

Прогноз виникнення пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології

І.С. Борисова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У дослідженні на підставі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників 495 хворих визначені предиктори розвитку пневмоній та створена логістична модель прогнозу виникнення пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології, куди увійшли показники, які є характеристиками перебігу онкологічного захворювання крові, а також показники імунної реактивності.

Ключові слова: прогноз виникнення пневмонії, онкогематологічна патологія, порушення імунітету.

Пневмонії, не дивлячись на втілення в медичну практику сучасних міжнародних [1–3] та державних стандартів діагностики та лікування [4], залишаються значною клінічною проблемою. Не дивлячись на зниження смертності від пневмоній в Україні за останні 12 років, показник лікарняної летальності залишається практично без змін: 0,84 за 2010 рік; 0,87 за 2011 рік [5].

Однією з причин високого рівня захворюваності на пневмонію є зростання кількості хворих з тяжкими порушеннями імунітету. До таких хворих належать і пацієнти з онкогематологічною патологією. За статистичними даними у США приблизно кожні 3 хв реєструють новий випадок онкогематологічного захворювання. Водночас кожні 9 хв один із хворих помирає [6]. В Україні щорічно діагностують до 8 тис. нових випадків гемобластозів. Індекс захворюваності на 100 тис. населення становить: при лімфогранулематозі – 2,5; при ММ – 1,6; при лейкозах – 8,1 [7].

Зниження імунологічних захисних сил організму таких хворих пов'язане як із специфікою онкогематологічного процесу, так і імунодепресивним впливом сучасних схем хіміотерапії (ХТ). Імунологічні дефекти спостерігаються в усіх ланках неспецифічної реактивності. Порушення імунної відповіді у хворих супроводжується змінами процесів диференціювання, проліферації та адаптації її клітин, що спричинюють зниження відповіді клітинної ланки імунітету [8]. Цитостатична терапія онкогематологічного захворювання призводить до зниження концентрації імуноглобулінів і зумовлює порушення гуморальної ланки. Наявність порушень імунітету не тільки ускладнює перебіг онкогематологічного захворювання, але і стає причиною виникнення інфекційних ускладнень (ІУ), у тому числі пневмоній, які також погіршують як прогноз виживання, так і якість життя.

Частоту виникнення ІУ у хворих на тлі онкогематологічної патології реєструють у 30–80% випадків, у більшості епізодів це пневмонії, які визначають найбільшу летальність [9]. Пневмонії досить часто виникають у хворих на множинну мієлому (ММ), їхня частка становить 42%; у хворих з неходжкінськими лімфомами (НХЛ) – 79%. [10].

На сучасному етапі розвиток медицини базується на засадах доказової медицини, що потребує використання статистичних методів та прогнозування. Якщо раніше оцінювання прогнозу виникнення того чи іншого захворювання або його

наслідків ґрунтувалося на аналізі лише клінічних даних та досвіді лікаря, то сьогодні можливе застосування математичного апарату. Кількісний аналіз дає можливість визначити прогностичні критерії оцінювання у числовому вираженні, що збагачує і підкріплює змістовний аналіз, робить його більш доказовим, виключаючи суперечливі методи [11].

Проблемні питання щодо оцінювання факторів впливу на виникнення пневмонії та прогнозування її розвитку на тлі програмного лікування онкогематологічного захворювання є важливими для клініцистів, які працюють з даною категорією хворих. У зв'язку з цим, практична важливість даної проблеми визначає актуальність дослідження.

Мета дослідження: на підставі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників створити математичну модель прогнозу виникнення пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У групу дослідження увійшли 495 хворих, які були госпіталізовані у гематологічний центр «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпро для обстеження та лікування. Ретроспективний етап включав аналіз даних 389 випадків госпіталізації хворих (2011–2014 рр.); проспективний – 106 випадків госпіталізації (2014–2016 рр.). Дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінської Декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Діагноз нозологічної форми онкологічної патології був визначений відповідно до загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [12]; діагноз пневмонії – відповідно до критеріїв Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [4].

Для вирішення поставленої мети були створені формалізовані історії хвороби хворих, де були наведені результати клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, у тому числі мікробіологічних. Усі показники (132 кількісних та якісних (номінальних) показників), які були отримані у дослідженні, вносили в електронну базу даних у вигляді таблиці «об'єкт–ознака», яка в подальшому піддавалася поетапному багатоплановому математично-статистичному обробленню. Це дозволяло досить повно описати найрізноманітніші аспекти стану об'єкту дослідження і характеризувати: перебіг пневмонії, перебіг основного онкогематологічного захворювання та стан імунної системи хворих. Особливості перебігу пневмонії вивчали незалежно від фази перебігу онкогематологічного захворювання.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-

BM47K-749PV-PG3KT); програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). Перевірку гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводили за критерієм Шапіро–Уїлка та критерію Колмогорова–Смірнова з виправленням Ліллефорса; перевірку рівності дисперсій – за допомогою критерію Левіна.

Для міжгрупового порівняння кількісних ознак проводили непараметричний дисперсійний аналіз Краскела–Уоліса, попарне порівняння у групах виконували з поправками на множинні порівняння рівня значущості p . Оцінювання вірогідності відмінностей середніх для кількісних ознак виявляли за критерієм Манна–Уїтні (U); ймовірність відмінностей – з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот та значення показника, близьких до 0 або 100. Для побудови прогностичної моделі використовували парний і множинний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ).

Оцінювання значущості впливу факторів на результат здійснювали за показниками відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом [13]. Для точності передбачення за логістичними рівняннями проводили ROC-аналіз, який включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC), показників чутливості (Se) та специфічності (Sp) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика хворих груп дослідження за онкологічними захворюваннями крові була наступною: хворих на хронічний лімфолейкоз – 82 (16,16%), мієлолейкоз – 29 (5,86%), хворобу Вальденстрема (ХВ) – 34 (6,87%), лімфоми – 26 (5,25%), еритремією – 31 (6,26%), мієломну хворобу (МХ) – 86 (17,37%), на гострі лейкози (ГЛ) – 64/12,93% (із них гострий лімфолейкоз – 35 (7,07%), гострий мієлолейкоз – 17 (3,43%), сублейкемічний мієлоз – 10 (2,02%), гострий монобластний лейкоз – 2 (0,40%); мієлодиспластичний синдром – 23 (4,65%), апластичну анемію (АА) – 83 (16,77%), меланому шкіри – 7 (1,14%), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру – 13 (2,63%) та інші – 17 (3,43%) (тромбастиї, лімфопроліферативні захворювання, геморагічний васкуліт, лімфосаркома, плазмцитома екстрамедулярна).

Для виконання завдань дослідження були сформовані дві вибірки:

- підгрупа А – 249 (50,30%) хворих, у яких у стаціонарі на тлі програмної ХТ, відповідно до форми та стадії онкогематологічного захворювання, розвинулася пневмонія;
- підгрупа Б – 246 (49,70%) хворих без пневмонії.

Вік хворих становив у підгрупі А 58 років (у середньому – 46,0–71,0 року); у підгрупі Б – 65 років (у середньому – 57,0–72,0 року) ($p_{A-B} > 0,05$); співвідношення жінок до чоловіків у групах дослідження становило 2:3. Отже, за віковими та статевими категоріями між хворими груп дослідження розбіжностей не виявлено, що давало можливість їх коректно порівнювати.

Аналіз результатів кореляційного аналізу 132 показників анамнезу, фізикальних даних, результатів лабораторних аналізів та показників імунограм хворих на тлі онкогематологічної патології виявив зв'язок наявності пневмонії з 42 кількісним та якісним чинниками. Кореляційні зв'язки між наявністю у хворих груп дослідження пневмонії та загальноклінічними і лабораторними показниками наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між наявністю пневмонії та загальноклінічними і лабораторними показниками хворих груп дослідження

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ)	p
Задихка	-0,78	<0,001
ЧД, за 1 хв	-0,62	<0,001
Ступінь нейтропенії, $\times 10^9$ /л	-0,47	<0,001
Плеврит	-0,45	<0,001
Кашель	-0,44	<0,001
Наявність Р. aeruginosa	-0,42	<0,001
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	-0,38	<0,001
ФА, од	-0,38	<0,001
Кількість курсів ПХТ	-0,37	<0,001
Глікемія, ммоль/л	-0,34	<0,001
Пулс, за 1 хв	-0,34	<0,001
Т CD19, %	-0,34	<0,001
В CD19, %	-0,28	0,001
ФЧ, од.	-0,26	0,002
Нейтропенія 3 стадії	-0,26	<0,001
Ступенева АБТ	-0,25	<0,001
Кількість збудників	-0,21	<0,001
Мокротиння	-0,17	<0,001
ШОЕ, мм/год	-0,17	<0,001
Ураження селезінки	-0,16	<0,001
CD8, %	-0,15	0,041
Температура тіла, °С	-0,13	0,004
Стадія за Анн-Арборською класифікацією	-0,12	0,007
Ураження лімфатичних вузлів	-0,12	0,010
Ураження печінки	-0,11	0,011
Сечовина, ммоль/л	-0,11	0,016
Креатинін, мкмоль/л	-0,09	0,041
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	0,1	0,03
АТ систолічний, мм рт.ст.	0,13	0,004
Гр + флора	0,14	0,002
CD4, %	0,15	0,048
Гемоглобін, г/л	0,17	<0,001
Лімфоцити, %	0,19	0,006
DR+, %	0,19	0,032
CD4, Г/л	0,27	0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	0,27	<0,001
Послаблене дихання	0,30	<0,001
Скорочення перкуторного звуку	0,31	<0,001
CD4/CD8	0,35	<0,001
Кількість нейтрофільних гранулоцитів, $\times 10^9$ /л	0,41	<0,001
В CD19, Г/л	0,61	<0,001

Відношення шансів впливу загальноклінічних та лабораторних показників на виникнення пневмонії

Показники (1 - так, 0 - ні)	ВШ	95% ДІ	Частка хворих, %		р*
			Підгрупа А	Підгрупа Б	
Кашель	8,42	5,29-13,42	88,76%	18,37%	<0,001
Мокротиння	2,41	1,51-3,84	26,51%	0%	<0,001
Скорочення перкуторного звуку	0,1	0,05-0,22	75,5%	6,75%	<0,001
Послаблене дихання	0,15	0,08-0,28	72,69%	14,72%	<0,001
Задишка	135,89	60,27-306,39	79,92%	2,85%	<0,001
Плеврит	251,71	15,51-4085,93	33,73%	0%	<0,001
Ураження лімфатичних вузлів	1,62	1,12-2,34	43,37%	32,11%	<0,001
Ураження селезінки	1,94	1,35-2,79	50,2%	34,15%	0,011
Ураження печінки	1,61	1,11-2,33	69,48%	58,54%	<0,001
Глікемія, ммоль/л	5,46	3,44-8,66	42,17%	11,79%	0,002
Гр + флора	0,52	0,34-0,79	18,88%	30,89%	<0,001
Наявність P. aeruginosa	107,63	14,82-781,43	30,52%	0,41%	<0,001
Ступенева терапія	2,9	1,98-4,24	49,4%	25,2%	<0,001
Наявність нейтропенії	4,42	3,01-6,5	75,5%	41,06%	<0,001
Нейтропенія 3 ступеня	71,07	4,32-1168,42	12,45%	3,30%	<0,001
Стадія захворювання 3 та 4 за Анн-Арборською класифікацією	1,97	1,33-2,9	37,75%	23,58%	0,001
ЧД > 24 на 1 хв	190,58	68,05-533,74	75,90%	1,63%	<0,001
АТ систолічний ≤118 мм рт.ст.	6,02	3,34-10,87	28,11%	6,10%	<0,001
Пульс >80 уд за 1 хв	7,74	5,09-11,77	61,45%	17,07%	<0,001
Кількість збудників >1	8,89	5,11-15,47	39,76%	6,91%	<0,001
Кількість курсів ПХТ >5	6,92	4,29-11,15	44,98%	10,57%	<0,001
Лейкоцити >5,9 10 ⁹ /л	4,94	2,32-10,5	60,32%	23,53%	<0,001
Нейтрофільні гранулоцити ≤1,7 10 ⁹ /л	5,47	3,66-8,15	58,23%	20,33%	<0,001
Лімфоцити ≤31,8%	4	2,16-7,4	62,00%	28,99%	<0,001
В CD19 ≤0,467 Г/л	107,8	23,55-493,39	76,56%	2,94%	<0,001
В CD19 <14,5%	5,8	2,38-14,13	44,44%	12,12%	<0,001
Т CD19 <42,6%	8,24	4,15-16,38	76,09%	27,85%	<0,001
CD4 ≤24,73%	10,71	3,1-37,02	26,09%	3,19%	<0,001
CD4 ≤0,96 Г/л	4,7	2,35-9,37	71,43%	34,74%	<0,001
CD8 >26,8%	2,71	1,43-5,12	43,48%	22,11%	0,002
CD4/CD8 ≤ 1,21	6,54	3,15-13,59	48,91%	12,77%	<0,001
DR+ ≤4,3%	3,08	1,34-7,11	84,13%	63,24%	0,007
ФА <31, од	5,09	2,36-10,96	59,02%	22,06%	<0,001
ФЧ <4,1, од	3,5	1,57-7,78	42,86%	17,65%	0,002
Креатинін >106,7 мкмоль/л	1,49	1,04-2,13	61,45%	51,63%	0,028
Мочевина >9,7 ммоль/л	3,56	2,07-6,12	24,19%	8,23%	<0,001
Гемоглобін ≤80 г/л	2,5	1,66-3,78	36,55%	18,70%	<0,001
Еритроцити ≤2,65×10 ¹² /л	4,4	2,86-6,76	43,78%	15,04%	<0,001
ШОЕ >34 мм/год	2,72	1,82-4,06	40,96%	20,33%	<0,001
Тромбоцити ≤158×10 ⁹ /л	1,67	1,17-2,39	54,41%	40,65%	0,004

Примітка: * – розбіжності за критерієм χ^2 Пірсона.

За результатами кореляційних зв'язків наявність пневмонії у хворих груп дослідження асоціювалася із скаргами на задишку, показниками частоти дихання (ЧД), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), пульсу, температурної реакції, наявністю плевриту, кашлю, скорочення перкуторного звуку, послабленого дихання та мокротиння. Ці показники є ознаками пневмонії або її ускладненнями, саме тому вони не можуть бути предикторами розвитку пневмонії. Важливо зазначити, що кореляційні коефіцієнти таких показників, як температура тіла ($\rho=0,3$), наявність мокротиння ($\rho=-0,17$), послаблене дихання ($\rho=0,3$), ШОЕ ($\rho=-0,17$) є слабкими та клінічно незначущими. Даний факт доводить їхній незначний внесок для можливості визначення (діагностики) пневмонії у хворих, що було також викладено у попередніх дослідженнях [15].

Результати кореляційного аналізу довели, що наявність пневмонії була зумовлена також ознаками основного онкогематологічного захворювання пацієнтів груп дослідження: кількість курсів ХТ, що передувала виникненню пневмонії ($\rho=-0,37$), ураження селезінки ($\rho=-0,16$), ураження лімфатичних вузлів (ЛВ) ($\rho=-0,12$), ураження печінки ($\rho=-0,11$), стадія за Анн-Арборською класифікацією ($\rho=-0,12$), тромбоцити ($\rho=0,11$), гемоглобін ($\rho=0,17$), еритроцити ($\rho=0,27$).

На наявність пневмонії за даними кореляційного аналізу істотно впливали показники імунної системи хворих груп дослідження та інші показники, що беруть активну участь у протиінфекційному захисті: нейтропенія 3 стадії ($\rho=-0,26$), CD4/CD8 ($\rho=0,35$), кількість нейтрофільних гранулоцитів ($\rho=0,41$), В CD19 ($\rho=0,61$), CD4 ($\rho=0,15$), лімфоцити ($\rho=0,19$), DR+ ($\rho=0,19$), показники фагоцитарної активності (ФА) ($\rho=-0,38$) та фагоцитарного числа (ФЧ) ($\rho=-0,26$).

Для більш детального аналізу були відібрані показники із статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції. Кореляційний аналіз засвідчив, що наявність пневмонії пов'язана зворотними зв'язками передусім з такими показниками, як скарги на задишку ($\rho=-0,78$; $p<0,001$), ЧД ($\rho=-0,62$; $p<0,001$), ступінь нейтропенії ($\rho=-0,47$; $p<0,001$), кашель ($\rho=-0,44$; $p<0,001$) та наявність збудника *P. aeroginosa* ($\rho=-0,42$; $p<0,001$) (табл. 1). Найвпливовішими прямими зв'язками наявність пневмонії пов'язана з показником імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($\rho=0,35$; $p<0,001$); кількістю нейтрофільних гранулоцитів ($\rho=0,41$; $p<0,001$) та В CD19, Г/л ($\rho=0,615$; $p<0,001$).

Після визначення порогового прогностичного рівня для кількісних чинників, що проводилося за допомогою ROC-аналізу з визначенням оптимальної точки відсікання для оцінювання впливу досліджуваних ознак на виникнення пневмонії обчислювалося ВШ з 95% довірчим інтервалом (табл. 2). В аналіз ВШ були включені всі показники, за якими спостерігалися вірогідні розбіжності між групами. Результуюча ознака класифікувалася у бінарному форматі, а саме: 1 – наявність пневмонії; 0 – пневмонія відсутня. При ВШ, що дорівнює 1, означає, що несприятливий результат може бути в обох групах, які порівнювалися з однаковою ймовірністю. Чим більше ВШ, тим ймовірніше поява події – виникнення пневмонії. Визначені у дослідженні критичні рівні для показників імунограм були: нейтрофільні гранулоцити $\leq 1,7 \times 10^9$ /л, CD4 $\leq 24,73\%$, В CD19 $\leq 0,467$ Г/л, DR+ $\leq 4,3\%$, CD4/CD8 $\leq 1,21$, ФА < 31 од. та ФЧ $< 4,1$ од. (табл. 2).

Важливо зазначити, що у дослідженні був визначений рівень нейтрофільних гранулоцитів як критичний – $\leq 1,7 \times 10^9$ /л. Загальноприйнятим є відомий критичний рівень нейтрофільних гранулоцитів у крові нижче $0,5 \times 10^9$, який асоціюється із фатальними наслідками ІУ у хворих на онкогематологічної патології [16]. Отриманий у нашому дослідженні більш високий поріг може бути пояснений тим, що ми визначали його для хворих на пневмонію, причому

без несприятливого результату. У дослідженні також не було і хворих із сепсисом. Критичний для виникнення пневмонії рівень нейтрофільних гранулоцитів нижче за $1,7 \times 10^9$ /л дозволить завчасно модифікувати лікування хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань.

Відношення шансів впливу загальноклінічних та лабораторних показників на виникнення пневмонії наведено у табл. 2.

Як свідчать результати оцінювання ВШ, наявність пневмонії зумовлена впливом низки факторів, що наведені в табл. 2. Найбільший вплив, окрім ускладнень пневмонії, серед номінальних показників мали: скарги на задишку, визначення збудників *P. aeroginosa* та наявність нейтропенії 3 ступеня. Хворі із зазначеними показниками мають шанси розвитку пневмонії відповідно у 135,5; 10,71; 107,8; та 71,07 разу більше ніж без наявності даних факторів.

Серед кількісних показників найбільший вплив на виникнення пневмонії зумовлений показниками імунної системи: CD4/CD8 $\leq 1,21$ (ВШ 6,54 [95% ДІ 3,15–13,59]); CD4 $\leq 24,73$ (ВШ 10,71 [95% ДІ 3,1–37,02])%, CD4 $\leq 0,96$ (ВШ 4,7 [95% ДІ 2,35–9,37]) Г/л; CD8 $> 26,8$ (ВШ 2,71 [95% ДІ 1,43–5,12])%; В CD19 $\leq 0,467$ (ВШ 107,8 [95% ДІ 23,55–493,39]) Г/л; В CD19 $< 14,5$ (ВШ 5,8 [95% ДІ 2,38–14,13])%; Т CD19 $< 42,6$ (ВШ 8,24 [95% ДІ 4,15–16,38])%; DR+ $\leq 4,3$ (ВШ 3,08 [95% ДІ 1,34–7,11])%, ФА < 31 (ВШ 5,09 [95% ДІ 2,36–10,96])% та ФЧ $< 4,1$ (ВШ 3,5 [95% ДІ 1,57–7,78])%, од. (див. табл. 2.). Водночас хворі із зазначеними рівнями показників мають шанси розвитку пневмонії відповідно у 107,8; 3,08; 6,54; 5,09 та 3,5 разу більше, ніж з вищими за дані рівні. Отже, стан імунної системи у хворих на тлі онкогематологічної патології зумовлює розвиток виникнення пневмонії.

Для прогнозу виникнення пневмонії у хворих груп дослідження був проведений простий та множинний логістичний регресійний аналіз, в якому загальноклінічні та лабораторні показники виступали в якості предикторів, а залежкою змінною – наявність або відсутність пневмонії. До аналізу було залучено чинники із визначеною статистичною та/або клінічною значущістю. Під час множинного логістичного регресійного аналізу виявлено, що вірогідно ($p<0,005$) асоціюються з розвитком пневмонії такі фактори ризику (у порядку зменшення ступеню впливу), як: кількість нейтрофільних гранулоцитів, лейкоцитів та показники імунограм – В CD19+ та ФА.

Нейтропенія та її ступінь у хворих на тлі онкогематологічної патології більшістю авторів вважається фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень (ІУ), у тому числі пневмоній [17]. Нейтрофільні гранулоцити є основним компонентом природного захисту організму проти бактеріальних інфекцій, які визначають ступінь імунної відповіді на інфекційний процес [16]. Нейтропенія сприяє тому, що бактеріальні агенти отримують можливість розмножуватися без обмежень і формувати локальні вогнища в легенях. У проведеному дослідженні також отримані дані, які підтверджують, що кількість нейтрофільних гранулоцитів та ступінь нейтропенії зумовлює виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології.

Хворі з онкогематологічною патологією належать до групи хворих з порушеннями імунітету. У дослідженні на достатній кількості спостережень доведено, що показники клітинного імунітету можуть вважатися предикторами виникнення пневмоній. Розвиток пневмонії залежить від багатьох показників клітинної ланки: CD4+%, В CD19+ Г/л, DR+%, CD4/CD8, ФА, од. та ФЧ, од. У логістичне рівняння були включені два показники – В CD19+, Г/л та ФА, од. Відомо, що головними ефекторними клітинами-кіллерами є Т-лімфоцити, що забезпечують розпізнавання і знищення

клітин, які несуть сторонні антигени, у тому числі інфекційні агенти [8].

При онкогематологічних захворюваннях кількість цих клітин знижена відповідно до стадії або нозологічної форми захворювання. Функцією В-лімфоцитів з фенотипом В CD19+ є утворення комплексів з антигенними рецепторами В-лімфоцитів і зниження порогу чутливості цих рецепторів, стимулюючи, таким чином, функціональну активність Т-кіллерів [8]. Також цей фенотип В-лімфоцитів при їхньому зниженні характеризує перерозподіл лімфоцитів у вогнище запалення. Тому зрозуміло, що саме кількісне зниження показника В CD19+ визначено як предиктор виникнення тяжкого ІУ, як пневмонія у хворих на тлі онкогематологічних захворювань. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників, які визначали роль показника В CD19+ при його підвищенні – як ознаку сприятливого прогнозу; при зниженні – як ознаку несприятливого прогнозу у хворих на ММ [18].

Процес фагоцитозу забезпечують поліморфноядерні гранулоцити і макрофаги. В умовах зниженої кількості цих клітин, що спостерігається у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології, важливу роль відіграє функціональна спроможність наявного клітинного імунітету, яку характеризує показник ФА. Фагоцитарна активність лейкоцитів виражається кількістю активних лейкоцитів (фагоцитів) у загальному числі підрахованих нейтрофільних лейкоцитів. Саме цей показник свідчить про значний вагомий вплив на можливість розвитку пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології.

Визначено, що можливість виникнення пневмонії у хворих групи дослідження, у яких показник ФА нижче за 31 вище у 5 разів, ніж у хворих з наближеним до норми ФА. Отже, з позиції можливості визначення предикторів прогнозу виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології, обов'язковим є урахування вторинного імунodefіциту, що розвивається у хворих як патогенетичне підґрунтя основного захворювання і потенціюється сучасними високочислованими схемами ХТ.

Під час розроблення прогностичної моделі використане логістичне рівняння, яке передбачає, що розвиток пневмонії пов'язаний з предикторами відповідно до формули:

$$y = \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)] \quad (1)$$

де у – результат; b_0 – вільний член рівняння регресії; $b_1 - b_n$ – регресійні коефіцієнти; $x_1 - x_n$ – предикторні змінні.

Незалежно від регресійних коефіцієнтів чи величин х, передбачені значення (у) в цій моделі завжди будуть знаходитися у діапазоні від 0 до 1 (1 – є пневмонія, 0 – без пневмонії). У результаті покрокового виключення незалежних змінних отримані параметри рівняння логістичної регресії, куди було включено лише вірогідно значущі предиктори, які наведені у табл. 3.

Рівняння прогностичної моделі прогнозу виникнення пневмонії у хворих групи дослідження має вигляд:

$$ПВП = \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4) / [1 + \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4)] \quad (2)$$

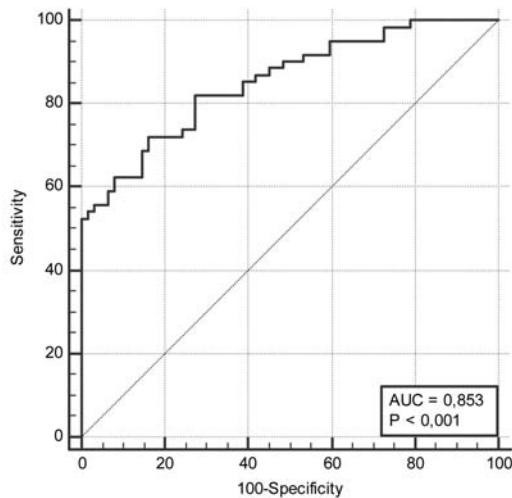
де ПВП – прогноз виникнення пневмонії – результат, що змінюється у діапазоні від 1 (є пневмонія) до 0 (без пневмонії); $b_0 = -2,930$ – вільний член регресійного рівняння; x_1 – кількість лейкоцитів, $10^9/л$, x_2 – кількість нейтрофілів, $10^9/л$; x_3 – показник В CD19, Г/л; x_4 – показник ФА, од.

Оцінювання рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат (χ^2) показала її адекватність: $\chi^2 = 58,60$; $p < 0,001$. В якості показника узгодженості реального розподілу спостережень за наявністю пневмонії та розподілу, отриманого на підставі рівняння логістичної регресії, використовували відсоток конкордації – частку правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень: чим ближче цей показник до 100%, тим вище якість моделі. З урахуванням значення відсотка конкордації, можна стверджувати, що в 75,61% випадків логістична регресійна модель, що складається з відібраних змінних, правильно прогнозує розвиток пневмонії у хворих групи дослідження. Загальну оцінку згоди реальних даних і моделі проводили з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова

Таблиця 3

Параметри прогностичної моделі розвитку пневмонії у хворих групи дослідження за даними логістичного регресійного аналізу

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	-2,930			
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ (x_1)	0,495	0,157	9,948	0,002
Нейтрофільні гранулоцити, $\times 10^9/л$ (x_2)	-1,892	0,645	8,607	0,003
В CD19, Г/л (x_3)	0,198	0,070	8,081	0,005
ФА, од (x_4)	0,080	0,031	6,742	0,009
Логістичне рівняння	$y = \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4) / [1 + \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4)]$			
Хі-квадрат	$\chi^2 = 58,60$ ($p < 0,001$)			
Відсоток конкордації	75,61%			
Тест Хосмера-Лемешова	6,188 ($p = 0,626$)			
<i>Операційні характеристики прогнозування за даними ROC-аналізу</i>				
Чутливість, %	72,13			
Специфічність, %	83,87			
AUC	0,853			
95% ДІ AUC	0,778 – 0,911			
p	$p < 0,001$			
Якісна оцінка моделі	дуже добра			



Мал. 1. Операційні характеристики прогнозування виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології групи дослідження на підставі логістичного регресійного рівняння за даними ROC-аналізу

мешова (6,188; $p=0,626$), який за умови $p>0,05$ свідчить про вірогідність нульової гіпотези щодо збігу реальних та розрахованих даних.

Для оцінювання правильності передбачення за розробленою моделлю орієнтувалися на значення AUC, що свідчить про залежність кількості правильно класифікованих випадків пневмонії до кількості неправильно класифікованих випадків. Якщо AUC знаходилася у межах 0,9–1, то якість моделі вважається відмінною; у межах 0,8–0,9 – дуже доброю; у межах 0,7–0,8 – доброю; у межах 0,6–0,7 – середньою; у межах 0,5–0,6 – незадовільною [14].

Операційні характеристики прогнозування виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології групи дослідження на підставі логістичного регресійного рівняння за даними ROC-аналізу наведені у табл. 3 та на мал. 1.

Прогностична модель, що запропонована, має високі операційні характеристики: чутливість становить 72,13%, специфічність – 83,87%; AUC – 0,853. Ці показники свідчать про добру оцінку прогностичності розробленої моделі прогнозу виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології.

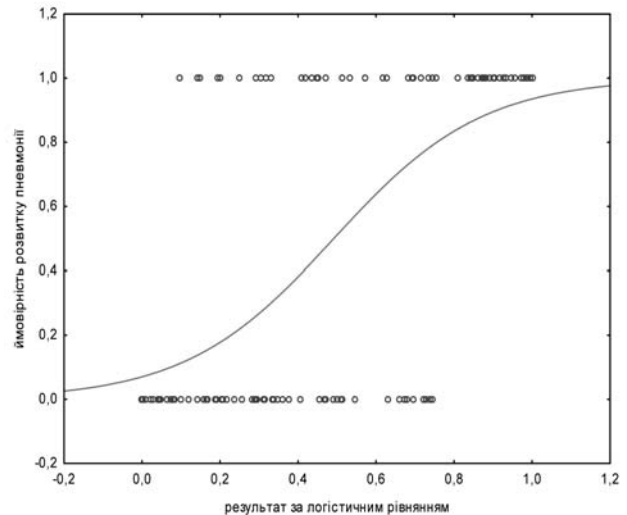
Залежність ймовірності виникнення пневмонії для хворих групи дослідження від обчисленого за логістичним рівнянням результату наведені на мал. 2.

Результати обчислення за логістичним рівнянням теоретичних значень ймовірності розвитку пневмонії для хворих групи дослідження та їхня візуалізація дозволили стверджувати, що якщо розраховане значення ПВП матиме значення менше 0,23, то можливо припустити, що подія не настане – пацієнт не захворіє на пневмонію, оскільки має місце низька ймовірність несприятливого результату ($P<20,18\%$).

В інших випадках:

- при ПВП: 0,23–0,50 – помірна ймовірність розвитку пневмонії ($20,18\% \leq P < 50,08\%$);
- при ПВП 0,51–0,92 – висока ймовірність розвитку пневмонії ($50,08\% \leq P < 90,45\%$);
- при ПВП вище за 0,92 – дуже висока ймовірність розвитку пневмонії ($P > 90,45\%$).

Останнім часом можливості щодо діагностики ІУ у хворих на тлі онкогематологічної патології значно розширилися, у тому числі і за рахунок впровадження нових методів



Мал. 2. Залежність ймовірності виникнення пневмонії для хворих групи дослідження від обчисленого за логістичним рівнянням результату

діагностики, серед яких прогнозування має широкі можливості. Відомий спосіб прогнозування групи ризику у дітей з гострим лімфобластним лейкозом і He-B-клітинними неходжкінськими лімфомами, що отримували ХТ по протоколу BFM – ALL – 90 [19].

У науковому дослідженні для прогнозу виникнення ІУ використовувалися показники імунограми із використанням прогностичних формул з отриманням відповіді до якого класу відноситься хворий – «без ускладнень» або «загроза ускладнень». Отримане у дослідженні рівняння логістичної регресії прогнозу виникнення пневмонії також використовує сучасні методи оцінювання імунної відповіді хворих з онкогематологічною патологією. Визначене на достатній кількості (495 спостережень) рівняння логістичної регресії при використанні у клінічній практиці дозволить на підставі невеликої кількості параметрів, які доступні сьогодні в клініках гематологічного профілю, своєчасно прогнозувати розвиток тяжкої ІУ – пневмонії і завчасно модифікувати лікування для зниження днів перебування у стаціонарі та покращення якості життя хворих. Очікуваним довготривалим результатом може бути зниження летальності.

ВИСНОВКИ

1. На підставі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників 495 хворих визначені предиктори виникнення пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології. Результатами дослідження доведено, що ймовірність виникнення пневмонії у хворих на тлі онкогематологічної патології в найбільшому ступені зумовлена станом імунної реактивності хворих. Серед кількісних показників найбільший вплив на виникнення пневмонії зумовлений показниками імунної системи: $CD4/CD8 \leq 1,21$ (ВШ 6,54 [95% ДІ 3,15–13,59]); $CD4 \leq 24,73$ (ВШ 10,71 [95% ДІ 3,1–37,02])%, $CD4 \leq 0,96$ (ВШ 4,7 [95% ДІ 2,35–9,37]) Г/л; $CD8 > 26,8$ (ВШ 2,71 [95% ДІ 1,43–5,12])%; $V CD19 \leq 0,467$ (ВШ 107,8 [95% ДІ 23,55–493,39]) Г/л; $V CD19 < 14,5$ (ВШ 5,8 [95% ДІ 2,38–14,13])%; $T CD19 < 42,6$ (ВШ 8,24 [95% ДІ 4,15–16,38])%; $DR+ \leq 4,3$ (ВШ 3,08 [95% ДІ 1,34–7,11])%, $\Phi A < 31$ (ВШ 5,09 [95% ДІ 2,36–10,96])% та $\Phi Ч < 4,1$ (ВШ 3,5 [95% ДІ 1,57–7,78])%, од.

2. За результатами проведеного дослідження отримано рівняння логістичної регресії прогнозу виникнення пневмоній у хворих на тлі онкологічної патології:

$$ПВП = \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4) / [1 + \exp(-2,930 + 0,495 * x_1 - 1,892 * x_2 + 0,198 * x_3 + 0,080 * x_4)],$$

де ПВП – прогноз виникнення пневмонії; $b_0 = -2,930$ – вільний член регресійного рівняння; x_1 – кількість лейкоцитів, $10^9/л$, x_2 – кількість нейтрофільних гранулоцитів, $10^9/л$; x_3 – В CD19, Г/л; x_4 – показник фагоцитарної активності, од. При значенні ПВП менше за 0,23 – дуже низька ймовірність розвитку пневмонії; при 0,23–0,50 – помірна ймовірність розвитку пневмонії; при 0,51–0,92 – висока ймовірність розвитку пневмонії; більше за 0,92 – дуже висока ймовірність розвитку пневмонії.

3. На підставі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників

495 хворих отримане рівняння логістичної регресії прогнозу фатальних наслідків при пневмоніях у хворих на тлі онкологічних захворювань крові має відмінні операційні характеристики: чутливість становить 72,13%, специфічність – 83,87%, $AUC = 0,853$.

4. Отримане рівняння логістичної регресії прогнозу виникнення пневмонії при використанні у клінічній практиці у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкологічної патології дозволить прогнозувати настання пневмонії на підставі невеликої кількості параметрів, що доступні на сьогодні в онкогематологічних центрах та спеціалізованих відділеннях. Вірогідний прогноз, щодо виникнення пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічної патології дозволить завчасно оптимізувати їхнє лікування та знизити летальність і кількість днів госпіталізації з цього приводу.

Прогноз виникнення пневмонії у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии
И.С. Борисова

В исследовании на основании статистического анализа комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и иммунологических показателей 495 больных определены предикторы развития пневмоний и создана логистическая модель прогноза возникновения пневмоний у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии, куда вошли показатели, которые являются характеристиками течения онкологического заболевания крови, а также показатели иммунной реактивности.

Ключевые слова: прогноз возникновения пневмонии, онкогематологическая патология, нарушения иммунитета.

The prognosis of pneumonia in patients with impaired immunity against the background of oncohematological pathology
I.S. Borisova

In the study, based on the statistical analysis of a complex of clinicolaboratory, anamnestic and immunological indices of 495 patients, the predictors of pneumonia development were determined and a logistic model of the prognosis of pneumonia emerged in patients with impaired immunity against the background of oncohematological pathology, which included indicators that are characteristics of the oncological blood disease, as well as indices of immune reactivity.

Key words: prognosis of pneumonia, oncohematological pathology, immunity disorders.

Сведения об авторе

Борисова Инна Станиславовна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9. E-mail: Doctorinnaborisova1@gmail.com

(Список литературы находится в редакции)

Статья поступила в редакцию 22.12.17