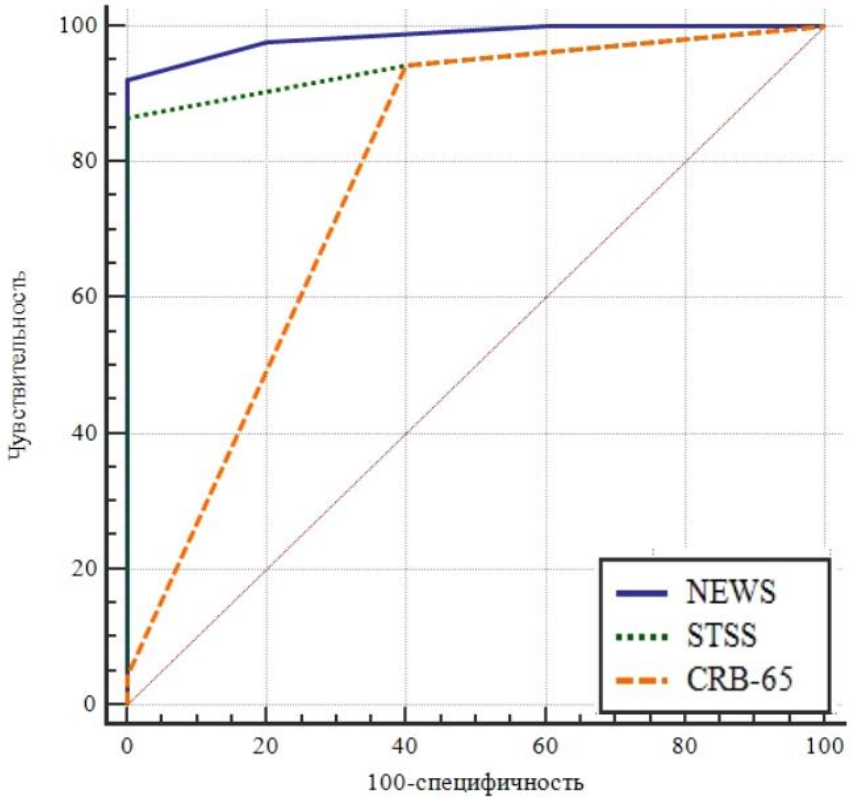

Рисунок 2 - Сравнительный график ROC-кривых шкал тяжести и исхода заболевания у пациентов исследуемой группы

Выделение этапа госпитальной сортировки является необходимым звеном предупреждения жизнеугрожающих ситуаций в связи с возможностью молниеносного развития заболевания. Средняя длительность этого этапа за весь период исследования 2009-2019 гг. составила 1,58±0,86 суток (nd, p<0,0001). Максимальная длительность отмечена в период 2017-2019 годов. (таблица 6).

Таблица 6 - Количество пациентов, переведённых в ОРИТ, и длительность пребывания пациентов в коечных отделениях

Период (гг.)	n	Me, сутки	25—75 P*
2009/2010	30	2,0	1,0-2,0
2010/2011	8	2,0	1,0-2,0
2011/2012	2	2,0	2,0-2,0
2012/2013	6	2,0	1,0-3,0
2013/2014	4	2	2,0-2,0
2014/2015	0	0	0
2015/2016	4	2	1,0-3,0
2016/2017	3	2	1,0-3,0
2017/2018	6	3	1,0-4,0
2018/2019	5	3	1,0-4,0

n-количество пациентов; Me – медиана; * межквартильный интервал

При сравнительном анализе влияния временных интервалов длительность госпитального этапа перед поступлением в ОРИТ имеет бóльшую прогностическую значимость (AUC 0,75, p<0,0001) исхода заболевания перед длительностью заболевания (AUC 0,69, p<0,0012), что определяет важность своевременности госпитальной сортировки пациентов (рисунок 3).

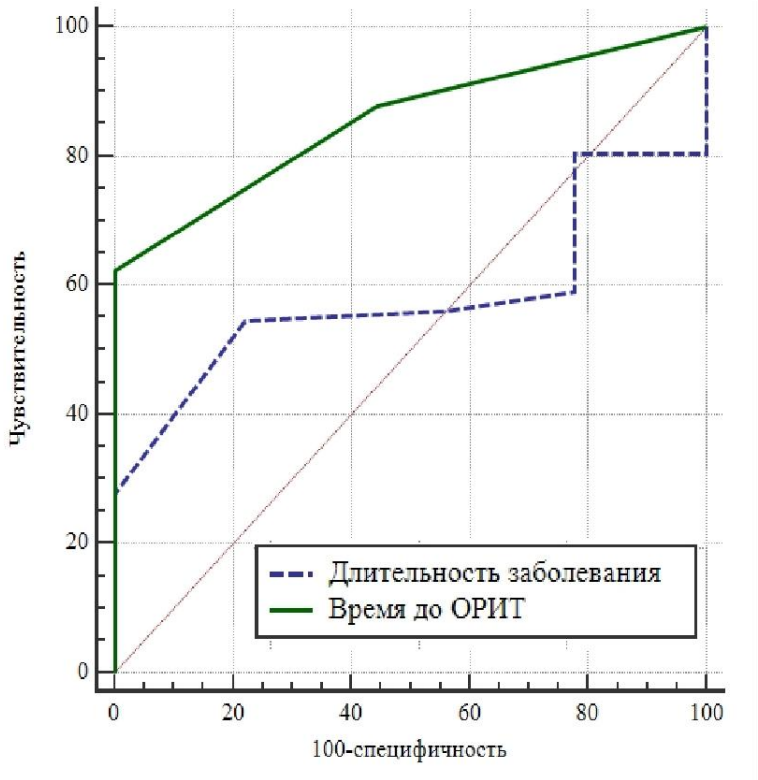

Рисунок 3 - Сравнительный график ROC-кривых длительности заболевания, временного интервала перевода в ОРИТ и исхода заболевания у пациентов исследуемой группы

Аналитически определена средняя длительность временного интервала госпитального пребывания пациента до начала критического снижения индекса оксигенации, она составила 20,4 часа (0,86 суток; R^2=0,61, p=0,0001).

Наибольшее число случаев госпитализации пациентов было связано с гриппом А, из них грипп А(H1N1) составил 80,7%, А(H3N2) - 13,4%, грипп В - 5,9%. Пики подтверждения гриппа А(H1N1) у пациентов зафиксированы в пандемический сезон 2009−2010 гг. и постпандемические периоды 2012-2013 гг., с 2015 по 2019 годы. Для сезонного гриппа – это были периоды: 2009-2010 гг., 2012-2013 гг. и с 2015 по 2019 годы. Грипп В имел подъёмы в сезоны: 2010-2011, 2012-2013, 2015-2016 гг. (таблица 7).

Таблица 7 - Результаты ПЦР-диагностики выявленного гриппа у госпитализированных пациентов за исследуемый период

Период (года)	2009 2010	2010 2011	2011 2012	2012 2013	2013 2014	2014 2015	2015 2016	2016 2017	2017 2018	2018 2019
Грипп А(H1N1)	246	30	3	39	12	16	33	32	38	31
Грипп А(H3N2)	12	0	0	12	6	2	12	12	14	10
Грипп В	0	8	0	7	3	3	7	4	0	3

Исходя из высокой встречаемости у госпитализированных пациентов гриппа А(H1N1), был произведен анализ взаимосвязи положительного результата ОТ-ПЦР с исходом заболевания и определена её достоверность (AUC 0,78, p<0,0001), что является основанием проведения тщательного наблюдения и мониторинга данной группы пациентов.

Госпитальная оценка тяжести пациента по шкалам SOFA и APACHE II показали высокую сравнительную прогностическую значимость (AUC 0,971, p<0,0001; AUC 0,972, p<0,0001, соответственно). У пациентов 1-й подгруппы рост балльной оценки пациента по шкалам тяжести SOFA более 4,0 баллов (R^2=0,35, p<0,0001), APACHE II более 7 баллов (R^2=0,26, p<0,0001) соответствовал

снижению PaO_2/FiO_2 до 200. У пациентов 2-й подгруппы рост балльной оценки пациента по шкалам тяжести SOFA более 5 баллов (R^2=0,52; p<0,0001), APACHE II более 15 баллов соответствовал снижению PaO_2/FiO_2 до 100 (R^2=0,54, p<0,0001) и имел достоверную прогностическую значимость (AUC 1,0, p<0,0001). Шкала SOFA, при равной прогностической ценности, является более подходящей для применения в клинической практике (рисунок 4).

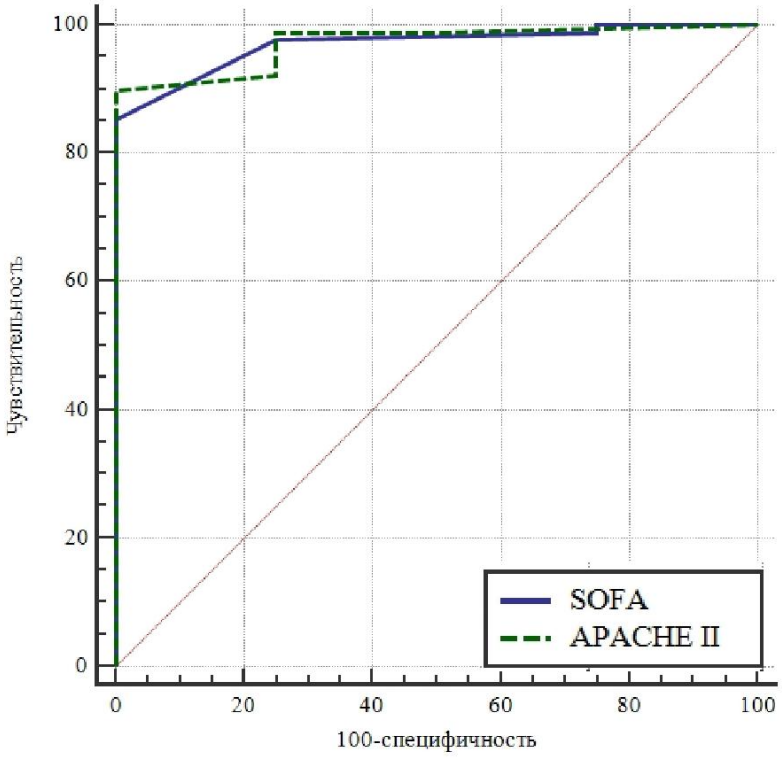

Рисунок 4 - Сравнительный график ROC-кривых оценки по шкалам тяжести SOFA, APACHE II и исхода заболевания у пациентов исследуемой группы

Показатели общего анализа крови пациентов в подгруппах имели направленность к росту уровня лейкоцитов (1-я подгруппа - 7,40×10^9/л; 2-я подгруппа - 11,12×10^9/л, 3-я подгруппа - 15,50×10^9/л), снижения процентного содержания лимфоцитов (1-я подгруппа - 21,50%; 2-я подгруппа - 16,00%; 3-я подгруппа - 10,0%) и количества тромбоцитов (1-я подгруппа - 318,0×10^9/л; 2-я подгруппа - 270,6×10^9/л; 3-я подгруппа - 227,16×10^9/л). Достоверные изменения показателей общего анализа крови отмечены только у пациентов 3-й подгруппы:

рост количества лейкоцитов (M-U, p=0,0008), снижение процентного содержания лимфоцитов (M-U, p<0,0001) и числа тромбоцитов (M-U, p<0,0001).

Был отмечен достоверный рост уровней всех ферментов у пациентов 2-й и 3-й подгрупп в сравнении с 1-й: КФК (221,04 ЕД/л, M-U, p<0,0001; 485,0 ЕД/л, M-U, p<0,0001), ЛДГ (339,23 ЕД/л, M-U, p<0,0001; 495,0 ЕД/л, M-U, p<0,0001), АлАТ (45,25 ЕД/л, M-U, p<0,0001; 32,00 ЕД/л, M-U, p<0,0001), АсАТ (63,06 ЕД/л, M-U, p<0,0001; 64,50 ЕД/л, M-U, p<0,0001). Средние значения общего белка в подгруппах пациентов имели субнормальные показатели без достоверного снижения (1-я подгруппа - 58,18 г/л; 2-я подгруппа - 59,40 г/л; 3-я подгруппа - 55,99 г/л). Уровень мочевины и плазменного креатинина имел достоверный рост у пациентов 3-й подгруппы (1-я подгруппа: мочевина - 2,55 ммоль/л, креатинин - 52,26 мкмоль/л; 2-я подгруппа: мочевина - 5,67 ммоль/л, креатинин - 65,90 мкмоль/л; 3-я подгруппа: - мочевина 21,15 ммоль/л, креатинин - 211,0 мкмоль/л, M-U, p<0,0001). Значение основного обмена не имело достоверных различий в подгруппах (1-я подгруппа - 1930,53 ккал/сутки; 2-я подгруппа - 2102,0 ккал/сутки; 3-я подгруппа - 2165,37 ккал/сутки, M-U, p=0,2, p=0,12, соответственно), а измеренный суточный азот мочевины мочи у пациентов возрастал: во 2-й (18,22 грамм/сутки, M-U, p<0,0001) и 3-й подгруппах (20,12 грамм/сутки, M-U, p<0,0001). Во всех подгруппах пациентов С-реактивный белок имел достоверно высокий уровень (1-я подгруппа - 30,0 мг/л; 2-я подгруппа - 38,50 мг/л, M-U, p<0,001; 3-я подгруппа - 207,0 мг/л, M-U, p<0,0001). Уровень прокальцитонина достоверно выше у пациентов 2-й подгруппы (0,125 нг/мл, M-U, p<0,0001), не выходя на значимость бактериального воспаления и превышал референтный интервал у пациентов 3-й подгруппы (5,70 нг/мл; M-U, p<0,0001). Уровень электролитов у пациентов исследуемой группы находился в пределах референтных значений: Na^+ - 148,13±8,35 ммоль/л (nd, p<0,0001), K^+ - 4,11±0,37 ммоль/л (nd, p <0,0001) с достоверным увеличением у пациентов 3-й подгруппы - Na^+ 157,80 ммоль/л (M-U, p=0,0048). Отмечен сниженный уровень pHa 7,31±0,037 (nd, p<0,0001) и BE |-5,33|±2,54 ммоль/л (nd, p<0,0001) для всей группы пациентов. Из показателей лабораторно-инструментального гемостаза в исследуемой группе

пациентов отмечены следующие средние значения основных показателей: АЧТВ 35,87±16,75 сек, nd, p<0,0001; ПТИ 99,64±14,70%, nd, p<0,0001; фибриноген 6,34±1,47 г/л, nd, p<0,0001; ATIII 113,95±16,74%, nd, p<0,0001), за референтные интервалы вышел лишь уровень фибриногена. Во 2-й и 3-й подгруппах пациентов достоверные различия касались показателей АЧТВ и ПТИ (M-U, p<0,0001). В общей группе исследуемых пациентов данные тромбоэластографии характеризуют процесс ускоренного образования плотного сгустка и высокий тромбогенный риск: R - 6,67±3,42 мин., K - 2,27±1,064 мин., MA - 65,47±6,28 мм., LY30 - 1,18±3,80%, CI - 2,70±1,03 (nd, p<0,0001). Достоверные различия по показателям R, K, MA определены у пациентов 2-й и 3-й подгрупп (M-U, p<0,0001), а по уровню фибринолиза (LYS30) и интегральному коагуляционному индексу (CI, M-U, p<0,0001) у пациентов 3-й подгруппы.

Ряд лабораторных показателей имел достоверную связь с PO_2/FiO_2 и прогнозом заболевания. У пациентов 1-й подгруппы показателями, связанными со снижением pO_2/FiO_2 (до 200) были: увеличение числа лейкоцитов (до $16,35\times10^9$/л; R^2=0,30, p<0,0001), снижение процентного содержания лимфоцитов (до 4%; R^2=0,10, p<0,0001), количества тромбоцитов в периферической крови (до 190×10^3/л; R^2=0,33, p=0,0001), рост уровня С-реактивного белка (выше 56,5 мг/л; R^2=0,34, p<0,0001), снижение показателей ТЭГ (R менее 27,9 мин, K менее 12,8 мин; R^2=0,79, p<0,0001). У пациентов 2-й подгруппы прогностическую значимость имели: характер и уровень ферментемии (АсАТ, AUC 1,0, p<0,0001, более 140 ЕД/л; R^2=0,36, p<0,0001; КФК, AUC 0,98, p<0,0001; более 820 ЕД/л; R^2=0,47, p<0,0001; ЛДГ, AUC 0,97, p<0,0001; более 548 ЕД/л; R^2=0,58, p<0,0001), уровни R и АЧТВ (AUC 0,96, 0,91, p<0,0001, соответственно), суточный азот мочевины мочи (AUC 0,88, p<0,0001), значение С-реактивного белка (AUC 0,86, p=0,0001). Для пациентов 3-й подгруппы прогностическая значимость лабораторных данных отмечена для: снижения числа лейкоцитов (AUC 1,0, p<0,0001; с 17,2 до $1,4\times10^9$/л; R^2=0,62, p<0,0001), процентного содержания лимфоцитов (AUC 1,0, p<0,0001; снижение до 0,78%, R^2=0,69, p=0,0002), нарастания тромбоцитопении (AUC 1,0, p<0,0001), роста уровня ферментемии

(АсАТ, AUC 1,0, p <0,0001; более 142,8 ЕД/л, R^2=0,45, p=0,0001; АлАТ, AUC 1,0, p<0,0001; более 214 ЕД/л, R^2=0,19, p=0,022; ЛДГ, AUC 0,81, p<0,0001; более 522 ЕД/л, R^2=0,58, p<0,0001), показателей гемостаза (увеличение R, фибриногена; AUC 1,0, p<0,0001), увеличения уровня креатинина (AUC 0,86, p=0,0001; более 133 мкмоль/л; R^2=0,16, p=0,041), азота суточной мочевины мочи (AUC 0,82, p <0,0001) и значения прокальцитонина (AUC 0,73, p=0,0083).

Основанием к использованию антибактериальной терапии у пациентов были: длительный догоспитальный период, высокий процент высеваемости микрофлоры (у 54,9% пациентов 1-й подгруппы, у пациентов 2-й и 3-й подгрупп - 100%). Частота вынужденной ротации эмпирической антибактериальной терапии составила в 1-й подгруппе – 19,35%, во 2-й подгруппе –57,1% и 3-й подгруппе – 38,5%. У пациентов 2-й и 3-й подгрупп в сравнении с 1-й подгруппой отмечен рост грамотрицательной флоры (с 27,0% до 55,0-58,0%) (рисунки 5-7).

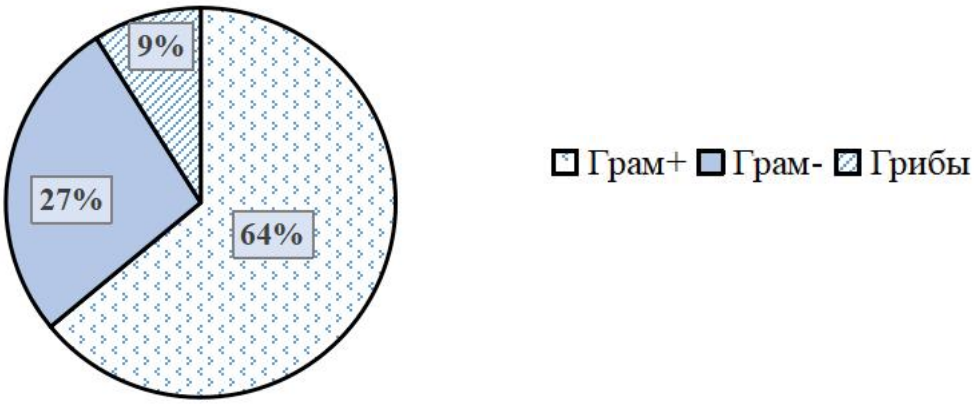

Рисунок - 5 Структура микрофлора 1-й подгруппы пациентов

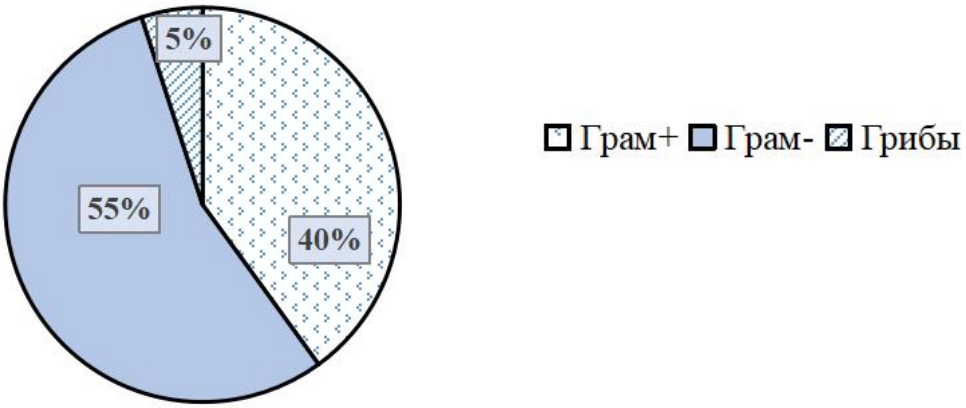

Рисунок - 6 Структура микрофлоры 2-й подгруппы пациентов

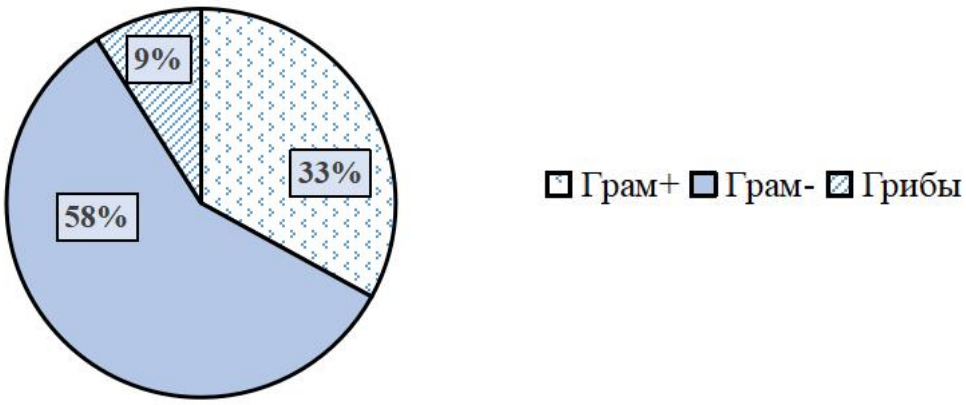

Рисунок 7 Структура микрофлоры 3-й подгруппы пациентов

Преобладающим микроорганизмом в исследуемых 2-й и 3-й подгруппах пациентов была *K.pneumoniae*, также как в ОРИТ за период исследования 2014-2019 гг. (18,5% против 19,5%, M-U, p=0,46). Аналогичные недостоверные различия показали: *A.baumanii* (14,7% против 17,1%, M-U, p=0,32), *P.aeruginosa* (9,3% против 8,3%, M-U, p=0,40), *E.coli* (9,3% против 6,4%, M-U, p=0,21), *S.maltophilia* (4,0% против 3,6%, M-U, p=0,58), *C.albicans* (6,7% против 5,1%, M-U, p=0,42). Различия в характере микрофлоры были отмечены для *S.pneumoniae* (16,0% против 6%, M-U, p=0,032), *S.haemolyticus* (14,6% против 8,0%, M-U, p=0,021). Динамика резистентности микроорганизмов в ОРИТ за данный период составила: *Acinetobacter* spp. (карбопенемазы) от 8,0% до 23,2%, *P.aeruginosa* (карбопенемазы) 4,3% до 5,7%, *Enterobacter spp.* (БЛРС) от 17,2% до 33,12%, *Staphylococcus spp*. (метициллинрезистентные штаммы) от 9,5% до 21,3%. В исследуемой группе пациентов уровень резистентности по основным возбудителям составил: *Acinetobacter* spp (карбопенемазы) - 18,0%, *P.aeruginosa* (карбопенемазы) - 5,0%, *Enterobacter* spp. (БЛРС) - 28,6%, *Staphylococcus* spp. (метициллинрезистентные штаммы) - 16,4%. Идентичность выявленной микрофлоры с микрофлорой пациентов ОРИТ подтверждает раннюю госпитальную коинфекцию и необходимость своевременной целенаправленной антибактериальной терапии.

Отношения шансов выживания при использовании целенаправленной антибактериальной терапии составили: в общей исследуемой группе - ОШ 6,56

(95%-й доверительный интервал от 1,32 до 33,97, p=0,021), во 2-й подгруппе - ОШ 3,54 (95%-й доверительный интервал от 0,518 до 24,26, p=0,028), в 3-й подгруппе - ОШ 10,0 (95%-й доверительный интервал от 0,19 до 108,82, p=0,045).

Показанием к использованию в лечении пациентов глюкокортикостероидов считали высокий уровень ферментемии, некупируемую лихорадку без признаков бактериальной инфекции. В связи с этим, у пациентов 1-й подгруппы терапию глюкокортикостероидами (0,2 мг/кг дексаметазон) использовали у 231 пациента (43,8%, длительность 2,32±0,56 суток), у 23 пациентов 2-й подгруппы (54,8%, длительность 3,16±0,31 суток). Проведённый анализ показал отрицательную прогностическую значимость применения глюкокортикостероидов (в группе - ОШ 0,54, 95%-й доверительный интервал от 0,109 до 2,64, p=0,043; во 2-й подгруппе пациентов - ОШ 0,18, 95%-й доверительный интервал от 0,026 до 1,29, p=0,089).

Кислородотерапия была использована у пациентов при снижении сатурации ниже 90%, у беременных – ниже 95%. У пациентов 1-й подгруппы ингаляция кислорода проводилась через стандартные носовые катетеры с долей вдыхаемого кислорода не более 30-40% от минутного объёма вентиляции. Неинвазивную вентиляцию применяли как этап вентиляционной поддержки у пациентов 2-й (42 пациента) и 3-й подгрупп (8 пациентов) в виде высокопоточной ингаляции воздушно-кислородной смеси (HFNC, Fisher & Paykel, Airvo-2) или масочной вентиляции (Classic Star, Drager) с положительным давлением в конце выдоха (NPPV) при отсутствии эффекта от применения ингаляционного кислорода (режим CPAP, BIPAP + PS). Уровень PEEP для HFNC составлял в зависимости от потока газовой смеси до 6 см.в.ст., при масочной вентиляции – до 8-12 см.в.ст. Эффективность неинвазивной вентиляции отмечена у 12 пациентов 2-й подгруппы и 8 пациентов 3-й подгруппы. Длительность использования неинвазивной вентиляции составила: у пациентов 2-й подгруппы 26,04±2,20 часа, в 3-й подгруппе – 38,51±5,12 часа с последующим переходом на ингаляцию увлажнённого кислорода. Начало ИВЛ сопровождалось маневром рекрутмента у всех пациентов с неэффективностью неинвазивной вентиляции. Длительность

ИВЛ у пациентов 2-й подгруппы составила 143,17±50,60 часа, в 3-й подгруппе – 252,79±103,07 часа. Наложены 36 трахеостом, у пациентов 2-й подгруппы - 24, 3-й подгруппы - 12. Показанием к наложению трахеостомы считали: риск бронхобструкции, предполагаемый длительный период вентиляции. Сравнительный анализ с исходом заболевания показал, что использование протективных режимов искусственной вентиляции позволило значительно повысить шансы выживания пациентов (ОШ 6,5, 95%-й доверительный интервал от 2,59 до 16,30, p=0,0001 против ОШ 0,15, 95%-й доверительный интервал от 0,061 до 0,38, p=0,0001).

Анализ гемодинамических данных показал тенденцию к росту в подгруппах пациентов среднего АД (1-я подгруппа - 87,30 мм.рт.ст., 2-я подгруппа - 81,70 мм.рт.ст.; 3-я подгруппа - 97,42 мм.рт.ст.). Отмечен высокий уровень индекса свободной внутригрудной жидкости с максимальным уровнем у пациентов 1-й подгруппы (24,90 кОм$^{-1}$; 18,80 кОм$^{-1}$; 21,10 кОм$^{-1}$, соответственно) (Рисунок 8).

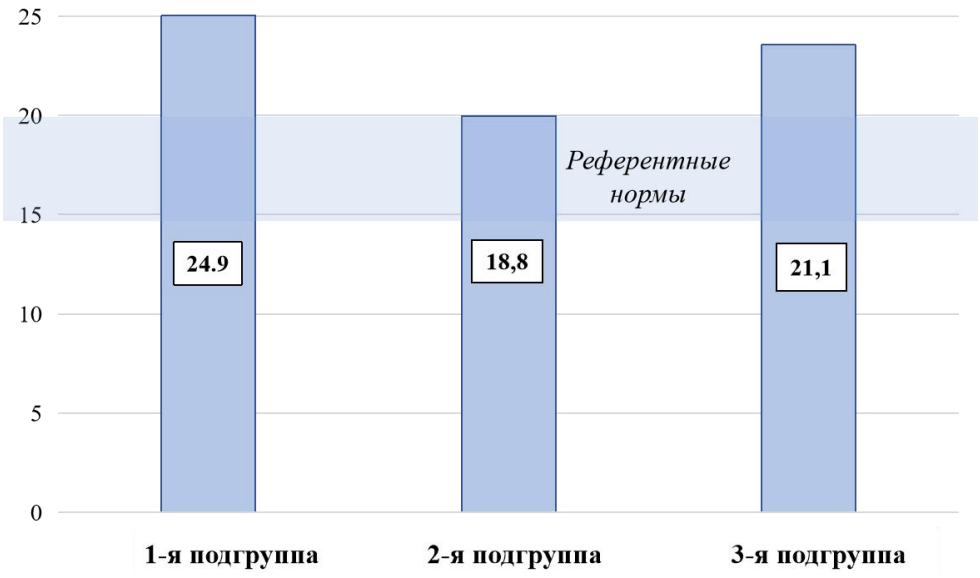

Рисунок 8 - Уровень ИСВЖ в подгруппах исследуемых пациентов

Отмечен рост ударного индекса у пациентов 2-й подгруппы со снижением ниже референтных интервалов в 3-й подгруппе пациентов (49,60 мл/м^2; 26,57 мл/м^2, соответственно) (Рисунок 9).

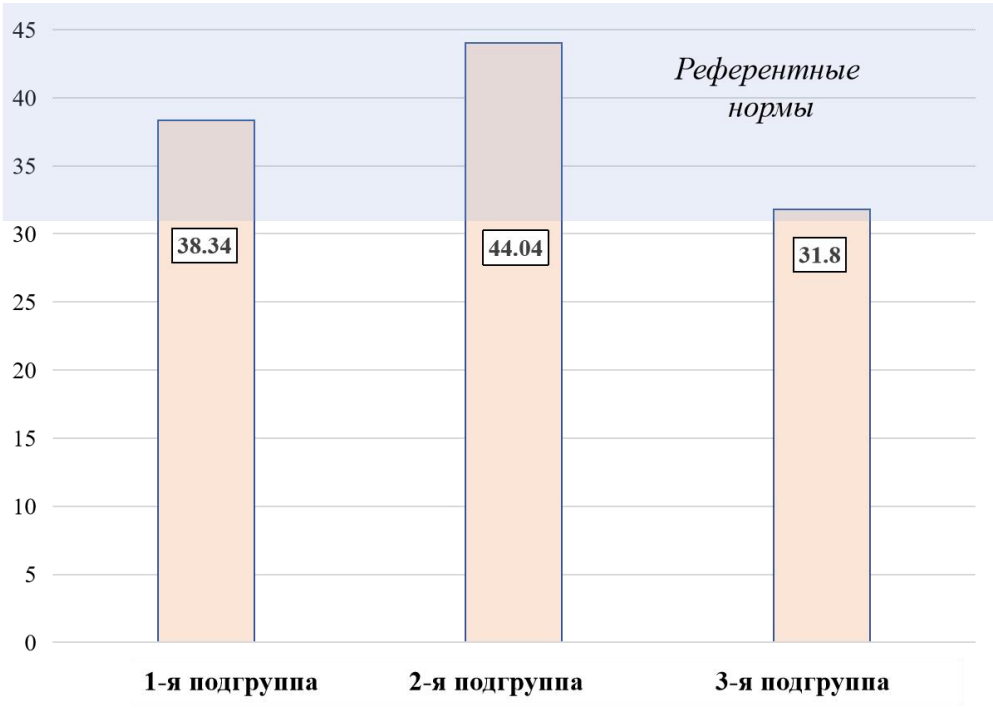

Рисунок 9 - Значения УИ в подгруппах исследуемых пациентов

Значения индекса системного сосудистого сопротивления достоверно возрастали в подгруппах (1-я - 1488,5 дин×сек×см$^{-5}$/м^{2}; 2-я - 1733,15 дин×сек×см$^{-5}$/м^{2}; 3-я - 2429,0 дин×сек×см$^{-5}$/м^{2}) (рисунок 10).

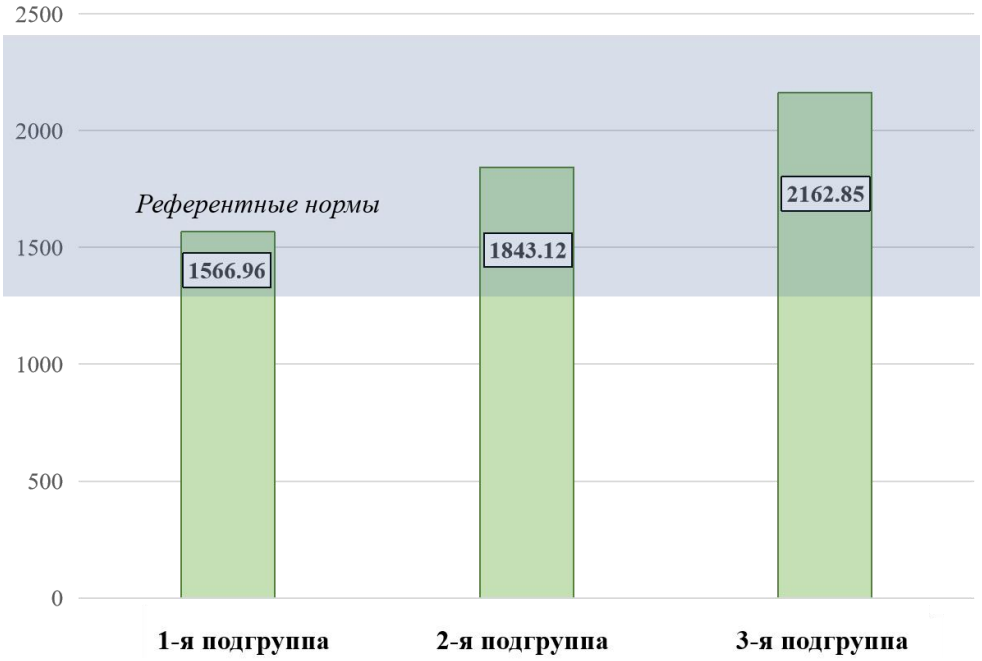

Рисунок 10 - Уровень ИССС у пациентов в подгруппах исследуемых пациентов

Нарастающая гипоксемии, несмотря на компенсаторные эффекты системы гемодинамики, приводила к снижению DO_2 по мере роста тяжести пациентов (Рисунок 11).

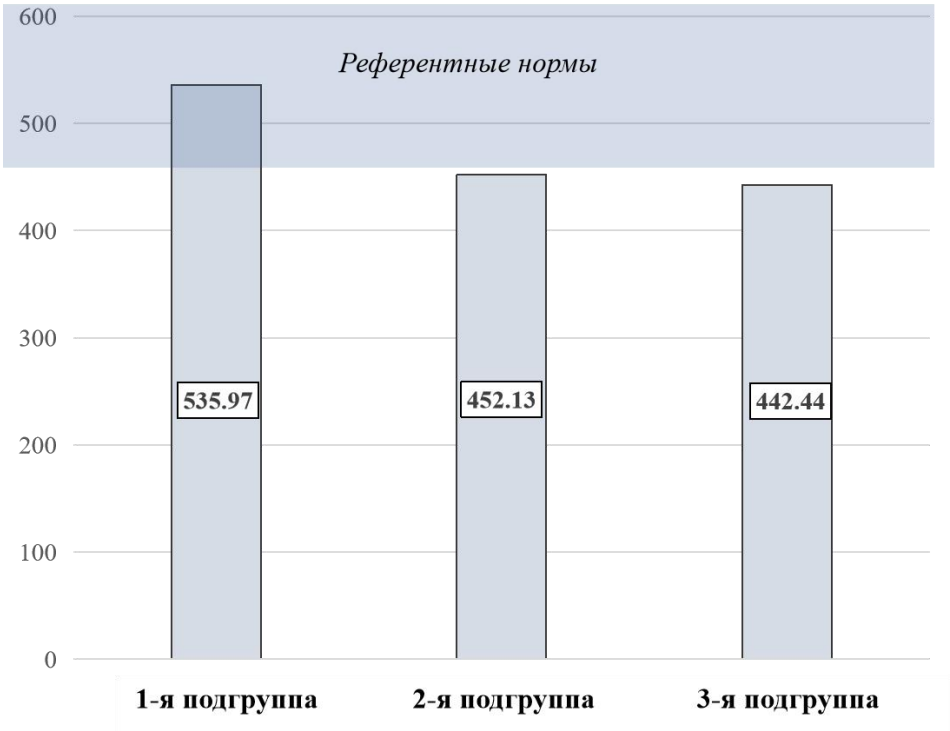

Рисунок 11 - Уровень DO_2 у пациентов подгруппах исследуемых пациентов

Оптимальными расчётными гемодинамическими показателями для пациентов 1-й подгруппы были: АДср не менее 72 мм.рт.ст., ЧСС - не менее 69мин$^{-1}$, УИ - от 36 до 43 мл/м^2, ИСВЖ - от 16 до 19,7 кОм$^{-1}$, ИССС - от 1440 до 1640 дин×сек×см$^{-5}$/м^2, коэффициент доставки кислорода - не менее 532 мл/мин/м^2. У пациентов 2-й подгруппы для поддержания индекса оксигенации на уровне 200 необходимо поддержание ЧСС- не более 97 мин$^{-1}$, УИ - не менее 38 мл/м^2. Изменения показателей гемодинамики происходило в связи нарастающей гипоксемией, дистрибутивным механизмом снижения ОЦК, имели гипердинамический вариант (рост: АДср, ЧСС, ИСВЖ, ИССС; снижение УИ, DO_2), определяя высокий риск волемической перегрузки, наличие показаний к вазопрессорной поддержке у пациентов 2-й подгруппы, сочетаний вазопрессорной и кардиотонической терапии у пациентов 3-й подгруппы.

Использование гемодинамической поддержки имело тенденцию к

повышению шансов выживания только у пациентов 3-й подгруппы (ОШ 1,14, 95%-й доверительный интервал от 0,0090 до 3,97, p=0,28).

С целью коррекции гиповолемии и электролитных расстройств пациентам проводилась инфузионная терапия. Средний суммарный объём вводимой жидкости по исследуемой группе составил 847,50±371,71мл. (nd, p=0,0002), водный баланс составил |-348,89|±378,97мл. (nd, p<0,0001). Анализ эффективности проведения инфузионной терапии у пациентов был достоверен только по показателю водного баланса. Аналитически были конкретизированы оптимальные уровни суточного водного баланса у пациентов в подгруппах. Для поддержания оптимального уровня PaO_2/FiO_2 у пациентов 1-й подгруппы уровень водного баланса должен составлять не более |-70| мл (R^2=0,38; p<0,0001), для пациентов 2-й подгруппы - не более |-645| мл (R^2=0,47; p<0,0001), для пациентов 3-й подгруппы - не более |-30,0| мл (R^2=0,49; p=0,0001).

Таким образом, результаты проведённого анализа гемодинамического статуса, характера волемических расстройств позволили конкретизировать констриктивную концепцию инфузионной терапии по величине водного баланса: поддержание нулевого (для пациентов 1-й и 3-й подгрупп) и отрицательного (для пациентов 2-й подгруппы) водного баланса. В связи с наличием у пациентов метаболического ацидоза в программе инфузионной терапии показано использование полиионных кристаллоидов с буферными свойствами.

Антикоагулянтная терапия использована в лечении у всех пациентов в связи с наличием гиперкоагуляционного синдрома, диагностированного по результатам лабораторно-инструментальных и тромбоэластографических исследований. В условиях коечных отделений использован низкомолекулярный гепарин (НМГ) в лечебных дозах, в соответствии с фактической массой тела (надропарин кальция, эноксапарин натрия). У пациентов 2-й и 3-й подгрупп в ОРИТ мы использовали низкомолекулярный и нефракционированный гепарин. Нефракционированный гепарин (гепарин натрия) вводили путём внутривенной дозированной инфузии. Средняя доза НФГ составляла 12,68±1,67 ЕД/кг/час. У пациентов с тромбоцитопенией был использован фондапаринукс натрия. У 18

пациентов с острым почечным повреждением в качестве антикоагулянтной терапии использован - далтепарин натрия. Коррекция дозы проводилась по уровню АЧТВ, данным тромбоэластографии. Интерпретация фазных изменений системы гемостаза у пациентов была возможна путём использования результатов тромбоэластографии: у больных 1-й подгруппы был диагностирован гиперкоагуляционный синдром с угнетением фибринолитической активности, у пациентов 2-й подгруппы - усиление гиперкоагуляции с активацией вторичного фибринолиза, - в 3-й подгруппе пациентов - гипокоагуляционный синдром в сочетании с гиперфибринолизом (рисунки 12-14).

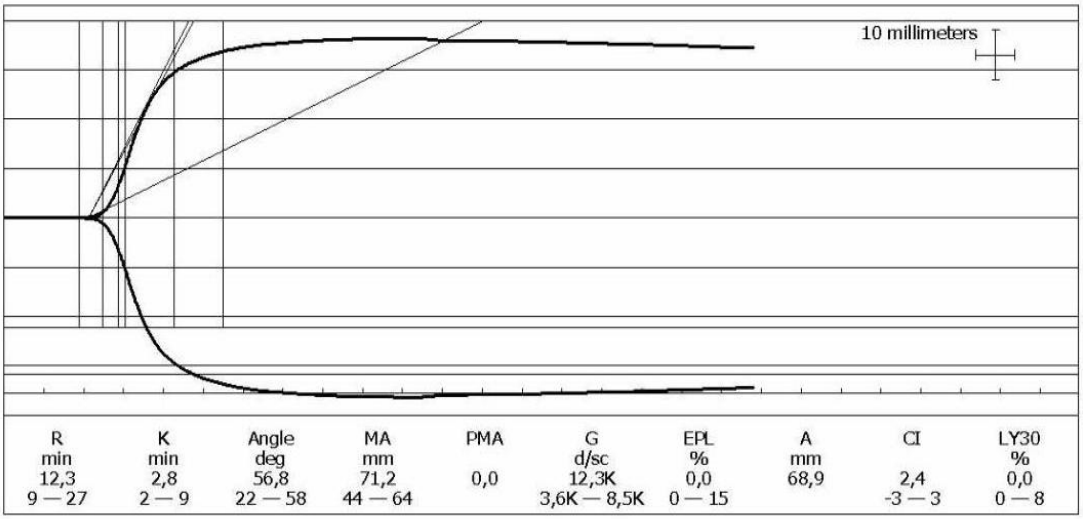

Рисунок 12 - Типичная ТЭГ пациентов 1-й подгруппы

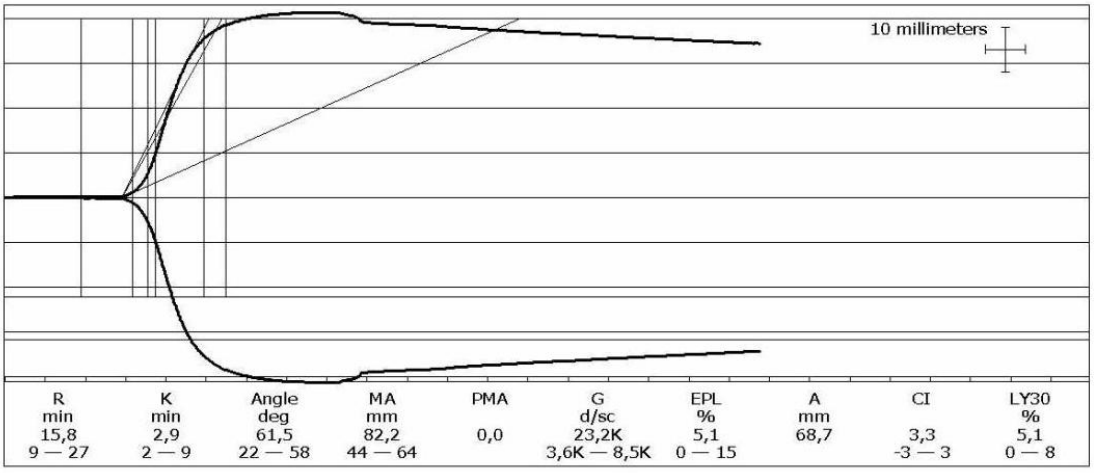

Рисунок 13 - Типичная ТЭГ пациентов 2-й подгруппы

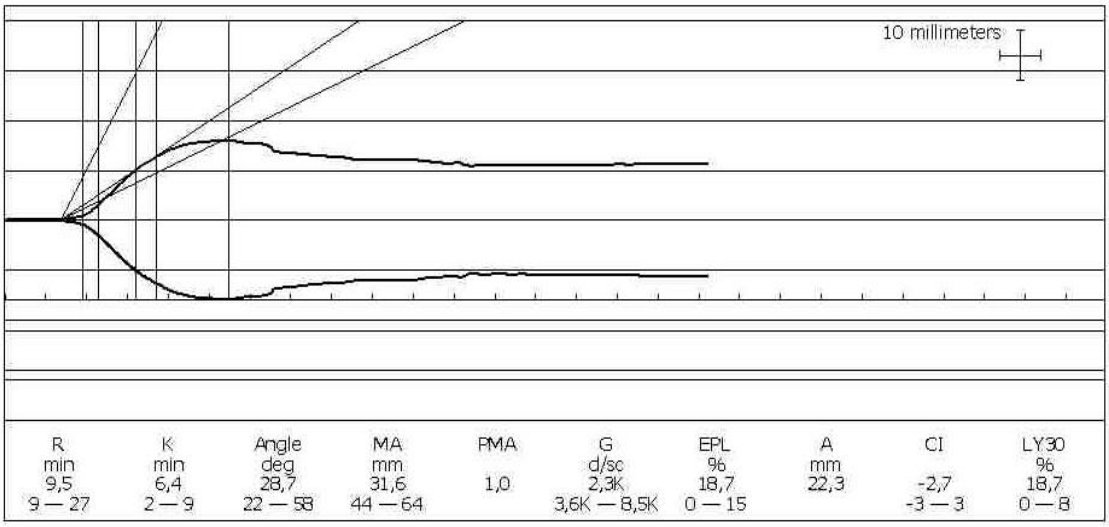

Рисунок 14 - Типичная ТЭГ пациентов 3-й подгруппы

Необходимость гепаринотерапии у пациентов 1-й подгруппы определена в связи с зависимостью pO_2/FiO_2 с показателями тромбоэластографии (R и K; R^2 =0,79, p<0,0001). Использование антикоагулянтной терапии имело достоверную связь с прогнозом заболевания: низкомолекулярных препаратов гепарина у пациентов 2-й и 3-й подгрупп (AUC 0,72, p=0,0039; AUC 0,86, p<0,0001, соответственно), нефракционированного гепарина для пациентов 2-й и 3-й подгрупп (AUC 0,92, p<0,0001; AUC 0,92, p<0,0001, соответственно).

Анализ показал, что у пациентов 2-й и 3-й подгрупп использование нефракционированного гепарина имело преимущество по шансам выживания перед препаратами низкомолекулярного гепарина: 2-я подгруппа ОШ 24,0 (95%-й доверительный интервал от 1,65 до 347,9, p=0,0098) против ОШ 11,25 (95%-й доверительный интервал от 1,027 до 123,25, p=0,049); 3-я подгруппа: ОШ 3,17 (95%-й доверительный интервал от 0,162 до 55,72, p=0,045) против ОШ 1,4 (95%-й доверительный интервал от 0,123 до 15,97, p=0,053).

Встречаемость острого почечного повреждения в общей группе поступивших пациентов составила 3,5%, в группе пациентов ОРИТ - 30,8%. Нами подтверждена достоверная связь предсуществующей хронической болезни почек с прогнозом заболевания (AUC 0,68, p=0,0005).

Заместительная почечная терапия проводилась у пациентов 2-й и 3-й подгрупп в связи с отрицательной динамикой клинико-лабораторных показателей:

снижением уровня диуреза с признаками гипергидратации, ростом уровня креатинина (класс RIFLE 2-3), усугублением метаболического ацидоза. Во 2-й подгруппе признаки острого почечного повреждения констатированы у 3-х пациентов, из них у 2-х пациентов в виде ОПП/ХБП 2 стадии (1 пациент), ОПП/ХБП 3А стадии (1 пациент). В 3-й подгруппе из 18 пациентов у 10-и диагностирована ОПП, у 8-и пациентов констатирована исходная хроническая болезнь почек (ОПП/ХБП 3А, у 3 пациентов, ОПП/ХБП 3Б у 5 пациентов).

Заместительную почечную терапию проводили низкопоточным методом (Multifiltrate, Fresenius) через краткосрочный сосудистый доступ. У пациентов 2-й подгруппы выполняли продленный низкопоточный вено-венозный гемодиализ (CVVHD). Средние показатели процедуры были следующие: скорость кровотока 150±20 мл/мин, скорость потока диализата 1200±240 мл/час (MultiPlus), длительность процедуры 8,4±4,6 часа, объём ультрафильтрации 4,6±2,54 литра. У пациентов 3-й подгруппы выполнялись процедуры продолжительного низкопоточного вено-венозного гемодиализа (CVVHD) и гемодиафильтрации (CVVHDF) при скорости кровотока 146±28 мл/мин, скорости потока диализата 860±128 мл/час (MultiPlus), длительности процедуры 18,3±4,22 часа, объёме ультрафильтрации 1640±230 мл. Антикоагуляция на процедурах проводилась либо дробно низкомолекулярным гепарином (дальтепарин натрия), либо внутривенной постоянной инфузией гепарина натрия (200-800 ЕД/час) в зависимости от уровня АЧТВ или показателей ТЭГ. Количество проведенных процедур заместительной почечной терапии составило у пациентов 2-й подгруппы – 6 (2 операции заместительной почечной терапии на 1-го пациента), у пациентов 3-й подгруппы – 61 (3,4 операции заместительной почечной терапии на 1-го пациента). В данных литературы заместительную почечную терапию рассматривают как метод, позволяющий уменьшить тяжесть полиорганной недостаточности, но достоверно не влияющую на исход заболевания у пациентов этой нозологии.

Анализ использования заместительной почечной терапии у пациентов 3-й подгруппы показал тенденцию к повышению шансов выживания ОШ 1,32 (95%-й

доверительный интервал от 0,81 до 147,87, p=0,41), что определяет необходимость тщательного подхода к критериям начала и методам проведения заместительной почечной терапии.

Проведение нутриционной терапии у пациентов было основано на существующих стандартах, полученных данных исследования основного обмена и потерь белка. Основным видом питания у пациентов исследуемой группы было естественное в сочетании с сипингом. Его получали все пациенты 1-й подгруппы и 2-й подгруппы без использования ИВЛ. У пациентов 2-й и 3-й подгрупп, в связи с использованием ИВЛ, применялось зондовое питание. Смешанное питание было использовано у 8 пациентов 2-й подгруппы (19%) и 7 пациентов 3-й подгруппы (26,9%). Основанием для его назначения были исходно низкий нутриционный статус (оценка по шкале NRS 2002 более 3 баллов, ИМТ менее 20 кг/м^2, уровень альбумина ниже 25 г/л), невозможность обеспечения 50% расчётного калоража от измеренного основного обмена в течение 48 часов. Средние измеренные показатели по исследуемой группе составили: необходимый суточный калораж 26,92±2,56 ккал/кг (nd, p=0,0012), потребность в белке 1,24±0,28 г/кг (nd, p<0,0001). У пациентов в подгруппах был отмечен рост потерь белка без достоверного изменения основного обмена (от 25,95 до 29,43 ккал/кг). Динамика суточного азота мочевины мочи у пациентов соответствовала росту потребления белка в подгруппах (от 1,12 г/кг до 1,54 г/кг) и имела достоверную связь с прогнозом заболевания (во 2-й подгруппе: AUC 0,88, p<0,0001; в 3-й подгруппе AUC 0,82, p<0,0001). Исходя из результатов анализа, основным направлением в рациональной нутриционной терапии помимо возмещения требуемого суточного калоража, был подбор нутриционных смесей с избыточным содержанием белка (NPC:N: 2-я подгруппа 90,95 ккал/г, 3-я подгруппа 82,77 ккал/г).

Проведено исследование 595 пациентов, поступивших в стационар Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с диагнозом: «Грипп. Вирусная пневмония» с октября 2009 по февраль 2019 года. Соотношение пациентов с среднетяжелым и тяжёлым течением пневмонии на фоне гриппа составило 88,6% : 11,4%. Пациенты в подгруппах достоверно различались по суммарному койко-

дню, длительности пребывания в ОРИТ, летальности. Относительная летальность в общей группе пациентов составила 1,5%, во 2-й подгруппе – 11,9%, в 3-й подгруппе – 15,4 %. Общая летальность пациентов в ОРИТ составила 13,2%. Статистические показатели лечения исследуемой группы пациентов представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Статистические показатели лечения исследуемой группы пациентов

Пациенты	n	ОЛ, %	к/д в стационаре
Общая группа пациентов	595	1,5	10,94± 5,53
1-я подгруппа	527	0	10
25—75 P*			8-12
2-я подгруппа	42	11,9	15
25—75 P*			13-19
M-U, p			<0,0001
3-я подгруппа	26	15,4	20
25—75 P*			18-26
M-U, p		0,0024	<0,0001

* - межквартильный интервал; M-U критерий Манна-Уитни для независимых выборок, сравнение с показателями пациентов 1-ой подгруппы; ОЛ – относительная летальность; к/д – койко-день.

Таким образом, результатом статистического анализа клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных, оценки и коррекции лечебных направлений было улучшение результатов терапии пневмонии у больных гриппом.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов лечения пациентов с пневмонией при гриппе определена стойкая тенденция к росту количества госпитализаций с увеличением частоты тяжёлых форм до пандемического уровня. Наибольшее число случаев госпитализации связано с гриппом A(H1N1) (80,7%). Выявлены факторы риска тяжёлого течения заболевания: возраст (AUC 0,75, p<0,0001), сахарный диабет (AUC 0,66, p<0,0003), беременность (AUC 0,64, p<0,0014), ожирение (AUC 0,62, p<0,007; ИМТ более 30 кг/м^2), хроническая болезнь почек (AUC 0,68, p=0,0005), длительный догоспитальный период (7,10±3,95 суток, p<0,0001). Критический

возрастной уровень, связанный со снижением индекса оксигенации, составил 45,9 года (AUC 0,75, p<0,0001).

2. Прогностически значимыми клинико-инструментальными критериями заболевания на момент медицинской сортировки были угнетение уровня сознания (AUC 0,96, p<0,0001), сниженная сатурация периферической крови (AUC 0,89, p<0,0001), нестабильная гемодинамика (AUC 0,64, p=0,0014), результаты лучевых методов исследования лёгких. Наибольшую сравнительную значимость при оценке состояния пациента на этапе медицинской сортировки имеет интегральная шкала тяжести NEWS (AUC 0,98, p<0,0001).

3. В связи с высоким риском молниеносного течения пневмонии у больных с гриппом и значимости госпитальной сортировки (AUC 1,0, p<0,0001) выделен ранний госпитальный период - от момента госпитализации в коечное отделение до получения результатов скрининговых исследований (0,86 суток, R^2=0,61, p=0,0001; AUC 0,75, p<0,0001) с целью тщательного клинического, дыхательного, гемодинамического мониторинга. Интегральные шкалы оценки тяжести пациентов SOFA, APACHE II имеют высокую достоверность (AUC 0,971, p<0,0001; AUC 0,972, p<0,0001, соответственно) принятия решения о необходимости перевода больного в ОРИТ.

4. В коррекции лечения и прогнозе заболевания эффективны данные лабораторно-инструментальных исследований. У пациентов 1-й подгруппы риск снижения PaO_2/FiO_2 до 200 связан с ростом числа лейкоцитов (p<0,0001), снижением процентного содержания лимфоцитов (p<0,0001), снижения количества тромбоцитов (p=0,0001), увеличением уровней С-реактивного белка (p<0,0001), креатинина (p=0,041), укорочением времени R и K (ТЭГ, p<0,0001). У пациентов 2-й подгруппы прогностическую значимость имеют динамика ферментемии (AUC: АсАТ 1,0, КФК 0,98, ЛДГ 0,97, p<0,0001), уровня С-реактивного белка (AUC 0,86, p=0,0001), R (ТЭГ, AUC 0,96, p<0,0001), АЧТВ (AUC 0,91, p<0,0001), азота мочевины мочи (AUC 0,88, p<0,0001). У пациентов 3-й подгруппы прогностическая значимость определена для динамики показателей клеточного состава крови (AUC 1,0, p<0,0001), ферментемии (AUC: АсАТ 1,0, АлАТ 1,0, ЛДГ

0,81, p<0,0001), уровня прокальцитонина (AUC 0,738, p=0,0083), R (ТЭГ, AUC 1,0, p<0,0001), фибриногена (AUC 0,86, p=0,0001), креатинина (AUC 0,86, p=0,0001), азота мочевины мочи (AUC 0,82, p<0,0001).

5. Статистически подтверждена эффективность исследуемых направлений в лечении. Целенаправленная антибактериальная терапия была эффективна в группе в целом (ОШ 6,56, p=0,021), во 2-й (ОШ 3,54, p=0,028) и 3-й подгруппах пациентов (ОШ 10,0, p=0,045). Этапный подход к респираторной терапии показал преимущество инвазивной вентиляции с протективными параметрами (ОШ 6,5, p=0,0001). Антикоагулянтная терапия повышала шансы выживания в зависимости от вида гепаринотерапии во 2-й (ОШ 11,25, p=0,049; ОШ 24,0, p=0,0098) и в 3-й подгруппах пациентов (ОШ 1,4, p=0,053; ОШ 3,17, p=0,045, соответственно). Констриктивная стратегия инфузионной терапии повышала свою значимость у тяжёлых пациентов (общая группа AUC 0,66, p=0,013; 2-я подгруппа AUC 0,89, p<0,0001; 3-я подгруппа AUC 0,72 p=0,019). Использование гемодинамической поддержки и заместительной почечной терапии имели тенденцию положительного прогноза в 3-й подгруппе пациентов (ОШ 1,14, p=0,28; ОШ 1,32, p=0,41, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На уровне госпитальной сортировки следует учитывать факторы риска тяжёлого течения заболевания: возраст (более 45,9 года), сахарный диабет, беременность, ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2), хроническая болезнь почек, длительность от начала заболевания (более 5,4 суток).

2. При проведении физикального и инструментального исследований пациентов на этапах догоспитальной и госпитальной сортировки следует прежде всего ориентироваться на уровень сознания (GCS менее 15 баллов), сатурацию периферической крови, наличие стабильности гемодинамики, результаты лучевых методов исследования лёгких. На этапе догоспитальной сортировки в качестве интегральной оценки состояния пациента рекомендуем использовать шкалу NEWS с настороженностью при оценке пациента на уровне 5–6 баллов.

3. В раннем госпитальном периоде следует обращать особое внимание на данные мониторинга пациентов с положительным ОТ-ПЦР на грипп A(H1N1) (AUC 0,78, p<0,0001). Динамику результатов клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования необходимо оценивать интегрально. Уровень балльной оценки пациента SOFA более 4 баллов (p<0,0001) и/или APACHE II более 7 баллов (p<0,0001) - рассматривать показанием к переводу пациента в ОРИТ. Рост уровня SOFA более 5 балла (p<0,0001) и/или APACHE II более 15 баллов (p<0,0001) соответствует снижению индекса оксигенации с 200 до 100 и необходимости коррекции метода респираторной терапии.

4. Своевременный лабораторный скрининг необходим для своевременной диагностики перехода пациентов из 1-й подгруппы во 2-ю и 3-ю подгруппы. Ранними достоверными лабораторными признаками перехода пациентов во 2-ю подгруппу являются нарастание числа лейкоцитов (p<0,0001), С-реактивного белка (p<0,0001), ферментемии (АсАТ, КФК, ЛДГ, p<0,0001), креатинина (p=0,041), азота мочевины мочи (p<0,0001), снижение процентного содержания лимфоцитов (p<0,0001) и количества тромбоцитов (p=0,0001), появление ранних признаков гиперкоагуляции (АЧТВ, R, K, p<0,0001). Переход пациентов в 3-ю подгруппу лабораторно подтверждается: снижением количества лейкоцитов (p<0,0001), нарастанием лимфоцитопении (p=0,0002), креатинина (p=0,0001), азота мочевины мочи (p<0,0001), уровня прокальцитонина (p=0,0083), гиперферментемией (АсАТ, АлАТ, ЛДГ; p=0,0001, p=0,022, p<0,0001, соответственно), показателями гемостаза (R, фибриноген; p<0,0001, p=0,0001, соответственно).

5. В лечении пневмонии у пациентов с гриппом рекомендуем использовать раннюю противовирусную, эмпирическую антибактериальную терапию. При тяжёлом течении пневмонии - стратегию ранней деэскалации антибактериальной терапии. Использование глюкокортикостероидов не имеет положительной прогностической значимости. Использование этапа неинвазивной вентиляции требует тщательного динамического клинического и лабораторного контроля состояния пациента. Гепаринотерапия со скрининг-контролем показателей

методом тромбоэластографии(метрии) является обоснованным направлением лечения. У пациентов ОРИТ рекомендуем перфузионное использование нефракционированного гепарина. В инфузионной терапии обоснованно использовать сбалансированные кристаллоиды с соблюдением нулевого водного баланса у 1-й и 3-й подгрупп, отрицательного - у 2-й подгруппы пациентов. В соответствии с гемодинамическим профилем вазопрессорная поддержка показана пациентам 2-й подгруппы, вазопрессорная и/или кардиотропная поддержка - пациентам 3-й подгруппы. Заместительную почечную терапию необходимо начинать своевременно в связи с признаками гипергидратации, усугублением метаболического ацидоза, ростом уровня креатинина (класс RIFLE 2-3). Особенностью нутриционной терапии у пациентов 2-й и 3-й подгрупп является использование гипернитрогенных питательных смесей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы должны быть исследования, направленные на выявление скрининг-критериев для ранней дифференциальной диагностики грипп- и SARS-CoV-2-ассоциированных ОРДС, определение стратегии лечения пневмонии при микст-вирусной инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кецко, Ю.Л.** Септический шок. Возможность и необходимость установления диагноза на догоспитальном этапе [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, И.Г. Труханова, О.Л. Гелашвили // Врач скорой помощи.- 2014. -№ 9. -С.20-26
2. **Кецко, Ю.Л.** Гемодинамические эффекты гемодиафильтрации при лечении вирусно-бактериальных пневмоний [Текст] / **Ю.Л. Кецко** , Е.А. Стребкова, О.В. Прошина // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови: Материалы VII Международной конференции, Москва, 25-27 июня 2010 г. - С. 102-103.
3. **Кецко, Ю.Л.** Оценка тяжести пациентов с высокопатогенным гриппом на этапах медицинской сортировки [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, И.Г. Труханова, Стребкова Е.А. // Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара: Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции, Тольятти, 9-10 октября 2014 г. - С. 38-41.
4. **Кецко, Ю.Л.** Трудности эмпирической деэскалационной терапии сепсиса (клиническое наблюдение) [Текст] / **Ю.Л. Кецко,** И.Г. Труханова, Е.В. Петровская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. - № 1-2. - С.

59-65.
5. **Кецко, Ю.Л.** Интегральные шкалы тяжести при сепсисе. Практическая ценность [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, Труханова И.Г. // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. - № 3-4. - С. 32-37.
6. **Кецко, Ю.Л.** Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А. В. Лунина , Е. В.Петровская // Общая реаниматология. – 2015, Том 11. - 4. - С. 33-40.
7. **Кецко, Ю.Л.** Использование антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в пандемическом и постпандемическом периоде 2009/2011 года [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В.Лунина, Е.В. Петровская // Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара: Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции, Тольятти, 9-10 октября 2015 г. - С. 25-29.
8. **Кецко, Ю.Л.** Использование импедансной кардиографии в коррекции центральной гемодинамики у больных с вирусно-бактериальной пневмонией в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, И.Г. Труханова, А.В. Лунина // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: Материалы IX Международной научно-практической конференции. - Белгород, 31 марта 2015 г.: М.Г. Петровой. – Белгород : ИП Петрова М.Г., 2015. – Часть III. – 176 с. - ISBN 978-5-9906665-0-4. - С. 29 -33.
9. **Кецко, Ю.Л.** Сравнительный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных данных с исходом сепсиса в ОРИТ [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В.Лунина, О.А. Гусякова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016, - том 16, № 1-2.- С.75-81.
10. **Кецко Ю.Л.** Факторы, определяющие исход инфекции *Acinetobacter baumanii* в условиях ОРИТ [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко // Проблема инфекции при критических состояниях: Материалы XII ежегодной конференции с международным участием. - Москва, 1-2 июня 2016. - С. 38-44.
11. **Кецко, Ю.Л.** Диагностическая ценность клинико-лабораторных данных в прогнозе лечения больных с отёком мозга [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, О.А. Гусякова, Д.П. Кубриков [и др.] // Медицинский альманах. - 2017, № 2 (47) май. - С. 84-87.
12. **Кецко, Ю.Л.** Возвраты в отделение интенсивной терапии. Определение роли инфекционного фактора [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В. Лунина А.В., Лямин А.В. // Проблема инфекции при критических состояниях: Материалы XIII Всероссийской ежегодной конференции с международным участием. Москва, 1-2 июня 2017, - С. 17-22.
13. Лямин, А.В *Pseudomonas aeruginosa* в структуре микрофлоры, выделенной от пациентов, находящихся на стационарном лечении [Текст] / Лямин А.В., Е.В.Петровская, **Кецко Ю.Л.** // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. - 2018. - Т. 20, №4. - С. 387-392.
14. Козлов, А.В. Полирезистентная микрофлора в структуре микроорганизмов,

выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара [Текст] / А.В.Козлов, О.А. Гусякова О.А., А.В. Лямин, **Ю.Л. Кецко** // Клиническая и лабораторная диагностика. - 2018. - 63(9). - С .574-578.

15. **Кецко Ю.Л.** Вариант тяжёлого течения генерализованной вирусной микст-инфекции (описание клинического наблюдения) [Текст] / **Кецко Ю.Л.,** Мазаев А.Ю., Гараева Д.А. // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2018. - 3-4. - С.101- 105.
16. **Кецко, Ю. Л.** Лечение больных с гриппом в стационаре. Оценка факторов риска и направлений лечения : (опыт лечения 2009-2016) / **Ю. Л. Кецк**о, А. В. Лунина, В. Е. Фильберт. - Самара, 2018. - 127 с. : ил. - ISBN 978-5-906607-69-0. - Текст : непосредственный.
17. **Кецко, Ю.Л.** Показатели основного обмена при воспалительном синдроме бактериального генеза: предикторы прогноза или необходимость своевременной коррекции? [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В. Лунина, О.А. Гусякова [и др.]. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - 64(2). - С. 122-127.
18. Кузьмичева, В.И. Группа крови как предиктор гликемии и лактатемии у пациентов в критическом состоянии [Текст] / В.И. Кузьмичева, Ф.Н. Гильмиярова, Н.А. Колотьева, Ю.Л. Кецко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - 64(4). - С. 216-220.
19. Колоденкова, А.Е. Алгоритмы предварительной обработки нечётких данных медицинских обследований пациентов [Текст] / А.Е. Колоденкова, С.Г. Новокщенов, **Ю.Л. Кецко //** Проблемы управления и моделирования в сложных системах: труды XXI Международной конференции 2-3 сентября 2019 г., Самара под редакцией С.А. Никитова, Д.Е. Быкова, С.Ю. Боровика, Ю.Э. Плешивцевой. - 2019 - Самара : Офорт. - Том II, С. 249-254.
20. **Кецко, Ю.Л.** Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с ССВР бактериального генеза [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В. Жестков А.В., О.А. Гусякова [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - 21(4). - С. 359-365.
21. Медведева, Е.Д., Структура микроорганизмов, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии [Текст] / Е.Д.Медведева, **Ю.Л. Кецко,** Д.Д. Исматуллин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. - 65(7). - С. 454-458.
22. **Кецко, Ю.Л.** Основной обмен у пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией [Текст] / **Ю.Л. Кецко**, А.В. Жестков, А.В. Лунина // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 1. – С.27–31.
23. Жестков, А.В. Особенности микрофлоры аутопсийного материала, полученного от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [Текст] / А.В.Жестков, А.В. Лямин, **Ю.Л. Кецко** // Пульмонология. -2021. - 31 (4). -С. 483–489.
24. **Кецко, Ю.Л.** Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у

пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография / Ю.Л. Кецко, О.В. Терешина // Российский кардиологический журнал. - 2022. - № 27 (1). - С. 74-81.

Результат интеллектуальной деятельности:

1. Патент на изобретение №2720824 Способ оценки ближайшего прогноза заболевания и коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов при воспалительном синдроме бактериального генеза / заявитель и патентообладатель **Ю.Л. Кецко** - заявка № 2019115033 от 16.05.2019, дата государственной регистрации 13.05.2020.

2. Патент на изобретение № 2729024 Способ определения неблагоприятного ближайшего прогноза у пациентов с пневмонией при гриппе A/H1N1по характеру сывороточной ферментемии / заявитель и патентообладатель **Ю.Л. Кецко** - заявка № 2020106269 от 10.02.2020, дата государственной регистрации 3.08.2020.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020667676 Система диагностики нутриционной недостаточности пациентов и расчёта необходимой нутритивной терапии пациентов ОРИТ / заявитель и патентообладатель **Ю.Л. Кецко**, С.Г. Новокщенов - заявка № 2020666823, дата поступления 15.12.2020, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 29.12.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДср – среднее артериальное давление
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИО – paO2/FiO2, индекс оксигенации
ИСВЖ – индекс свободной внутригрудной жидкости
ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления
КФК – креатинфосфокиназа
Ле – лейкоциты
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Лф – лимфоциты

НМГ	–	низкомолекулярный гепарин
НФГ	–	нефракционированный гепарин
ОПП	–	острое почечное повреждение
ОЦК	–	объём циркулирующей крови
ОТ-ПЦР	–	метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
ТЭГ	–	тромбоэластография
СРБ	–	С-реактивный белок
УИ	–	ударный индекс
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ЦАБТ	–	целенаправленная антибактериальная терапия
ЧДД	–	число дыхательных движений
ЭАБТ	–	эмпирическая антибактериальная терапия
APACHE II	–	шкала оценки физиологических систем у пациента в ОРИТ
CI	–	для ТЭГ коагуляционный индекс, интегральный показатель системы гемостаза
DO_2	–	индекс доставки кислорода
FiO_2	–	процент кислорода во вдыхаемом воздухе
K	–	для ТЭГ показатель, отражающий плотность сгустка крови
K-S	–	критерий Колмогорова-Смирнова
M	–	среднее арифметическое
Me	–	медиана
NPC:N	–	соотношение небелковых калорий к азоту мочевины мочи
PaO_2	–	парциальное давление кислорода в артериальной крови
$PaCO_2$	–	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
R	–	для ТЭГ показатель, характеризующий энзиматическую часть коагуляционного каскада
RIFLE	–	классификация ОПП
SD	–	стандартное отклонение
SOFA	–	шкала оценки органной дисфункции
SpO_2	–	уровень насыщения крови кислородом

Заказ № _____Объем п.л._____ Тираж 100 экз.

Выходные данные типографии