

І.В. Авраменко**ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ
ФІБРОЗУ ЛЕГЕНЬ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ
ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра сімейної медицини ФПО
(зав. – д. мед. н., доц. І.Л. Височина)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Family Medicine FPO
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: iva56466@gmail.com

Ключові слова: пневмонія, тяжка негоспітальна пневмонія, прогнозування фіброзу після пневмонії
Key words: pneumonia, severe community acquired pneumonia, predicting fibrosis after pneumonia

Реферат. Прогнозування формування фіброза легких після перенесеної тяжкої внебольничной пневмонії. Авраменко І.В. В статті приведені дані про можливість прогнозування формування фіброзних змін через 6 і 12 місяців після перенесеної пневмонії у пацієнтів з тяжкою негоспітальною пневмонією в течение года проспективного спостереження. Доказана можливість використання показателів системного запалення (СРБ більше 87 мг/л на момент початку захворювання) і фіброзу (Transforming growth factor beta - TGF β більше 19675 пг/мл) для оцінки ризику формування віддалених наслідків тяжкої внебольничной пневмонії.

Abstract. The forecasting of development of lung fibrosis after suffering a severe community-acquired pneumonia. Avramenko I.V. The article presents data on the possibility of predicting the formation of fibrous changes in 6 and 12 months after the past pneumonia in patients with severe nosocomial pneumonia during the year of prospective observation. The possibility of using indices of systemic inflammation (SRB over 87 mg/L at the onset of the disease) and fibrosis (Transforming growth factor beta - TGF β over 19675 pg/ml) to assess the risk of long-term consequences of severe community acquired pneumonia has been proved.

Інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів, і насамперед, негоспітальні пневмонії (НП) – поширена і важлива клінічна проблема [2, 4]. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідації та смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання [1, 6]. В Україні за офіційними статистичними даними щорічно на пневмонію хворіє 200-250 тисяч осіб [2, 3], а в США діагностується 4-5 млн випадків захворювання за рік, з яких від 600 тисяч до 1 млн пацієнтів потребують госпіталізації та в 45-60 тисячах випадках констатується смерть від НП чи її ускладнень [7, 8]. Найважчими в діагностичному, терапевтичному та прогностичному плані залишаються пацієнти з тяжким перебігом НП, летальність серед яких коливається від 21 до 58% [7], однак навіть ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності і смертності, що актуалізує пошук можливостей прогнозування ймовірних віддалених наслідків у хворих під час лікування та після перенесеного захворювання, виявлення факторів, що впливають на

тривалість відновлення і/або формування залишкових явищ після перенесеного захворювання, прогнозування віддалених наслідків та виявлення факторів високого ризику формування таких.

Мета роботи – виявити найбільш вагомі предиктори віддалених рентгенологічних (фібротичних) змін у легенях через 6 місяців і 12 місяців після клінічного одужання після перенесеної тяжкої НП та розробити оціночні таблиці і прогностичні моделі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 6 місяців і 12 місяців проведено оцінку інформаційної значущості 58 показників за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic, програма MedCalc), за результатами якого визначили дискримінуючу точку (точку розділу), що характеризує таке значення показника, яке забезпечує оптимальне (найкраще) співвідношення між чутливістю та специфічністю тесту [5]. Дані ROC аналізу представляли як середнє значення площі під

ROC-кривою (AUC - Area Under Curve), побудованою за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), та межею 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Точкою розмежування вважалось значення, найближче до ідеальної точки, де специфічність і чутливість дорівнює одиниці. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. При значенні AUC, рівному 0,5, прогностична цінність відсутня.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами кореляційного аналізу з 58 показників були відібрані 13 факторів, які підвищували ймовірність збереження змін на рентгенограмі ($p < 0,05$). Парні коефіцієнти кореляції Спірмена представлені в таблиці 1.

За результатами ROC-аналізу (табл. 2) визначено, що прогнозування ризику збереження

рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 місяців за групою показників, визначених у фазу розпалу захворювання, таких як 3-4 ступінь ЛН, кількість паличкоядерних нейтрофілів понад 6 %, сатурація кисню менше 94%, рівень TGF β більше за 19675 пг/мл, забезпечує чутливість тестів від 80,7% до 90,3%. Проте їх специфічність варіює в межах 42,1 – 68,4%. Прогнозування за рівнем СРБ понад 87 мг/л, наявністю порушень ФЗД протягом 3 міс., віком пацієнта старше 55 років забезпечує високу специфічність (понад 77%), але низьку чутливість тестів (до 68%). Це зумовлює необхідність оцінювати ризик порушень у легеневої тканині через півроку після перенесеної ТНП лише за сукупністю факторів.

Таблиця 1

Сила та спрямованість кореляційних зв'язків між окремими факторами ризику та змінами в легеневої тканині на рентгенограмі через 6 місяців після одужання ($p \leq 0,05$)

| Фактор | r_s | p |
|---|--------|--------|
| Вік, роки | 0,270 | 0,011 |
| Чоловіча стать | 0,248 | 0,020 |
| Ступінь легеневої недостатності | 0,494 | <0,001 |
| Тривалість лихоманки у фазу розпалу хвороби, днів | 0,219 | 0,040 |
| ЧДР, за 1 хв. | 0,480 | <0,001 |
| Сатурація, % | -0,465 | <0,001 |
| SMRT-CO, бал | 0,549 | <0,001 |
| Кількість паличкоядерних нейтрофілів, % | 0,319 | 0,002 |
| ШОЕ, мм/год. | 0,321 | 0,002 |
| Кількість лімфоцитів, % | -0,472 | <0,001 |
| СРБ при госпіталізації, мг/л | 0,518 | <0,001 |
| TGF при госпіталізації, пг/мл | 0,276 | 0,009 |
| Спірометрія через 3 місяці (порушення ФЗД) | 0,416 | <0,001 |

У практику охорони здоров'я впроваджена багатфакторна математична модель оцінки ризику збереження рентгенологічних ознак змін у легенях через 6 місяців, для чого з 13 вірогідних факторів було обрано 8 і які є доступ-

ними та зручними для застосування у практичній медицині.

Інформативні чинники, які дозволяють прогнозувати ймовірність збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців, подані в таблиці 3.

Фактори ризику щодо збереження змін на рентгенограмі в пацієнтів з тяжким перебігом НП через 6 місяців після одужання

| Фактор ризику | Точка розділення | Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ) | ЧТ/СП (%) | Діагностична значущість (p) |
|---|------------------|------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Вік, роки | ≥56 | 0,663 (0,554-0,760) | 51,6/ 77,2 | 0,009 |
| Стать | чоловіча | 0,630 (0,52-0,730) | 64,5/ 61,4 | 0,032 |
| Ступінь легеневої недостатності | >2 | 0,777 (0,675-0,859) | 83,9/ 63,2 | <0,001 |
| Тривалість лихоманки, дні | >2 | 0,630 (0,521-0,731) | 71,0/ 54,4 | 0,040 |
| ЧДР, за 1 хв. | >23 | 0,785 (0,685-0,866) | 77,4/ 73,7 | <0,001 |
| Сатурація, % | ≤94 | 0,779 (0,678-0,861) | 83,9/ 68,4 | <0,001 |
| SMRT-CO, бал | >0 | 0,787 (0,686-0,867) | 71,0/ 80,7 | <0,001 |
| Кількість паличкоядерних нейтрофілів, % | >6 | 0,692 (0,585-0,786) | 90,3/ 42,1 | 0,002 |
| ШОЕ, мм/год. | >44 | 0,694 (0,586-0,788) | 64,5/ 71,9 | 0,002 |
| Кількість лімфоцитів, % | ≤14 | 0,785 (0,684-0,865) | 67,7/ 78,9 | <0,001 |
| СРБ при госпіталізації, мг/л | >87 | 0,813 (0,716-0,888) | 67,7/ 87,7 | <0,001 |
| TGF β при госпіталізації, пг/мл | >19675 | 0,667 (0,558-0,764) | 80,7/ 52,6 | 0,007 |
| Спірометрія через 3 місяці після одужання | Є порушення | 0,703 (0,596-0,795) | 58,1/ 82,5 | <0,001 |

Примітка. ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності.

Ранжування за показником інформативності Кульбака (I) показало, що перші місця серед показників, що визначають ступінь ризику збереження змін у легеневій тканині за даними рентгенологічного дослідження через 6 місяців після одужання, посідали: рівень СРБ у фазу розпалу захворювання >87 мг/л (I=1,88), ЧДР>23 за 1 хв. (I=1,28), кількість лімфоцитів ≤14% (I=1,17) і рівень сатурації кисню ≤94% (I=1,05).

Далі, використовуючи відповідну вагову кваліфікацію прогностичних коефіцієнтів, обчислювали суму балів ПК (ΣПК) для кожного спостереження і на її основі визначали параметри логістичної регресії:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = b_0 + b_1 \times (\Sigma ПК), \quad (1)$$

де p – теоретична ймовірність формування фіброзних змін на рентгенограмі через 6 міс. після одужання;
 (ΣПК) – сума балів у конкретного пацієнта;
 $b_0 = -8,88$; $b_1 = 0,516$ – обчислені коефіцієнти регресії.

Модель логістичної регресії була адекватною з $p < 0,001$ за критерієм $\chi^2 = 79,95$.

Побудова регресійної моделі з визначенням межових значень сумарного бала дозволила класифікувати вибірку на групи з низьким, середнім і високим ризиком збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців після клінічного одужання. Представлений на рис. 1 взаємозв'язок теоретичних ймовірностей ризику збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців у хворих з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг» наочно демонструє, що високий ризик ($P > 50\%$) прогнозується, якщо ΣПК за всіма складовими перевищує 17 балів.

Інформативні чинники, які дозволяють прогнозувати ймовірність збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців

| Фактор ризику | Точка розділення (за ROC-аналізом) | ПК | Коефіцієнт інформативності Кульбака (I) | Ранг |
|---|------------------------------------|----|---|------|
| СРБ, мг/л | >87 | 7 | 1,88 | 1 |
| ЧДР, за 1 хв. | >23 | 5 | 1,28 | 2 |
| Кількість лімфоцитів, % | ≤14 | 5 | 1,17 | 3 |
| Сатурація, % | ≤94 | 4 | 1,05 | 4 |
| Спірометрія через 3 місяці після одужання | Є порушення | 5 | 1,01 | 5 |
| Ступінь легеневої недостатності | >2 | 4 | 0,94 | 6 |
| Вік, роки | ≥56 | 4 | 0,58 | 7 |
| Стать | чоловіча | 2 | 0,26 | 8 |

Примітка. Значення усіх лабораторних показників, за винятком спірометрії, відповідають періоду розпапу захворювання.

Обчислення теоретичних ймовірностей збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців показало, що ризик був низький, якщо $\sum ПК$ не перевищувала 14 балів. Ця сума була прийнята як порогова. При $\sum ПК < 11$ балів – ризик дуже низький (ймовірність порушень $P < 4,8\%$), при $11 \leq \sum ПК < 14$ балів – ризик низький ($P < 14,6\%$), при $14 \leq \sum ПК < 17$ балів – ризик помірний ($P < 50\%$), при

$17 \leq \sum ПК < 22$ балів – ризик високий ($P > 50\%$), при $\sum ПК \geq 22$ балів – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

Показники ефективності методу прогнозування ймовірності збереження порушень на рентгенограмі через 6 місяців у цілому за 8 факторами ризику становили: специфічність – 94,7% (95% ДІ: 88,9-100%), чутливість – 83,9% (95% ДІ: 70,9-96,8%), точність прогнозу – 90,9% (95% ДІ: 84,9-96,9%).

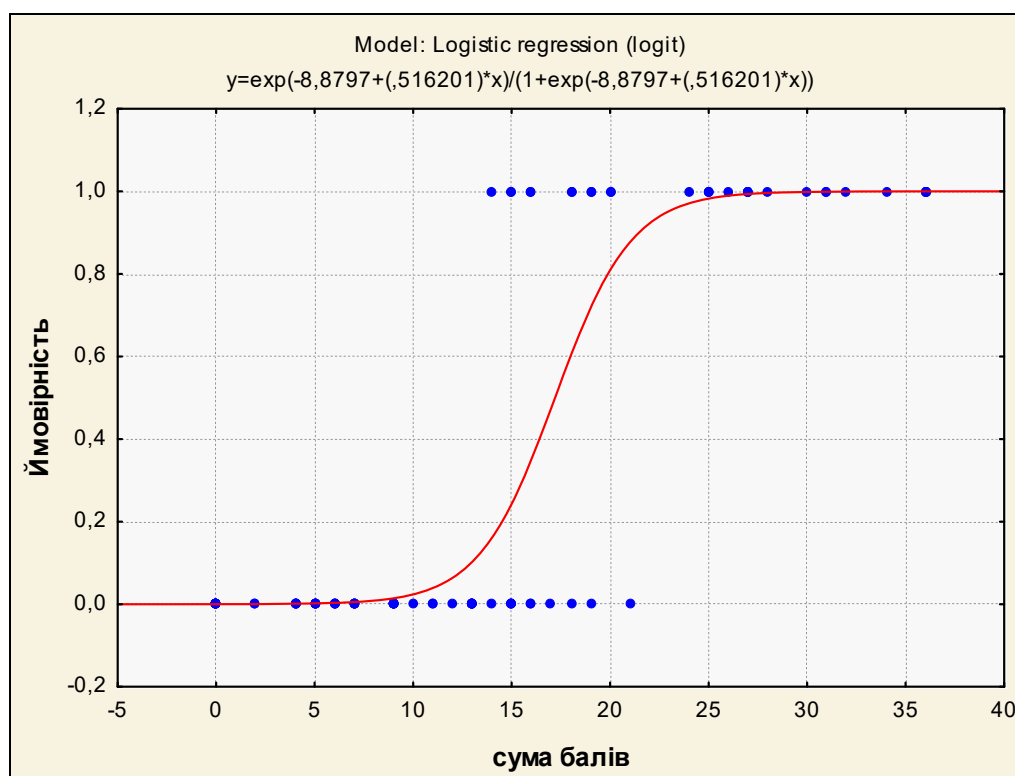


Рис. 1. Залежність теоретичної ймовірності ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 6 місяців після одужання від сумарного бала ПК

Прогнозування наявності порушень на рентгенограмі через 12 місяців після клінічного одужання проводилось аналогічно. Проведений кореляційний аналіз дозволив з 58 показників відібрати 11, які достовірно корелювали з показником збереження змін у легенях на рентгенограмі ($p < 0,05$) протягом року після клінічного одужання.

За результатами ROC-аналізу було визначено дискримінаційні точки для значень кожного фактора, яким відповідають найкращі показники

ефективності методу прогнозування (чутливість і специфічність) (табл. 4). Проте, як і в попередньому випадку, частка з виділених факторів мала високу чутливість і відносно низьку специфічність (3-4 ступінь ЛН, рівень TGF $\beta > 21066$ пг/мл) або, навпаки, прогнозування за окремим фактором забезпечувало високі показники специфічності на тлі невисокої чутливості (вік > 62 років, кілька випадків пневмонії в анамнезі, рівень сатурації кисню $\leq 90\%$, оцінка за шкалою SMRT-CO > 1 бала).

Таблиця 4

Фактори ризику щодо збереження змін на рентгенограмі в пацієнтів з тяжким перебігом НП через 12 місяців після одужання

| Фактор ризику | Точка розділення | Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ) | ЧТ/СП (%) | Діагностична значущість (p) |
|---|------------------|------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Вік, роки | >62 | 0,668 (0,560-0,765) | 41,7/ 92,2 | 0,013 |
| Стать | чоловіча | 0,630 (0,521-0,731) | 66,7/ 59,4 | 0,042 |
| Ступінь легеневої недостатності | >2 | 0,724 (0,618-0,814) | 79,2/ 56,3 | <0,001 |
| Кількість захворювань на пневмонію | >1 | 0,617 (0,507-0,719) | 29,2/ 95,3 | 0,050 |
| Сатурація, % | ≤ 90 | 0,698 (0,591-0,791) | 54,2/ 81,3 | <0,001 |
| SMRT-CO, бал | >1 | 0,675 (0,567-0,771) | 54,2/ 81,3 | 0,010 |
| Кількість паличкоядерних нейтрофілів, % | >13 | 0,656 (0,547-0,754) | 50,0/ 78,1 | 0,023 |
| Кількість лімфоцитів, % | ≤ 14 | 0,668 (0,559-0,765) | 62,5/ 71,9 | 0,006 |
| СРБ, мг/л | >87 | 0,692 (0,585-0,786) | 58,3/ 78,1 | 0,004 |
| TGF β , пг/мл | >21066 | 0,648 (0,539-0,747) | 70,8/ 62,5 | 0,031 |
| Спірометрія через 3 місяці після одужання | є порушення | 0,682 (0,574-0,777) | 58,3/ 78,1 | 0,007 |

Примітки. ЧТ/СП – показники чутливості/специфічності.

Показники інформативності і ПК виділених факторів для прогнозування ймовірності збереження порушень на рентгенограмі через 12 місяців представлені в таблиці 5.

Як видно з таблиці 5, найбільш інформативними факторами, що вказували на високий ризик формування фіброзних змін у легенях хворих, які перенесли ТНП, виявились: вік пацієнтів більше 62 років ($I=1,18$), неодноразові випадки захворювання на пневмонію в анамнезі

($I=0,98$), рівень сатурації кисню $\leq 90\%$ на початку захворювання ($I=0,89$), збереження порушень ФЗД через 3 місяці після клінічного одужання ($I=0,73$).

За сумою прогностичних коефіцієнтів для виділених 10 факторів була побудована логістична регресія з коефіцієнтами $b_0=-5,98$; $b_1=0,337$ і обчислені теоретичні значення ймовірності ризику збереження порушень на рентгенограмі через рік після одужання (рис. 2).

Інформативні чинники, які дозволяють прогнозувати ймовірність збереження порушень на рентгенограмі через 12 місяців

| Фактор ризику | Точка розділення (за ROC-аналізом) | ПК | Коефіцієнт інформативності Кульбака (I) | Ранг |
|---|------------------------------------|----|---|------|
| Вік, роки | >62 | 7 | 1,18 | 1 |
| Кількість захворювань на пневмонію в анамнезі | >1 | 8 | 0,98 | 2 |
| Сатурація, % | ≤90 | 5 | 0,89 | 3 |
| Зміни при спірометрії через 3 місяці після одужання | є порушення | 4 | 0,73 | 4 |
| СРБ, мг/л | >87 | 4 | 0,70 | 5 |
| Кількість паличкоядерних нейтрофілів, % | >13 | 4 | 0,56 | 6 |
| Ступінь легеневої недостатності | >2 | 3 | 0,53 | 7 |
| Кількість лімфоцитів, % | ≤14 | 3 | 0,52 | 8 |
| TGF β, пг/мл | >21066 | 3 | 0,48 | 9 |
| Стать | чоловіча | 2 | 0,26 | 10 |

Примітка. Значення усіх лабораторних показників, за винятком спірометрії, відповідають періоду розпалу захворювання.

Класифікаційні групи ризику формування фіброзних змін на рентгенограмі в пацієнта через 12 місяців після перенесеної ТНП за 10 факторами становили: при $\sum ПК < 9$ балів – ризик дуже низький ($P < 4,7\%$), при $9 \leq \sum ПК < 12$ балів – низь-

кий ($P < 13\%$), при $12 \leq \sum ПК < 18$ балів – помірний ($P < 50\%$), при $18 \leq \sum ПК < 24$ балів – високий ($P > 50\%$), при $\sum ПК \geq 24$ балів – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

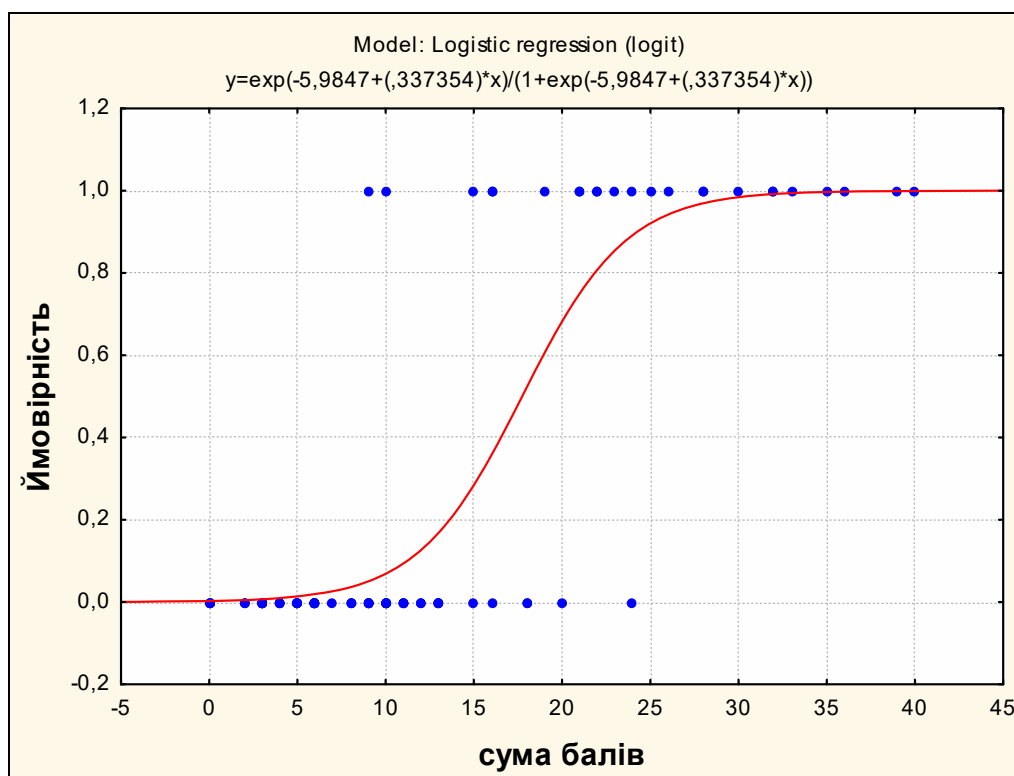


Рис. 2. Залежність теоретичної ймовірності ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 12 місяців від сумарного бала ПК

Практична перевірка ефективності прогнозування ризику збереження порушень у легенях на рентгенограмі через 12 місяців після клінічного одужання за сумарним балом вище 18 показала високу специфічність – 93,8% (95% ДІ: 87,8-99,7%), чутливість – 83,3% (95% ДІ: 68,4-98,2%) і точність запропонованого методу – 90,9% (95% ДІ: 84,9-96,9%).

Таким чином, аналіз особливостей і динаміки рентгенологічних змін у пацієнтів з ТНП протягом року спостереження дозволив зробити певні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Основними показниками, що прямо корелюють зі змінами на рентгенограмі через 6-12

міс. після одужання ($p < 0,05$), є: стать і вік пацієнтів, тяжкість стану, рівні ферменту TGF β і СРБ на момент госпіталізації, наявність змін ФЗД через 3 місяці після одужання та наявність вираженої легеневої недостатності, низька сатурація на початку захворювання.

2. Розроблені оціночні таблиці дозволяють за клініко-анамнестичними і лабораторними показниками, отриманими у хворих під час розпаду захворювання, а також за даними спірографічного дослідження через 3 місяці після одужання прогнозувати наявність порушень на рентгенограмі через 6 місяців і 12 місяців після клінічного одужання з точністю 90,9% (95% ДІ: 84,9 – 96,9%).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина 2 / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. — 2013. — № 1. — С. 5-21.

2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина 2 / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. — 2012. — № 4. — С. 5-17.

3. Перцева Т.О. Гендерные и возрастные особенности течения тяжелой негоспитальной пневмонии у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / Т.О. Перцева, І.В. Авраменко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2015. — № 1 — С. 35-39.

4. Перцева Т.А. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией / Т.А. Перцева, В.В. Дмитриченко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2013. — № 1. — С. 24-30.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — Москва: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

6. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR) / R. Menéndez, A. Torres, J. Aspa [et al.] // Arch. Bronconeumol. — 2010. — Vol. 46, N 10. — P. 543-458.

7. Fukuyama H. Validation of Scoring Systems for Predicting Severe Community-Acquired Pneumonia / H. Fukuyama, T. Ishida, H. Tachibana // Inter. Medicine. — 2011. — Vol. 50. — P.1917-1922.

8. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book / G.J. Gibson, R. Loddenkemper, B. Lundbäck, Y. Sibille // Eur Respir J. — 2013. — Vol. 2, N 3. — P. 559-563.

REFERENCES

1. Feschenko YuI, et al. [Untreated pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (project of clinical guidelines), Part 2.]. Ukr. pulmonol. zhurnal. 2013;1:5-21.

2. Feschenko YuI, et al. [Untreated pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (project of clinical guidelines)]. Ukr. pulmonol. zhurnal. 2012;4:5-17.

3. Pertseva TO, Avramenko IV. [Gender and age features of severe non-hospital pneumonia in patients with concomitant cardiovascular pathology]. Ukr. pulmonol. zhurnal. 2015;1:35-39.

4. Pertseva TA, Dmitrichenko VV. [Scales for assessment of severity state in patients with community acquired pneumonia]. Ukrayinskiy pulmonologichnyi zhurnal. 2013;1:24-30.

5. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package]. Moskva, MediaSfera, 2002;312.

6. Menéndez R., Torres A., Aspa J, et al. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch. Bronconeumol. 2010;46(10):543-458.

7. Fukuyama H, Ishida T., Tachibana H. [Validation of Scoring Systems for Predicting Severe Community-Acquired Pneumonia]. Internal Medicine. 2011;50:1917-22.

8. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. [Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book]. Eur Respir J. 2013;2(3):559-63.

