

## ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУ ЛЕТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ПНЕВМОНІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КРОВІ

Доц. І. С. БОРИСОВА, проф. Л. В. КРЯЧКОВА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна*

**На основі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників пацієнтів із порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові визначено предиктори летального наслідку перебігу пневмоній. Отримано рівняння логістичної регресії прогнозу летальних наслідків, застосування якого у клінічній практиці дасть змогу об'єктивізувати оцінку стану пацієнта та надати йому відповідну допомогу.**

*Ключові слова: пневмонія, порушення імунітету, онкологічні захворювання крові, прогноз, летальний наслідок.*

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за період 2000–2012 рр. серед 10 провідних причин смерті у світі інфекції нижніх дихальних шляхів зайняли 4-е місце, при цьому у 2012 р. від зазначеної патології померли 3,1 млн осіб [1]. У теперішній час науковці відзначають тенденцію до важкого перебігу пневмоній [2]. У першу чергу це стосується таких категорій пацієнтів, як люди старшого та старечого віку, хворі на пневмонії військовослужбовці; хворі на алкоголізм та ін'єкційні наркомани, особи з муковісцедозом та бронхоектазами, хворі на ВІЛ/СНІД; пневмонії набувають поширення під час епідемій грипу. Особливу групу ризику становлять хворі з онкологічними захворюваннями крові, які мають тяжкі порушення імунітету.

В останні десятиліття у світі відзначено стійку тенденцію до збільшення онкологічних захворювань крові. Цей факт визначає підвищену увагу дослідників до питань удосконалення діагностичних підходів, оптимізації та модифікації програм хіміотерапевтичного лікування різних типів цих захворювань [3–5]. Сучасна цитостатична терапія та схеми високодозної хіміотерапії (ХТ) значною мірою дають змогу контролювати пухлинну прогресію та збільшують тривалість життя хворих. Водночас успіх у лікуванні цих пацієнтів часто визначається можливостями профілактики і лікування інфекційних ускладнень (ІУ), які внаслідок вторинного імунодефіциту є дуже поширеними. Часто саме ІУ, в тому числі пневмонії, стають безпосередньою причиною смерті [6]. Хвороби органів дихання є найбільш поширеними ІУ у хворих на хронічний лімфолейкоз та множинну мієлому [7]. При проведенні цитостатичної терапії гемобластозів частота ІУ становить понад 80%, насамперед це стосується сепсису і пневмонії [6]. При цьому ІУ, які виникають у пацієнтів із гострими лейкозами та злоякісними лімфомами на фоні нейтропенії, стають причиною летальних наслідків у 30–70%

випадків і фактично конкурують з основним захворюванням [7]. Прогресуюче збільшення кількості випадків летального завершення пневмоній визначається навіть за умов використання сучасних антибактеріальних препаратів. Рівень летальності у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії сягає 40% [6].

Важливість проблеми діагностики та лікування пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові пояснюється значною частотою виникнення, мізерністю клінічних проявів, тяжким перебігом, частими ускладненнями та стрімким розвитком летальних наслідків [8, 9]. Науковці-пульмонологи вважають, що принципово значення має оцінка ступеня тяжкості пневмонії на підставі вираженості клінічних проявів, яка дає змогу виділити хворих, що потребують інтенсивної терапії, визначити найбільш оптимальну лікувальну тактику (вид і об'єм антибактеріальної, дезінтоксикаційної терапії) та оцінити прогноз [9]. Об'єктивна оцінка тяжкості пневмонії через визначення прогностичних чинників летальних наслідків у хворих на фоні онкологічних захворювань крові дасть змогу встановити прогноз захворювання і своєчасно скоригувати лікування.

Мета нашого дослідження — визначити предиктори летальних наслідків пневмоній у хворих із тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові на основі статистичного аналізу комплексу клініко-лабораторних, анамнестичних та імунологічних показників.

Дослідження проводилися у гематологічному центрі КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» (Дніпро). На першому етапі ретроспективно аналізувалися архівні дані 605 випадків госпіталізацій хворих з онкологічними захворюваннями крові (2011–2014 рр.). Другий етап присвячений проспективному обстеженню 206 хворих (2014–2016 рр.). Діагноз нозологічної форми онкологічного захворювання крові було

верифіковано згідно із загальноприйнятими клінічними та морфологічними критеріями [4], діагноз пневмонії – відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 № 128 [9]. Серед загальної кількості госпіталізацій первинних хворих із приводу основного захворювання було 258 (31,81%), із діагнозом пневмонії – 98 (12,08%); 455 (56,10%) госпіталізацій пов'язані з проведенням ХТ відповідно до стадії та форми онкологічного захворювання крові. Особливості перебігу пневмонії вивчали незалежно від її фази. На третьому етапі створювали формалізовані історії хвороби, де було наведено результати клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, у тому числі мікробіологічних; основні групи антибактеріальних препаратів, терміни їх застосування. Комп'ютерна база даних слугувала вирішенню статистичної задачі виявлення кореляційних зв'язків між показниками, що характеризували перебіг пневмонії та онкологічного захворювання крові, для побудови прогностичної залежності летального наслідку пневмонії у таких пацієнтів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Statistica 6,1, Microsoft Excel у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial, version 17,4. Ймовірність відмінностей відносних показників оцінювалася з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Статистично достовірним вважався рівень значущості  $p < 0,05$  (5%) [10]. Для встановлення чинників впливу на несприятливий результат виконувався факторний аналіз за методом головних компонент із використанням варимакс-обертання. Для побудови прогностичної моделі використовувався парний і множинний регресійний аналіз. Оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалася за показниками відношення шансів (ВШ, англ. *odds ratio* – OR) з 95%-вим довірчим інтервалом (ДІ) [11, 12]. Для точності передбачення за логістичними рівняннями та визначення дискримінаційної здатності різних показників проводився ROC-аналіз, що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC – area under the curve) зі стандартною похибкою площі під кривою та 95%-вим ДІ; показників чутливості (Se) та специфічності (Sp). ROC-аналіз вважався адекватним при статистично значущій відмінності величини AUC від величини 0,5 [12].

Серед 811 пацієнтів, у яких було діагностовано ІУ на фоні програмного лікування, у 270 (33,29%) визначено бронхіти (1-а група); у 162 (19,98%) – пневмонії без тяжких легеневих ускладнень та з позитивним завершенням пневмонії (2-а група); у 112 (13,81%) – пневмонії тяжкого перебігу з позитивним завершенням пневмонії (3-я група); у 267 (32,92%) – пневмонії з летальним завершенням пневмонії (4-а група).

Характеристика груп дослідження за онкогематологічними захворюваннями була такою: хворих на хронічні лейкози – 489 (в тому числі на хронічний лімфолейкоз – 152 (18,74%), хронічний мієлолейкоз – 41 (9,86%), мієломну хворобу – 116 (14,3%), хворобу Вальденстрема – 47 (5,8%), лімфоми – 65 (5,67%), лімфосаркоми – 2 (0,25%), мієлодиспластичний синдром – 33 (4,07%), еритремію – 33 (4,07%); хворих на гострі лейкози – 184 (22,69%) (із них на гострий лімфолейкоз – 92 (11,34%), гострий мієлолейкоз – 80 (9,86%), сублейкемічний мієлоз – 10 (1,23%), гострий монобластний лейкоз – 2 (0,25%)); хворих на апластичну анемію – 83 (10,23%), меланому шкіри – 7 (0,86%), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру – 24 (2,96%), інші (тромбастенія, геморагічний васкуліт, плазмоцитома екстрамедулярна – 24 (2,96%). Співвідношення жінок і чоловіків становить 2:3.

Аналіз результатів кореляційного аналізу 132 показників анамнезу, фізикальних даних, результатів лабораторних аналізів та імунограм свідчить про наявність достовірних зв'язків летального наслідку пневмонії у хворих з онкологічними захворюваннями крові з 61 кількісним та якісним чинниками. Для більш детального аналізу було відібрано показники зі статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції, а саме такі, що характеризували стан пацієнта і його основне онкологічне захворювання: еритроцити ( $\rho = -0,61$ ;  $p < 0,001$ ); тромбоцити ( $\rho = -0,40$ ;  $p < 0,001$ ); лейкоцити ( $\rho = -0,63$ ;  $p < 0,001$ ); Нв ( $\rho = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ); кількість курсів ХТ – 8 і більше ( $\rho = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ), глікемія ( $\rho = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), PS ( $\rho = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ). До показників, що характеризували перебіг пневмонії, належали: кашель ( $\rho = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ), кровохаркання ( $\rho = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ), ШОЕ ( $\rho = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ), вологі хрипи ( $\rho = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), частота дихання (ЧД) ( $\rho = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ) та наявність грамнегативного збудника ( $\rho = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ). Виділено показники, що характеризували стан імунної реактивності хворих: кількість нейтрофілів ( $\rho = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ); CD56, % ( $\rho = -0,86$ ;  $p < 0,001$ ); CD56, г/л ( $\rho = -0,86$ ;  $p < 0,001$ ); CD4/CD8 ( $\rho = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ); лімфоцитів, % ( $\rho = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ); CD4, % ( $\rho = -0,56$ ;  $p < 0,001$ ); CD4, г/л ( $\rho = -0,49$ ;  $p < 0,001$ ); T CD19, % ( $\rho = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ); V CD19, г/л ( $\rho = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ); НСТ-тест стимульований ( $\rho = -0,45$ ;  $p < 0,001$ ); ФА ( $\rho = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ); IgG ( $\rho = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ); НСТ-тест спонтанний ( $\rho = -0,30$ ;  $p < 0,001$ ), ступінь нейтропенії ( $\rho = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ).

Ураховуючи те що кількісні показники об'єктивного і лабораторного обстежень хворих корелюють між собою, для редукції даних було проведено факторний аналіз кількісних ознак, що впливають на летальність. Застосовувалися метод виділення головних компонентів та процедура варимакс-обертання. У результаті виявлено п'ять груп факторів, які визначають загальну дисперсію

Таблиця 1

**Критичні значення показників (optimal cut-off value) клінічних та лабораторних досліджень хворих з онкологічними захворюваннями крові для прогнозування летального наслідку пневмонії за результатами ROC-аналізу**

Показники	AUC	95 % ДІ AUC	Se, %	Sp, %	Оптимальна точка відсікання
ЧД, за хв	0,692	0,659–0,724	45,32	89,52	> 27
Пульс, за хв	0,797	0,768–0,824	64,91	91,36	> 92
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	0,901	0,850–0,939	72,73	93,43	$\leq 2,98$
Гемоглобін, г/л	0,793	0,763–0,820	79,03	69,30	$\leq 90$
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	0,876	0,852–0,898	73,03	90,24	$\leq 2$
ШОЕ, мм/год	0,731	0,699–0,761	70,04	66,73	> 33
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	0,745	0,713–0,775	61,28	80,63	$\leq 60$
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л	0,718	0,685–0,749	59,55	80,51	$\leq 1,4$
Лімфоцити, %	0,874	0,832–0,908	74,16	85,65	$\leq 19,9$
В CD19, %	0,801	0,735–0,858	86,05	70,68	$\leq 10,3$
Т CD19, %	0,872	0,822–0,913	90,00	79,01	> 58,29
CD4, %	0,921	0,879–0,952	86,05	93,81	$\leq 21,77$
CD4, г/л	0,849	0,793–0,895	81,40	85,45	$\leq 0,61$
CD4/CD8	0,965	0,932–0,984	97,67	84,54	$\leq 1,09$
CD56, %	1,000	0,961–1,000	100,0	100,0	$\leq 6,7$
CD56, г/л	1,000	0,961–1,000	100,0	100,0	$\leq 0,088$
Ig G, г/л	0,739	0,675–0,797	81,82	62,35	$\leq 8,22$
НСТ-тест спонтанний, ОД	0,698	0,625–0,764	100,0	38,69	$\leq 5$
НСТ-тест стимульований, ОД	0,802	0,736–0,857	62,79	86,13	$\leq 26$

Примітки. AUC (area under curve) – чисельний показник площі під ROC-кривою; Se – показник чутливості; Sp – показник специфічності;  $p < 0,001$  – достовірні розбіжності між AUC і 95% ДІ AUC.

на 63,3% і дають змогу установити чинники, що впливають на летальність хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові. Для оцінки ймовірності розвитку у пацієнта летального наслідку було проведено простий та множинний логістичний регресійний аналіз. При простому логістичному регресійному аналізі для оцінки ймовірності настання досліджуваної бінарної події (помер чи вижив) розраховувалося відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ. Відсутність ефекту впливу чинника визначалася при ВШ, яке дорівнював 1; значення ВШ від 0 до 1 відповідало зниженню ризику; значення ВШ більше 1 вказувало на підвищений ризик летального наслідку в обстежених хворих. Чим більше ВШ, тим більш імовірним є настання події [10]. Пороговий прогностичний рівень для кількісних показників установлювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням операційних характеристик: чутливості, специфічності, площі під ROC-кривою та оптимальної точки відсікання для досягнення найкращих результатів (чутливості + специфічності) для кожного параметру. Отримані граничні показники використовували як класифікаційне значення для групи хворих із ризиком летального наслідку [12]. Порогові точки для показників із найбільшим детермінаційним впливом на летальний наслідок у хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань наведено в табл. 1.

Порогові точки для показників із найбільшим детермінаційним впливом на виникнення летального наслідку завершення пневмонії становили: для ЧД > 27; пульсу > 92; лейкоцитів  $\leq 2,98 \times 10^9$ /л; гемоглобіну  $\leq 90$  г/л; еритроцитів  $\leq 2 \times 10^{12}$ /л; ШОЕ > 33 мм/год; тромбоцитів  $\leq 60 \times 10^9$ /л; нейтрофілів  $\leq 1,4 \times 10^9$ /л; лімфоцитів  $\leq 19,9\%$ ; В CD19  $\leq 10,3\%$ ; Т CD19 > 58,29%; CD4  $\leq 21,77\%$ ; CD4  $\leq 0,61$  г/л; CD56  $\leq 6,7\%$ ; CD56  $\leq 0,088$  г/л; CD4/CD8  $\leq 1,09$ ; НСТ-тесту стимульованого  $\leq 26$  ОД; НСТ-тесту спонтанного  $\leq 5$  ОД; Ig G  $\leq 8,22$  г/л.

Ураховуючи те що моделі з AUC < 0,7 не мають достатньої прогностичної значущості [12], з подальшого аналізу було виключено показники із меншою та близькою до цього значення площею під кривою. Серед однакових показників з різними одиницями виміру було обрано ті, що мали кращі операційні характеристики. Решту кількісних ознак для розрахунку ВШ було переведено у бінарний формат відносно порогового прогностичного рівня. Показники оцінки впливу клінічних та лабораторних досліджень хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові на можливість вижити за результатами логістичного регресійного аналізу наведено в табл. 2.

За результатами простого логістичного регресійного аналізу ймовірність виникнення

**Оцінка впливу показників клінічних та лабораторних досліджень на можливість вижити у хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові**

Показники (1 — так, 0 — ні)	ВШ	95 % ДІ	Частка хворих, %	
			живі, $n = 544$	померлі, $n = 267$
Кашель	4,99	3,14–7,93	68,01	91,39
Курси ХТ $\geq 8$	4,55	3,3–6,29	18,57	50,94
Кровохаркання	28,61	11,3–72,41	0,92	20,97
Наявність <i>P. aeruginosa</i>	5,45	3,91–7,6	15,99	50,94
Грамнегативні збудники	5,73	4,14–7,94	17,83	55,43
Глікемія	6,92	4,99–9,59	26,65	71,54
Нейтропенія 3-ї ст.	12,45	8,13–19,08	6,07	44,57
Кількість нейтрофілів $\leq 1,4 \times 10^9$ /л	6,26	4,51–8,69	17,65	57,30
Вологі хрипи	28,1	14,72–53,65	2,02	36,7
Пульс $> 92$ уд. за хв	19,15	12,96–28,28	8,64	64,42
Лейкоцити $\leq 2,98 \times 10^9$ /л	37,93	15,43–93,23	6,57	72,73
Гемоглобін $\leq 90$ г/л	8,51	6,02–12,03	30,7	79,03
Еритроцити $\leq 2 \times 10^{12}$ /л	24,58	16,64–36,29	9,93	73,03
Тромбоцити $\leq 60 \times 10^9$ /л	6,5	4,7–9,0	19,67	61,42
Лімфоцити $\leq 19,9$ %	17,13	9,39–31,24	14,35	74,16
В CD19 $\leq 10,3$ %	14,86	5,81–38,05	29,32	86,05
Т CD19 $> 58,29$ %	33,87	12,57–91,22	20,99	90,0
CD4 $\leq 21,77$ %	93,53	33,0–265,09	6,19	86,05
CD4/CD8 $\leq 1,09$	112,07	25,72–488,25	15,46	95,35
CD56 $\leq 6,7$ %	8787,0	170,74–452227,29	0	100,0
IgG $\leq 8,22$ г/л	7,45	3,26–17,03	37,65	81,82
НСТ-тест стимульований $\leq 26$ %	10,48	4,78–22,99	13,87	62,79

\*  $p < 0,001$  — розбіжності між групами за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

летального наслідку пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові зумовлена, в першу чергу, станом імунної відповіді хворих: CD4  $\leq 21,77$  % (ВШ 93,53 [95 % ДІ 33,0–265,09]); Т CD19  $> 58,29$  % (ВШ 33,87 [95 % ДІ 12,57–91,22]); CD56  $\leq 6,7$  % (ВШ 8787,0 [95 % ДІ 170,74–452227,29]); CD4/CD8  $\leq 1,09$  (ВШ 112,07 [95 % ДІ 25,72–488,25]); НСТ-тестом стимульованим  $\leq 26$  % (ВШ 10,48 [95 % ДІ 4,78–22,99]).

Прогноз настання летального наслідку пневмонії в обстежених хворих відображають також показники, що характеризують її перебіг: кількість лейкоцитів  $\leq 2,98 \times 10^9$ /л (ВШ 37,93 [95 % ДІ 15,43–93,23]), кровохаркання (ВШ 28,61 [95 % ДІ 11,3–72,41]), вологі хрипи (ВШ 28,1 [95 % ДІ 14,72–53,65]); кашель (ВШ 4,99 [95 % ДІ 3,14–7,93]); наявність грамнегативних збудників (ВШ 5,73 [95 % ДІ 4,14–7,94]) та *P. aeruginosa* (ВШ 5,45 [95 % ДІ 3,91–7,6]). Летальність у хворих із пневмоніями на фоні онкологічного захворювання крові можна прогнозувати за показниками, що характеризують перебіг онкологічного захворювання: гемоглобін  $\leq 90$  г/л (ВШ 8,51 [95 % ДІ 6,02–12,03]); еритроцити  $\leq 2 \times 10^{12}$ /л (ВШ 24,58 [95 % ДІ 16,64–36,29]); тромбоцити  $\leq 60 \times 10^9$ /л (ВШ 6,5 [95 % ДІ 4,7–9,0]); лімфоцити  $\leq 19,9$  %

(ВШ 17,13 [95 % ДІ 9,39–31,24]); кількість курсів ХТ  $> 8$  (ВШ 4,55 [95 % ДІ 3,3–6,29]) глікемія (ВШ 6,92 [95 % ДІ 4,99–9,59]); кількість нейтрофілів  $\leq 1,4 \times 10^9$ /л (ВШ 6,26 [95 % ДІ 4,51–8,69]).

Аналіз взаємозв'язку між однією залежною ознакою (помер чи вижив), яка відіграє роль результуючого показника, і низкою кількісних та якісних показників проводився з використанням моделі логістичної регресії з покроковим алгоритмом включення предикторів [12]. При розробленні прогностичної моделі як основу використано логістичне рівняння, яке передбачає, що настання летального наслідку пневмонії пов'язане з предикторами відповідно до формули:

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 \times x_1 + \dots + b_n \times x_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1 \times x_1 + \dots + b_n \times x_n)},$$

де  $y$  — результат (у нашому дослідженні — прогноз летального наслідку (ПФН));  $b_0$  — вільний член рівняння регресії;  $b_1 - b_n$  — регресійні коефіцієнти;  $x_1 - x_n$  — предикторні змінні. Незалежно від регресійних коефіцієнтів чи величин  $x$  передбачені значення (ПФН) у цій моделі завжди перебувають у діапазоні від 0 до 1 (1 — помер, 0 — вижив). Якщо розрахована ймовірність летального наслідку матиме значення менше 0,5, можливо припустити,

**Прогноз летального наслідку у хворих із пневмоніями  
на фоні онкологічних захворювань крові за даними логістичного регресійного аналізу**

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії $\beta$	Стандартна похибка коефіцієнта $\beta$	$\chi^2$ Вальда	$p$ -value $\chi^2$ Вальда
Вільний член рівняння	-19,714			
Грамнегативні збудники ( $x_1$ )	2,840	2,158	4,643	0,031
Еритроцити ( $x_2$ )	-4,404	1,229	6,887	0,009
CD4/CD8 ( $x_3$ )	-4,298	2,945	5,905	0,015
Лейкоцити ( $x_4$ )	-1,327	0,576	3,856	0,050
Нейтропенія 3-ї ст. ( $x_5$ )	19,354	4,167	12,108	0,001
IgG ( $x_6$ )	-0,154	0,174	8,661	0,003
$\chi^2$		$\chi^2 = 188,36$ ( $p < 0,001$ )		
Конкордація, %		99,44		
Тест Хосмера — Лемешова		0,220 ( $p = 0,997$ )		

що подія не настане (пацієнт не помер); в іншому випадку (ймовірність більше 0,5) передбачається її настання. У процесі логістичного регресійного аналізу розраховувалися коефіцієнти регресії  $\beta$ , які описують зміну ризику летального наслідку при зміні на одиницю визначеного фактору ризику (предиктора), його помилку та статистику  $\chi^2$  Вальда. Покрокове включення незалежних змінних дало змогу отримати параметри рівняння логістичної регресії, наведені в табл. 3, в яку включено лише достовірно значущі предиктори виникнення

летального наслідку пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

Для кількісних предикторів показник у рівнянні заносився в загальноприйнятих одиницях виміру залежно від використаного методу дослідження: для бінарних показників — як 1, якщо присутній цей чинник, 0 — якщо відсутній.

Рівняння ФН для хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові матиме вигляд:

$$ПФН = \frac{\exp(-19,714 + 2,840 \times x_1 - 4,404 \times x_2 - 4,298 \times x_3 - 1,327 \times x_4 + 19,354 \times x_5 - 0,154 \times x_6)}{1 + \exp(-19,714 + 2,840 \times x_1 - 4,404 \times x_2 - 4,298 \times x_3 - 1,327 \times x_4 + 19,354 \times x_5 - 0,154 \times x_6)}$$

де ПФН — результат, що змінюється у діапазоні від 1 (помер) до 0 (вижив);  $b_0 = -19,714$  — вільний член регресійного рівняння;  $x_1$  — наявність грамнегативних збудників пневмонії (1 — так, 0 — ні);  $x_2$  — показник кількості еритроцитів;  $x_3$  — показник імунорегуляторного індексу (CD4/CD8);  $x_4$  — показник кількості лейкоцитів;  $x_5$  — нейтропенія 3-ї ст. (1 — так, 0 — ні);  $x_6$  — показник IgG.

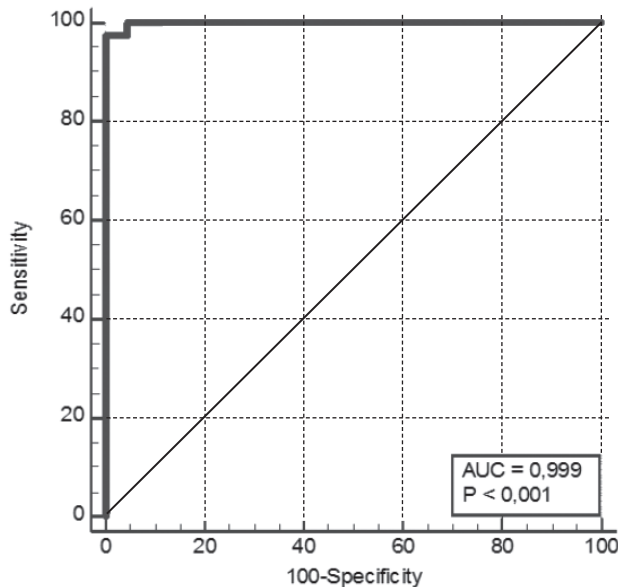
Отже, при отриманні під час розрахунку ПФН для конкретного пацієнта результату за рівнянням більше 0,5 можливо зробити прогноз про високий ризик летального наслідку; при значенні до 0,5 включно — сприятливий прогноз. Оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії ПФН за даними ROC-аналізу подано у вигляді графіка.

Оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії ПФН за значенням  $\chi^2$  показала його адекватність:  $\chi^2 = 188,36$  ( $p < 0,001$ ). Частка точного передбачення фактичної належності хворих до тієї чи іншої групи (вижив або помер) становила 99,44%, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за смертельними випадками та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера — Лемешова показала їх суттєвий збіг, оскільки

$p = 0,997$ , що дає змогу прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичних та реальних результатів хвороби. Оцінка прогностичної точності отриманого рівняння ПФН за формою ROC-кривої і площі під нею (AUC) довела, що AUC становила 0,999. Таким чином, прогностична модель ПФН у вигляді отриманого в дослідженні рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: чутливість — 97,67%, специфічність — 100,0%, площа під ROC-кривою — 0,999 (рисунок).

Отже, за даними ROC-аналізу, враховуючи критичне значення точки відсікання (optimal cut-off value) для розрахованого за логістичним рівнянням результату, можна стверджувати, що прогнозувати ризик летального наслідку у хворого ми можемо при отриманні значення  $> 0,278$ . Таким чином, для розробленої логістичної моделі можливо запропонувати шкалу ПФН за результатами рівняння: до 0,278 — оцінюють ризик летального наслідку як низький; від 0,278 до 0,500 — підвищений; вище 0,500 — дуже високий.

Відомо, що тяжкість стану хворих на пневмонію визначається вираженістю інтоксикації, порушеннями метаболізму, ступенем дихальної, серцево-судинної недостатності та наявністю ускладнень [13]. Загальноновизнаним є їх розподіл за ступенем тяжкості перебігу пневмонії: легкий, середньої тяжкості



Операційні характеристики	Показники
Чутливість, %	97,67
Специфічність, %	100,0
AUC	0,999
95 % ДІ AUC	0,977–1,000
$p$	<0,001
Якісна оцінка моделі	Відмінна

Операційні характеристики прогнозування на підставі логістичної регресійної моделі прогнозу фатального наслідку (летальності) хворих із пневмонією на фоні онкологічних захворювань крові (за даними ROC-аналізу)

і тяжкий. При цьому у визнаних міжнародних та вітчизняних рекомендаціях не існує чітко визначених критеріїв. Таким чином, визначення тяжкості пневмонії покладається на лікуючого лікаря і залишається досить суб'єктивним. Відомим є спосіб оцінки ступеня тяжкості пневмонії за шкалою M. J. Fine et al. [14]. Системи підрахунку за цією шкалою доступні в мережі Інтернет (<http://ncemi.org>, [www.emeddom.com](http://www.emeddom.com)). Згідно з цим способом оцінка ступеня тяжкості пневмонії та, відповідно, прогноз летального наслідку при тяжкому ступені проводиться на підставі наявності ознак, кожна з яких має певну кількісну характеристику в балах. Оцінці підлягають 20 параметрів: демографічні, наявність і тяжкість супровідної патології, дані клінічного дослідження, лабораторні показники та загальноклінічні (пульс, ЧД, АТ, температура тіла та показники загального аналізу крові). Залежно від кількості балів виділяють п'ять класів ризику хворих. Шкала тяжкості пневмонії, яка враховує фактори ризику настання летального наслідку, і її використання є орієнтиром для госпіталізації: хворі I, II та III класів можуть лікуватися амбулаторно у зв'язку з низьким ризиком смертності (менше 1%); хворі IV та V класів повинні бути госпіталізовані через підвищення ризику настання летального наслідку пневмонії (від 9 до 27%). Широке розповсюдження отримала шкала для визначення місця лікування хворих із негоспітальною пневмонією CURB-65/CRB-65, в якій оцінюється 5 та 4 параметри відповідно (наявність – 1 бал, відсутність – 0 балів) [15]: C (confusion) – порушення свідомості; U (urea) – азот сечовини крові більше 7 ммоль/л (береться до уваги в модифікації CRB-65); R (respiratory rate) – ЧД > 30 у хв; B (bloodpressure) – ДАТ < 60 мм рт. ст. або САТ < 90 мм рт. ст.; вік 65 років і старше. Мінімальна кількість балів за даною шкалою – 0, ма-

ксимальна – 4 або 5. За сумою балів оцінюється прогноз і вибирається місце лікування: група I (0–1 бал) – летальність 1,5% (амбулаторне лікування); група II (2 бали) – 9,2% (короткочасна госпіталізація або амбулаторне лікування під наглядом); група III (3–5 балів) – летальність 22% (показана невідкладна госпіталізація). Привабливість цієї шкали полягає в тому, що CRB-65 може застосовуватися в амбулаторних умовах, оскільки не вимагає вимірювання лабораторних показників. Шкала SMART-COP (модифікація SMRT-CO – без альбуміну і рН артеріальної крові) розроблена групою австралійсько-американських спеціалістів у 2006 р. і є однією з найпопулярніших на сьогодні [16].

Обмеженням клінічного використання даних прогностичних шкал для хворих із пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові є неврахування таких важливих для цієї категорії показників, як кількість лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів. Отже, незважаючи на наявність досить великої кількості прогностичних і діагностичних шкал, безумовно, корисних для практичного лікаря, щодо питання визначення місця лікування, діагностики, оцінки ступеня тяжкості пневмонії вважати це питання остаточно вирішеним передчасно, зокрема для хворих на пневмонії на фоні онкологічних захворювань крові.

На сучасному етапі розвитку медицини прогнозування базується на використанні статистичних методів [12]. Якщо раніше оцінка тяжкості ґрунтувалася на аналізі провідних симптомів і синдромів, то зараз можна застосовувати математичний апарат. Кількісний аналіз дає можливість визначити прогностичні критерії оцінки у числовому вираженні, що збагачує і підкріплює змістовний аналіз, робить його більш доказовим, виключаючи суперечливі методи [12]. У нашому дослідженні

на достатній кількості проспективного (206 хворих із онкологічними захворюваннями крові) та ретроспективного (605 випадків госпіталізацій хворих) матеріалу названо фактори, що зумовили виникнення летального наслідку.

Для визначення прогнозу летального наслідку пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові важливим є ступінь вираженості нейтропенії. Нейтрофіли є критичним компонентом природного захисту організму проти бактеріальних інфекцій, вони визначають ступінь імунної відповіді на інфекційний, запальний процес [10]. Нейтропенія сприяє тому, що бактеріальні агенти отримують можливість розмножуватися без обмежень, формувати локальні вогнища в легенях, розповсюджуватися і навіть спричиняти сепсис. У таких випадках за відсутності ефективної антибактеріальної терапії є високий ризик летального наслідку. Таким чином, ступінь і тривалість нейтропенії значною мірою зумовлюють кількість і тяжкість ІУ. Клінічно це було підтверджено ще Ю. П. Боде, який довів, що ризик летальності при ІУ перевищує 50% при кількості нейтрофілів у крові нижче  $0,5 \times 10^9$  /л. У нашому дослідженні критичним рівнем кількості нейтрофілів у хворих на пневмонії, який мав вплив на можливість вижити, визначено  $\leq 1,4 \times 10^9$  /л. Більш високий поріг пояснюється тим, що ми встановили його можливий рівень для хворих на пневмонію, а не для хворих із різними ІУ, в тому числі гінгівітами, отитами, мукозитами. Потрібно враховувати також і той факт, що наше дослідження проводилося в умовах використання сучасних, більш дієвих антибактеріальних препаратів, ніж у середині ХХ ст.

Автори, що вивчають перебіг пневмоній у хворих на фоні онкогематологічної патології, підкреслюють, що він має певні особливості залежно від основного онкологічного захворювання крові, в тому числі кількості курсів ХТ [17] та етіологічного фактору [18]. У проведеній нами роботі визначено, що показник кількості курсів ХТ  $> 8$  є фактором, що впливав на можливість виникнення летального наслідку. На показник летальності від пневмоній впливають також прояви онкологічного захворювання крові: анемія (гемоглобін  $\leq 90$  г/л (ВШ 8,51 [95% ДІ 6,02–12,03]), еритроцити  $\leq 2 \times 10^{12}$  /л (ВШ 24,58 [95% ДІ 16,64–36,29]), тромбоцитопенія (тромбоцити  $\leq 60 \times 10^9$  /л ВШ 6,5 [95% ДІ 4,7–9,0]).

Науковими дослідженнями доведено, що летальність при пневмонії чітко пов'язана з особливостями збудника. Так, *Streptococcus pneumoniae* та грампозитивні коки, що є провідними чинниками негоспітальної пневмонії нетяжкого перебігу, виділяються у 9–36% випадків та у 11–22% хворих, які вимагають лікування в умовах відділень реанімації та інтенсивної терапії. При цьому летальність не перевищує загальногоспітальної і становить 2–4%. Високовирулентні та полірезистентні збудники — *P. aeruginosa*, метицилінрезистентний *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.* — пов'язують

із підвищенням ступеня тяжкості пневмоній та значною летальністю. За літературними даними, найвищий показник летальності спостерігається при виділенні *P. aeruginosa* — 61,1%; при виділенні клебсієли — 35,7%, при *S. aureus* — 31,8%, при легіньельозній пневмонії — 14,7% [8]. Вивчення нами можливих етіологічних збудників у хворих на пневмонії на фоні онкологічних захворювань крові довело досить широке розповсюдження *P. aeruginosa* та *Enterobacteriaceae i Acinetobacter spp.*, інших грамнегативних збудників [19]. Тому при прогнозуванні настання летального наслідку пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань треба обов'язково враховувати цей фактор. У проведеному дослідженні отримано дані про те, що ймовірність виникнення летальних наслідків пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові пов'язані не тільки з показниками, які характеризували перебіг пневмонії (наявність кровохаркання, вологих хрипів, кашлю), а й наявністю грамнегативних збудників (ВШ 5,73 [95% ДІ 4,14–7,94]) та *P. aeruginosa* (ВШ 5,45 [95% ДІ 3,91–7,6]).

Із позиції можливості визначення предикторів прогнозу настання летальних наслідків пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові обов'язковим є врахування вторинного імунодефіциту, що розвивається у пацієнтів як патогенетичне підґрунтя основного захворювання, так і сучасні високодозні схеми ХТ. Адже відомо, що зміни імунної реактивності хворих при пневмоніях мають певні особливості, які не тільки впливають на перебіг основного онкологічного захворювання крові, а і можуть визначати прогноз [20]. Відомі роботи, в яких вивчалися імунологічні показники хворих при певних формах онкологічних захворювань крові та їх залежність від ступеня нейтропенії. Деякі автори визнають важливими показники CD25, CD95, HLA-DR-лімфоцитів та рівень IgG, але їх вплив визначався тільки для ІУ, отже, вони не можуть бути специфічними для хворих на пневмонії [21]. У нашій роботі встановлено, що ймовірність виникнення летального наслідку пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові найбільшою мірою зумовлена станом імунної реактивності хворих за показниками: CD4  $\leq 21,77\%$  (ВШ 93,53 [95% ДІ 33,0–265,09]); T CD19  $> 58,29\%$  (ВШ 33,87 [95% ДІ 12,57–91,22]); CD56  $\leq 6,7\%$  (ВШ 8787,0 [95% ДІ 170,74–452227,29]); CD4/CD8  $\leq 1,09$  (ВШ 112,07 [95% ДІ 25,72–488,25]); НСТ-тест стимульований  $\leq 26\%$  (ВШ 10,48 [95% ДІ 4,78–22,99]).

Отже, у проведеному дослідженні визначено предиктори летальних наслідків пневмоній у хворих із порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові, до яких увійшли показники, що характеризували пневмонії, перебіг онкологічного захворювання крові, а також показники імунної реактивності. Отримано рівняння логістичної регресії ПФН пневмоній у таких пацієнтів, яке має відмінні операційні характеристики: чутливість — 97,67%, специфічність — 100,0%, площа під

ROC-кривою — 0,999. Застосування його в клінічній практиці дасть змогу з огляду на використання об'єктивних статистичних показників відсторонити суб'єктивність оцінки та залежність якості отримуваної інформації від кваліфікації дослідника. Важливим є і той факт, що ПФН пневмонії

можливо проводити на підставі невеликої кількості параметрів, які доступні сьогодні в клініках гематологічного профілю, що, у свою чергу, допоможе своєчасно оптимізувати лікування пневмоній та знизити летальність хворих і кількість днів госпіталізації з цього приводу.

#### Список літератури

- 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень ВОЗ.— 2014.— № 310.— URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
- Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС / Ю. С. Полушин, К. Н. Храпов, М. Ю. Майская [и др.] // *Общая реаниматология*.— 2010.— № 3.— С. 15–22.
- Carmona E. M. Update on the Diagnosis and Treatment of Pneumocystis Pneumonia / E. M. Carmona, A. H. Limper // *Theor. Adv. Resp. Dis*.— 2011.— № 5 (1).— Р. 41–59.
- Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих // Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Гематологія» від 30.07.2010 р. № 647.— URL: [moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100730\\_647.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100730_647.html)
- Фебрильная нейтропения у онкологических больных / Н. В. Дмитриева, Н. С. Багирова, З. В. Григорьевская [и др.] // *Фарматека*.— 2010.— № 14.— С. 68–77.
- Fishman J. A. Pulmonary infections in immunocompromised patients / J. A. Fishman // *UpToDate*.— 2017.— URL: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>
- Julie B. Z. Pneumonia in Immunocompromised Patients / B. Z. Julie // *Medscape*.— 2017.— URL: <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview>
- Основные принципы организации оказания медицинской помощи при тяжелой пневмонии. Алгоритмы диагностики: метод. рек. для врачей / И. П. Артюхов, И. В. Демко, Е. Е. Корчагин [и др.]; под ред. А. Г. Чучина.— М.: ФГБОУ ВО КрасГМУ, 2016.— 49 с.
- Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (метод. рек.) // Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”» від 19.03.2007 р. № 128.— К.: Велес, 2007.— С. 105–146.
- Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова.— 2-е изд.— М.: Практическая медицина, 2016.— 480 с.
- Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань: навч. посіб. / В. М. Лехан, Ю. В. Вороненко, О. П. Максименко [та ін.].— Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004.— 184 с.
- Леонов В. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. Леонов.— URL: [http://www.biometrica.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm)
- Фесенко О. В. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого течения: перспективы и ограничения / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников // *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*.— 2011.— Т. 3, № 3.— С. 204–213.
- A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M. J. Fine, T. E. Auble, D. M. Yealy [et al.] // *N. Engl. J. Med*.— 1997.— Vol. 336 (4).— P. 243–250.
- Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study / W. S. Lim, M. M. vom der Eerden, R. Laming [et al.] // *Thorax*.— 2003.— Vol. 58.— P. 377–382.
- SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia / P. G. P. Charles, M. J. Fine, J. A. Ramirez [et al.] // *Clin. Infect. Dis*.— 2008.— Vol. 47.— P. 375–384.
- Infections of Immunosuppressed and Immunocompromised Patient // *Evidence — Based Critical Care*.— University of Michigan, Ann Arbor, United States, 2017.— С. 461–490.
- Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998–2002) / P. Kumashi, E. Girgawy, J. J. Tarrad [et al.] // *Medicine (Baltimore)*.— 2005.— Vol. 84, № 5.— P. 303–312.
- Борисова І. С. Фатальні пневмонії в гематології: основні етіологічні збудники / І. С. Борисова // *Проблеми екології і медицини*.— 2013.— Т. 17, № 5–6.— С. 3–6.
- Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях / Г. А. Мавзютова, Е. Б. Фазлыева, Р. М. Тюрина [и др.] // *Медицинская иммунология*.— 2007.— Т. 9, № 6.— С. 605–612.
- Impaired B cell immunity in acute myeloid leukemia patients after chemotherapy / G. Meghali, P. Gabrielle, B. Angelique [et al.] // *Goswami et al. J. Transl. Med*.— 2017.— № 15.— С. 1–16.

## ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

И. С. БОРИСОВА, Л. В. КРЯЧКОВА

На основе статистического анализа комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и иммунологических показателей пациентов с нарушениями иммунитета на фоне онкологических



заболеваний крови определены предикторы летального исхода течения пневмоний. Получено уравнение логистической регрессии прогноза летальных последствий, использование которого в клинической практике позволит объективизировать оценку состояния пациента и предоставить ему соответствующую помощь.

*Ключевые слова: пневмония, нарушения иммунитета, онкологические заболевания крови, прогноз, летальный исход.*

**PNEUMONIA LETHAL OUTCOME PREDICTORS  
IN PATIENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES**

I. S. BORYSOVA, L. V. KRIACHKOVA

Predictors of pneumonia lethal outcome in patients with immunity disturbances against a background of oncohematological diseases were identified based on statistical analysis of a set of clinical, laboratory, anamnestic and immunological indices. Logistic regression equation for the prognosis of lethal outcome was obtained. Its application in clinical practice will allow objective assessment of the patient's condition and provide him with appropriate aid.

*Key words: pneumonia, immunity disturbances, oncohematological diseases, prognosis, lethal outcome.*

Надійшла 31.10.2017