

DOI: 10.26693/jmbs03.01.089

УДК 616.24-002: 616-15-006]-06-092

Борисова І. С.

ПОКАЗНИКИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ НЕСПРИЯТЛИВИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЛЕТАЛЬНИЙ НАСЛІДОК ПНЕВМОНІЇ

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

doctorinnaborisova1@gmail.com

Мета дослідження полягала у визначенні показників клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначають несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії.

Створено комп'ютерну базу даних результатів досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету, які проходили обстеження або лікування з приводу різних нозологічних форм онкогематологічної патології в гематологічному центрі «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4», м. Дніпро, 2010–2015 рр. Вивчалися і аналізувалися показники: вік хворих; форма, стадія, тривалість основного захворювання, кількість курсів ХТ; збудники пневмонії; наявність кашлю і харкотиння, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії її ускладнення, ЧСС, PS; лабораторні дані: показники загального аналізу крові, з визначенням пулу лейкоцитів і нейтрофілів, данні імунограм хворих; супутні захворювання. Показники клінічних та лабораторних методів дослідження у досліджуваних хворих вивчали незалежно від фази перебігу основного захворювання.

Результатами дослідження за допомогою факторного аналізу кількісних та номінальних показників клінічних та лабораторних досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології виявив п'ять груп факторів, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії і визначали факторну вагу загальної дисперсії на 63,3%. На виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань впливає низка показників, згрупованих у п'ять факторів: клітинний імунітет (39,1% у загальній дисперсії); нейтропенія та стан фагоцитозу (6,96%); анемія (6,5%); гуморальний імунітет (5,75%) та клінічна симптоматика пневмонії (4,99).

Ключові слова: пневмонія, клінічні та лабораторні показники, порушення імунітету, фактори несприятливого прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Вивчення особливостей перебігу захворювань бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики і лікування», № державної реєстрації 0199U002120.

Вступ. При лікуванні хворих з онкогематологічними захворюваннями інфекційні ускладнення (ІУ) нерідко нівелюють позитивні результати специфічного лікування. За науковими даними, ІУ визначаються в 64% випадках у госпіталізованих хворих для проведення хімотерапії (ХТ) відповідно до нозологічної форми та стадії гематологічного захворювання [20]. У хворих на гострі лейкози (ГЛ) при індукції ремісії ІУ визначали у 80–90% хворих; при проведенні консолідації ремісії – у 40% хворих; при хронічних лімфолейкозах (ХЛЛ) – у 85% хворих; при множинній мієломі – у 40% хворих [3]. Серед ІУ, що виникають у хворих онкогематологічних стаціонарів, найбільшу загрозу для життя, окрім сепсису становлять пневмонії, які стають безпосередньою причиною смерті не менше ніж 1/3 всіх хворих з онкогематологічними захворюваннями [4]. Виникненню ІУ, в тому числі пневмоній, у хворих з онкогематологічними захворюваннями сприяють порушення імунітету, які є проявами «вторинного імунітету», що формується специфічним лікуванням. Сучасні схеми ХТ, що включають цитостатичні (ЦС) та кортикостероїдні препарати (ГКС) негативно впливають як на клітинну, так і на

гуморальну ланку імунітету. Відомо, що ГКС гальмують розмноження Т-лімфоцитів, стимулюють апоптоз, проваюють масову загибель лімфоцитів у тимусі та пригнічують комплемент-індуковану агрегацію гранулоцитів і макрофагів. А також: знижують кількість Т-хелперів, призупиняючи їх кооперацію з В-лімфоцитами та гальмуючи утворення імуноглобулінів [11]. Усі ЦС є речовинами з високою біологічною активністю. Відсутність виборчої дії на пухлинні клітини призводить до дії ЦС на нормальні органи і тканини, в першу чергу на клітини кісткового мозку та інших, що швидко оновлюються. Найбільш характерною побічною дією ЦС є пригнічення гемопоезу, що проявляється лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією та анемією [14, 19].

Для успішного лікування хворих на пневмонії принципово важливе значення має оцінка ступеню тяжкості пневмонії на підставі вираженості клінічних проявів, що дозволить виділяти хворих, які потребують інтенсивної терапії, намітити найбільш оптимальну лікувальну тактику (вид і обсяг антибактеріальної, дезінтоксикаційної терапії) та оцінити прогноз. В проспективному дослідженні Центру Раку, Іспанія (2006–2009 рр.) багатофакторним аналізом були визначені прогностичні фактори, що впливали на летальність хворих з сепсисом на фоні онкогематологічної патології [17]. В сучасних вітчизняних настановах, щодо діагностики та лікування пневмонії не розглядають питання особливостей клінічної картини та визначення факторів, що обумовлюють тяжкість перебігу та несприятливий прогноз пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань. Питання, щодо виникнення ІУ у хворих з порушеннями імунітету досліджують найчастіше онкологи та гематологи в контексті супровідної терапії [8]. Отже, все вищезазначене обумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: визначити показники клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначають несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої задачі, була створена комп'ютерна база даних результатів досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету, які проходили обстеження або лікування з приводу різних нозологічних форм онкогематологічної патології в гематологічному центрі «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4», м. Дніпро, 2010–2015 рр. Ретроспективно проаналізовано архівні дані 605 випадків госпіталізацій хворих; проспективно досліджено 276 хворих. Діагноз форми та стадії онкогематологічних захворювань верифіковано відповідно до

загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [10]. Діагноз пневмонії верифіковано відповідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [6]. Кількість первинних хворих становило 31,81% (258 хворих); госпіталізованих у зв'язку з проведенням програмної ХТ – 56,10% (455 хворих); госпіталізованих з приводу пневмонії – 12,08% (98 хворих). Вивчалися і аналізувалися показники: вік хворих; форма, стадія, тривалість основного захворювання, кількість курсів ХТ; збудники пневмонії; наявність кашлю і харкотиння, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії її ускладнення, ЧСС, PS; лабораторні дані: показники загального аналізу крові, з визначенням пулу лейкоцитів і нейтрофілів, данні імунограм хворих; супутні захворювання. Характер перебігу пневмонії і ускладнень оцінювався в динаміці. Показники клінічних та лабораторних методів дослідження у досліджуваних хворих вивчали незалежно від фази перебігу основного захворювання.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). Для описання кількісних ознак використовувалася медіана (Me) як міра центральної тенденції; інтерквартильний розмах ((25%; 75%) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі) для описання варіації ознак. При статистичному аналізі результатів дослідження проводився непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса та кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Множинні порівняння проводилися з поправками Бонферроні та Холма. Статистично вірогідним вважалася значення рівня значущості $p < 0,05$ [5]. Вивчали сукупність анамнестичних, клінічних та лабораторних ознак, які могли б, при комплексному математичному аналізі виступити в ролі факторів, що визначали несприятливий прогноз перебігу пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології. Для вирішення поставленої задачі проводили факторний аналіз за методом головних компонент з використанням варімакс обертання [5]. Для оцінки ймовірності розвитку у пацієнта несприятливого наслідку захворювання (пневмонії) проведений простий та множинний логістичний регресійний аналіз. Для оцінки ймовірності настання досліджуваної бінарної події (помер чи вижив) при простому логістичному регресійному аналізі розраховувалося відношення

шансів (ВШ, OR): при ВШ, яке дорівнювало 1 – означало відсутність ефекту впливу чинника; від 0 до 1 відповідає зниженню ризику; при ВШ >1 вказувало на підвищений ризик. Чим більше відношення шансів, тим ймовірніше настання події [2].

Результати дослідження та їх обговорення.

Першу групу дослідження склали 33,29% хворих (270), у яких на фоні онкогематологічної патології були визначені ІУ без клінічно- та мікробіологічно- доведеної інфекції (лихоманка неясного генезу (FUO – fever of unknown origin); 2 група – 19,98% хворих (162), у яких визначали пневмонії без тяжких легеневих ускладнень з позитивним завершенням пневмонії; 3 група – 13,81% хворих (112) з пневмоніями тяжкого перебігу з позитивним завершенням пневмонії; 4 групу – 32,92% хворих (267) з пневмоніями різного ступеню тяжкості з несприятливим наслідком пневмонії.

Серед досліджуваних хворих розподіл за нозологічними формами онкогематологічних захворювань був наступним: хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) – 152 (18,74%), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – 80 (9,86%), мієломну хворобу (МХ) – 116 (14,3%), хворобу Вальденстрема (ХВ) – 47 (5,8%), лімфоми – 46 (5,67%), еритремією – 31 (3,82%); гострий лімфолейкоз – 92 (11,34%), гострий мієлолейкоз – 80 (9,86%), сублейкемічний мієлоз – 10 (1,23%), гострий монобластний лейкоз – 2 (0,25%); апластичну анемію (АА) – 83 (10,23%), мієлодиспластичний синдромом – 33 (4,07%), меланому шкіри – 7 (0,86%), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру – 20 (2,96%), лімфо-пролеферативні захворювання – 4 (0,49%), та інші – 8 / 0,98% (тромбастенія, геморагічний васкуліт, лімфосаркома, плазмоцитома екстра медулярна). Співвідношення жінок до чоловіків – 2:3.

Порівняння груп хворих за віком показало, що хворі 1-ї (63 (54,0; 71,0)), 2-ї (60 (51,0; 71,0)) та 3-ї (65 (54,5; 72,5)) груп не відрізнялися при порівнянні між собою ($p \geq 0,06$). Але, хворі 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відрізнялися ($p < 0,001$) від віку хворих 4 групи, де виявлялися хворі, значно молодші за віком (53 (42,0; 66,0)).

Для аналізу факторів, що впливають на летальність серед об'єктивних та лабораторних показників на початковому етапі було проведено кореляційний аналіз, який показав наявність вірогідних зв'язків несприятливого перебігу пневмонії з настанням летального результату з 61 кількісними та якісними (номінальними) чинниками. Кореляційні зв'язки несприятливого перебігу та летального наслідку пневмонії з показниками клінічних та лабораторних досліджень у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології наведені в табл. 1.

Кореляційний аналіз кількісних ознак, що впливали на виникнення несприятливого прогнозу у хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань, довів наявність вірогідних зв'язків між несприятливим перебігом та настанням летального наслідку пневмонії та показниками клітинного та гуморального імунітету: лімфоцити,% ($\rho = -0,58$; $p < 0,001$); CD4,% ($\rho = -0,56$; $p < 0,001$); CD4, Г/л ($\rho = -0,49$; $p < 0,001$); CD4/CD8 ($\rho = -0,62$; $p < 0,001$); CD56,% ($\rho = -0,86$; $p < 0,001$); CD56, Г/л ($\rho = -0,86$; $p < 0,001$); В CD19, Г/л ($\rho = -0,46$; $p < 0,001$); Т CD19,% ($\rho = 0,53$; $p < 0,001$); Ig G ($\rho = -0,34$; $p < 0,001$); НСТ-тест ст. ($\rho = -0,45$; $p < 0,001$); НСТ-тест сп. ($\rho = -0,30$; $p < 0,001$); ФА ($\rho = -0,41$; $p < 0,001$). Отже, отримані результати доводять вагомий вплив стану імунної реактивності хворих на тяжкість пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань та є факторами, що обумовлюють летальність.

Для більш детального аналізу були відібрані показники з статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції, куди увійшли крім показників імунограм наступні кількісні та номінальні показники: еритроцити ($\rho = -0,61$; $p < 0,001$), тромбоцити ($\rho = -0,40$; $p < 0,001$), кількість нейтрофілів ($\rho = -0,34$; $p < 0,001$), частота дихання ($\rho = 0,32$; $p < 0,001$), ступінь нейтропенії ($\rho = 0,37$; $p < 0,001$), ШОЕ ($\rho = 0,38$; $p < 0,001$), пульс ($\rho = 0,50$; $p < 0,001$); кашель ($\rho = 0,30$; $p < 0,001$), ПХТ 8 курсів і більше ($\rho = 0,33$; $p < 0,001$), кровохаркання ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$), глікемія ($\rho = 0,43$; $p < 0,001$), нейтропенія 3 ст. ($\rho = 0,46$; $p < 0,001$), Гр – збудники ($\rho = 0,48$; $p < 0,001$), вологі хрипи ($\rho = 0,48$; $p < 0,001$).

Методами кореляційного аналізу визначено, що кількісні показники об'єктивного обстеження і лабораторних досліджень хворих груп дослідження корелюють між собою. У зв'язку з цим, для визначення показників, що обумовлювали настання несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, було проведено факторний аналіз кількісних ознак для редукції даних методом виділення головних компонентів та процедуру обертання варімакс. В результаті виявлено п'ять груп факторів, які визначали загальну дисперсію впливу на виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології на 63,3%. Решту складали інші фактори, що не були враховані у даному дослідженні.

Факторна структура показників клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначали несприятливий наслідок пневмонії наведені в табл. 2.

Таблиця 1 – Кореляційні зв'язки несприятливого перебігу та летального наслідку пневмонії з показниками клінічних та лабораторних досліджень у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології

Показники	Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ	T (n-2)	p-value
1	2	3	4
Вік, роки	-0,25	7,21	<0,001
АТ систолічний, мм.рт.ст	-0,25	7,26	<0,001
АТ діастолічний, мм.рт.ст	-0,25	7,36	<0,001
Пультс, за хв.	0,5	16,33	<0,001
Кількість днів у стаціонарі	-0,11	3,03	<0,001
Гематологічний діагноз	0,29	8,52	<0,001
Ураження лімфатичних вузлів	0,06	1,58	0,12
Ураження селезінки	0,16	4,74	<0,001
Ураження печінки	0,14	4	<0,001
Стадія за Анн-Арборскою класифікацією	0,16	4,54	<0,001
Кількість курсів ХТ	0,28	8,19	<0,001
Курсів ХТ 8 і більше	0,33	10,1	<0,001
Температура тіла, градуси	0,14	4,06	<0,001
Мокрота	0,25	7,48	<0,001
Наявність абсцесу	-0,1	2,88	<0,001
Наявність хрипів	-0,09	2,69	0,01
Наявність плевриту	-0,06	1,81	0,07
Наявність крепітації	0,09	2,53	0,01
Вологі хрипи	0,48	15,47	<0,001
Скорочення перкуторного звуку	0,11	3	<0,001
Послаблене дихання	-0,28	15,72	<0,001
Кровохаркання	0,36	10,88	<0,001
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,63	11,12	<0,001
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,4	12,33	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,18	5,04	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	0,19	5,59	<0,001
АСТ, Од/л	0,26	7,69	<0,001
АЛТ, Од/л	0,22	6,32	<0,001
Глікемія, ммоль/л	0,43	13,48	<0,001
ШОЕ, мм на год	0,38	11,54	<0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	-0,61	22,04	<0,001
Гемоглобін, г/л	-0,48	15,44	<0,001
Лімфоцити, %	-0,58	12,71	<0,001
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	-0,34	10,14	<0,001
Ступінь нейтропенії	0,37	11,35	<0,001
Нейтропенія 3 ст.	0,46	14,88	<0,001
CD4, %	-0,56	10,42	<0,001
CD4, Г/л	-0,49	8,07	<0,001
CD56, %	-0,86	16,37	<0,001
CD56, Г/л	-0,86	16,37	<0,001
CD4/CD8	-0,62	12,12	<0,001
В CD19, %	-0,45	6,63	<0,001
В CD19, Г/л	-0,46	7	<0,001
CD8, %	-0,18	2,82	0,01
CD8, Г/л	0,01	0,17	0,86

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
T CD19, Г/л	-0,05	0,83	0,41
T CD19, %	0,53	9,49	<0,001
DR, Г/л	-0,04	0,59	0,56
DR, %	0,04	0,47	0,64
НСТ-тест стимульований	-0,45	6,68	<0,001
НСТ-тест спонтанний	-0,3	4,13	<0,001
Фагоцитарна активність, од	-0,41	5,95	<0,001
Фагоцитарне число, од	-0,15	1,98	0,05
Ig G, г/л	-0,34	5,18	<0,001
Ig M, г/л	0,02	0,26	0,79
Ig A, г/л	0,08	1,11	0,27

Таблиця 2 – Факторна структура показників клінічних та лабораторних досліджень, що визначали несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології

Компоненти/складові факторів	Факторні навантаження				
	1	2	3	4	5
ЧД, за хв.	0,242	0,028	0,078	0,170	0,8*
Пультс, за хв.	0,488	0,071	0,093	0,028	0,552*
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	0,087	0,079	0,151	0,036	0,842*
Лімфоцити, %	0,597*	0,367	0,174	0,167	0,073
B CD19, %	0,485	0,179	0,090	0,392	0,171
B CD19, Г/л	0,772*	0,320	0,189	0,154	0,242
T CD19, %	0,216	0,334	0,078	0,534*	0,319
CD4, %	0,708*	0,062	0,255	0,418	0,270
CD4, Г/л	0,753*	0,245	0,123	0,342	0,006
CD4/CD8	0,641*	0,252	0,151	0,177	0,187
CD56, %	0,685*	0,088	0,076	0,179	0,129
CD56, Г/л	0,587*	0,098	0,388	0,033	0,126
Ig G, г/л	0,394	0,138	0,209	0,53*	0,240
Фагоцитарна активність, од	0,281	0,230	0,057	0,440	0,244
НСТ-тест спонтанний	0,202	0,653*	0,439	0,036	0,030
НСТ-тест стимульований	0,345	0,619*	0,230	0,319	0,004
Гемоглобін, г/л	0,333	0,089	0,566*	0,219	0,108
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	0,112	0,013	0,839*	0,098	0,182
ШОЕ, мм за год.	0,452	0,014	0,077	0,140	0,554*
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	0,171	0,186	0,074	0,106	0,755*
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л	0,157	0,814*	0,239	0,007	0,053
Ступінь нейтропенії	0,174	0,753*	0,009	0,071	0,068
Власні значення факторів	8,21	1,46	1,36	1,21	1,05
Факторна вага, %	39,1	6,96	6,5	5,75	4,99

Примітка: * – факторні навантаження >0,50.

Перший фактор склав 39,1% у загальній дисперсії і виявився найбільш значущим серед усіх інших. Він включав 7 показників: лімфоцити, B CD19%, CD4%, CD4 Г/л, CD4/CD8, CD56%, CD56 Г/л. Дані показники відносяться до показників, що характеризують напруженість клітинного

імунітету. Серед останніх найбільші факторні навантаження несуть показники: B CD19 та CD4 у абсолютних (%) значеннях. Фактор отримав відповідну назву «Клітинний імунітет».

Другий фактор утворили 4 показника (НСТ-тест спонтанний, НСТ-тест стимульований, ступінь

нейтропенії та кількість нейтрофілів). У загальній дисперсії він складав 6,96%. Основне факторне навантаження в цьому факторі має ступінь нейтропенії у поєднанні з характеристиками функціонального стану кисневого кіллінга нейтрофілів за результатами спонтанного НСТ-тесту та стимульованого НСТ-тесту. Останні показники, в свою чергу, характеризують стан фагоцитозу. У зв'язку з цим, другий фактор було визначено як «Нейтропенія та стан фагоцитозу». В дослідженнях, що присвячені вивченню інфекційних ускладнень у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, нейтропенія та її тривалість також визначено фактором ризику несприятливого прогнозу [12, 16].

Третій фактор, що складає 6,5% загальної дисперсії утворили показники: рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів. Це дозволило визначити третій фактор як «Анемія». Попередніми дослідженнями також було підтверджено, що анемія є фактором ризику розвитку тяжких ІУ, в тому числі пневмонії [1].

Четвертий фактор, що складає 5,75% загальної дисперсії об'єднав у собі показники: Т CD19 та Іg G, що дозволило визначити його як «Гуморальний імунітет».

У складі п'ятого фактору з часткою загальної дисперсії у 4,99%, факторну вагу обумовлюють

показники: кількість тромбоцитів, лейкоцитів, ЧД, пульс та показник ШОЕ. Це дозволило умовно позначити його як «Симптоматика пневмонії». Отримані дані збігаються з даними інших дослідників, які доводять, що окремі симптоми пневмонії можуть визначатися як фактори, що обумовлюють летальність [13].

Загальна факторна вага визначених чинників – 63,3%; решту складають інші, не враховані у даному дослідженні фактори.

Важливо, що, найбільший вплив на виникнення несприятливого перебігу пневмонії з настанням летального наслідку у досліджуваних хворих, мали показники імунограм. Загалом їх внесок у можливість виникнення несприятливого перебігу пневмонії становить близько 52% із визначеної загальної факторної ваги чинників, що обумовлюють тяжкість перебігу пневмонії та настання летального наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань. Отримані результати збігаються з даними інших дослідників, які доводять провідну роль порушень імунітету у хворих на фоні онкогематологічної патології [7, 15].

Дані висновки підтверджує і аналіз виживаємості хворих на пневмонії в залежності від ступеню порушень імунітету за показниками: кількість нейтрофілів, ступінь нейтропенії та показник імунорегу-

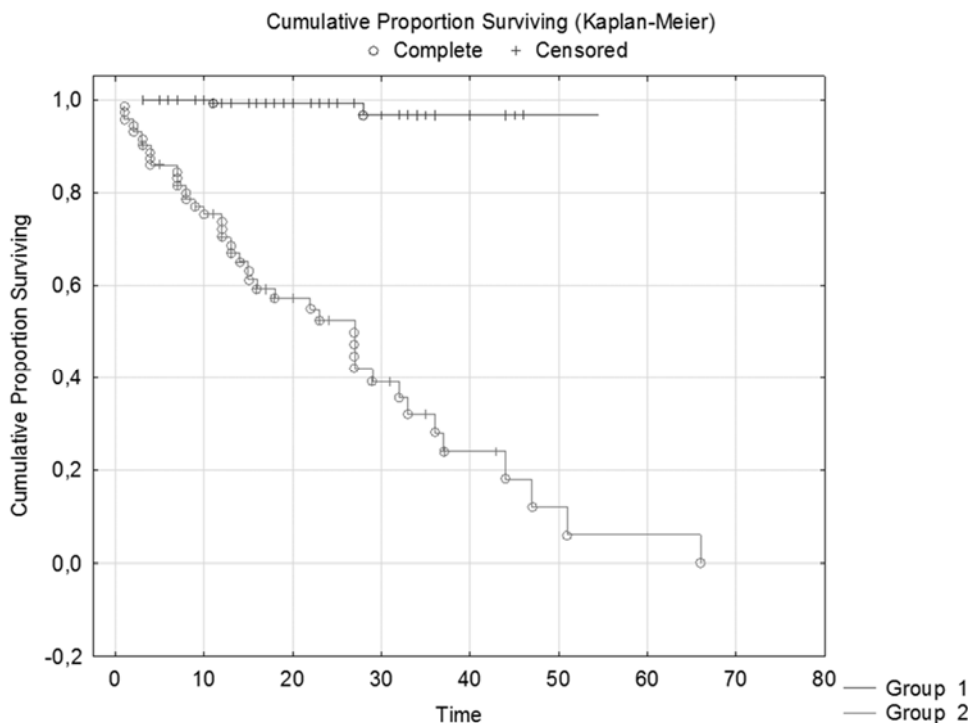


Рис. 1. Кумулятивна виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) $\leq 1,09$

Примітки: Група 1 – без дії фактору, група 2 – з дією фактору. Розбіжності між групами за лог-ранг тестом, $p < 0,001$.

ляторного індексу, який характеризує функціональну напруженість клітинного імунітету. Кумулятивна виживаемість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від показника імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8$) $\leq 1,09$ представлена на **рис. 1**.

Аналіз виживаемості хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології показав, що медіана виживаемості у даної групи хворих становить 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)). Таким чином, ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця суттєво більша у хворих з показником імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8$) $\leq 1,09$ (log-rank test, $p < 0,001$).

Кумулятивна виживаемість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії представлена на **рис. 2**.

Аналіз виживаемості хворих на пневмонії на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії показав, що ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця найвища у хворих з нейтропенією 3 ступеню. Медіана їх виживаемості склала 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)) і суттєво відрізнялася від інших груп (log-rank test, $p < 0,001$).

Вживаемість хворих з нейтропенією 2 ступеню склала 36,0 днів (95% ДІ 30,0 – 46,0)); виживаемість

хворих з нейтропенією 1 ступеню – 46,0 днів (95% ДІ 36,0 – 76,0)). Аналіз виживаемості хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології показав, що ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця найбільша у хворих з нейтропенією 3 ступеню (медіана виживаності 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)) і суттєво відрізняється від інших груп (log-rank test, $p < 0,001$). Важливо, що показник виживаемості вірогідно не відрізнявся ($p = 0,326$). У хворих з 1 ступенем нейтропенії від показника хворих без нейтропенії. Дослідження інших науковців також доводять залежність тяжкості ІУ від ступеню та тривалістю нейтропенії [12].

Проблема ІУ після та на фоні програмної ХТ у хворих на фоні онкогематологічної патології протягом десятиліть зберігає свою актуальність. Проблема тяжких ІУ (пневмоній, бактеріемій) представляє науковий і практичний інтерес, як у зв'язку з високою поширеністю онкогематологічних захворювань в наш час, так і життєзагрозливими станами при них, що призводить до збільшення летальності хворих. Спроби визначення прогностичних факторів, що обумовлюють виникнення і тяжкість ІУ у хворих на фоні різних форм онкогематологічної патології відомі. Створена модель прогнозу розвитку ІУ після проведення цитостатичної терапії у дітей на гострий лімфобластний лейкоз та В-неходжкінськими лімфомами з вираженою

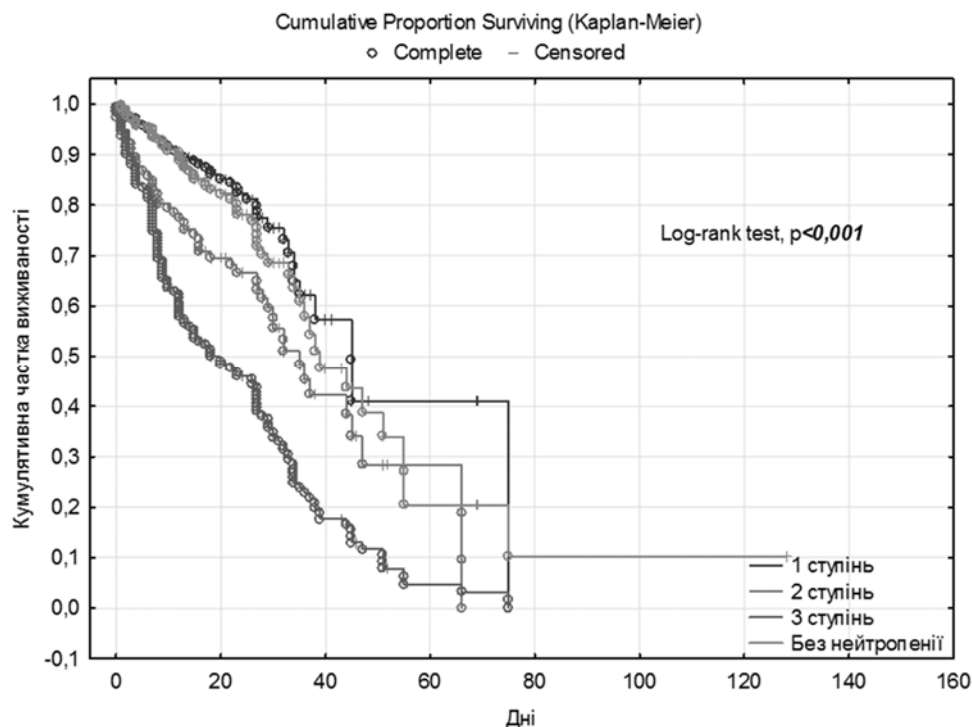


Рис. 2. Кумулятивна виживаемість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії

нейтропенією, де найбільш інформативними визначені показники, що відображають функціональну активність нейтрофілів і їх популяцій – а також рівень IgG [9]. В проведеному дослідженні також визначені фактори імунної відповіді як предиктори тяжкості та летального наслідку пневмоній. В інших роботах показана провідна роль біохімічних показників крові, як предикторів розвитку ІУ [7]. В проведеному дослідженні на достатньому масиві даних математичними методами вперше визначені фактори, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології.

Висновки

1. Факторний аналіз кількісних та номінальних показників клінічних та лабораторних досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології виявив п'ять груп факторів, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії і визначали факторну вагу загальної дисперсії на 63,3%.

2. На виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань впливає низка показників, згрупованих у п'ять факторів: клітинний імунітет (39,1% у загальній дисперсії); нейтропенія та стан фагоцитозу (6,96%); анемія (6,5%); гуморальний імунітет (5,75%) та клінічна симптоматика пневмонії (4,99%).
3. Пневмонія у хворих з порушеннями імунітету є відокремленою нозологічною формою. Порушення імунітету у хворих на пневмонії на фоні онкогематологічної патології мали найбільший вплив на виникнення несприятливого перебігу пневмонії: їх внесок у можливість виникнення несприятливого наслідку пневмонії становило понад 50% загальної факторної ваги.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше дослідження можливостей лікування пневмоній у хворих з порушеннями імунітету з позицій стану імунної відповіді хворих на фоні онкогематологічної патології.

References

1. Borisova IS. [Anemia as a prognostic factor in patients with pneumonia on the background of oncohematological diseases]. *Ukrainskiy medichniy almanakh*. 2013; 6 (2): 30-2. [Ukrainian].
2. Grzhibovskiy AM. [Analysis of nominal data (independent observations)] *Ekologiya cheloveka*. 2008; 6: 58-68. [Russian].
3. Voytsekhovskiy VV, Esenina TV, Filatova EA, Makarova NV. [Infectious complications of hemoblastoses during programmed chemotherapy]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2 (14): 20-5. [Russian].
4. Toropova IYu, Parovichnikova EN, Klyasova GA. [Clinical monitoring of infectious complications in patients with hemoblastosis on the background of programmed chemotherapy]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011; 6: 10-20. [Russian].
5. Lang TA, Sesik M. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. 2nd edition]. M: Prakticheskaya meditsina, 2016. 480 p. [Russian].
6. *Nakaz № 128 MOZ Ukraine «Pro zatverdzhennya klinichnikh protokoliv nadannya medichnoї dopomogi za spetsial'nistyu «Pul'monologiya» vid 19.03.2007* [Community acquired and nosocomial (hospital) pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (guidelines)]. K: Veles, 2007. p 105-46. [Ukrainian].
7. Yurkin AK, Shchegolev AV, Maksimov AG, Semelev VN. [Features of dynamics of cytokines and immunoglobulins in patients with malignant lymphomas]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2015; 1 (49): 59-62. [Russian].
8. Renke AL, Zherer AA, Shlapak IP. [Accompanying treatment of complications of chemotherapy for cancer patients]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 1: 20-6. [Russian].
9. *Nakaz № 647 MOZ Ukraine «Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoї dopomogi za spetsial'nistyu «Onkologiya» vid 30.07.2010*. Standarti diagnostiki ta likuvannya onkologichnikh khvorikh. Z dopovnenniyami zgidno: Nakazu MOZ Ukraine vid 30.01.2013 №72; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 709; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 711; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 710; Nakazu MOZ Ukraine vid 26.06.2014 № 433. [Ukrainian].
10. Strachunskiy LS, Kozlov SN. [«Glucocorticoid Drugs»] [digital resource] Smolenskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya, Kafedra klinicheskoy farmakologii i antimikrobnoy khimioterapii. Available from: www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk. [Russian].
11. Dmitrieva NV, Bagirova NS, Grigor'evskaya ZV. [Febrile neuroypia in cancer patients]. *Farmateka*. 2010; 14: 68-77. [Russian].
12. Abers MS, Musher DM. Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: lies, damn lies and statistics. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014 July; 107 (7): 595–6. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu096>
13. Ringdén O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hägglund H, Omazic B, Svenberg P, Dahllöf G, Mattsson J, Ljungman P, Remberger M. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med*. 2013 Aug; 274 (2): 153-62. PMID: 23432209. DOI: 10.1111/joim.12056.

14. Prachi Jain, Jeffrey Klotz, Neil Dunavin. Cellular immune profiling after sequential clofarabine and lenalidomide for high risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia Research Reports*. 2015; 7: 40-4. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2017.04.003>.
15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (4): 56. PMID: 21258094. DOI: 10.1093/cid/cir073.
16. Girmenia C, Menichetti F. Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. *Eur Oncol Haematol*. 2011; 7 (4): 270-7. <http://doi.org/10.17925/EOH.2011.07.04.270>
17. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Feagan BG. Predictors of Symptom Resolution in Patients with Community-Acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31: 1362-7. <https://doi.org/10.1086/317495>.
18. Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. *Medical microbiology*. Edinburg: Mosby, 2002. 584 p.
19. Sarai R, Eds J, Armitage O. *High Dose Cancer Therapy Pharmacology, Haematopoiesis. Stem Cells*. 1992. p 456-72.

УДК 616.24-002: 616-15-006]-06-092

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ПНЕВМОНИИ
Борисова И. С.

Резюме. Цель исследования заключалась в определении показателей клинических и лабораторных исследований больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии, определяющие неблагоприятное течение и летальный исход пневмонии.

Создана компьютерная база данных результатов исследований 811 больных с нарушениями иммунитета, которые проходили обследование или лечение по поводу различных нозологических форм онкогематологической патологии в гематологическом центре «КЗ городская многопрофильная клиническая больница № 4», г. Днепр, 2010–2015 гг. Изучались и анализировались показатели: возраст больных; форма, стадия, продолжительность основного заболевания, количество курсов ХТ; возбудители пневмонии, наличие кашля и мокроты, данные физикального обследования (сухие и влажные хрипы, перкуторные данные), время появления жалоб, температура тела, рентгенологические данные, течение пневмонии ее осложнения, ЧСС, PS; лабораторные данные: показатели общего анализа крови, с определением пула лейкоцитов и нейтрофилов, данные иммунограмм больных; сопутствующие заболевания. Показатели клинических и лабораторных методов исследования у исследуемых больных изучали независимо от фазы течения основного заболевания.

Результатами исследования с помощью факторного анализа количественных и номинальных показателей клинических и лабораторных исследований 811 больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии обнаружил пять групп факторов, оговаривали тяжесть и возникновения неблагоприятного исхода пневмонии и определяли факторную вес общей дисперсии на 63,3% . На возникновение неблагоприятного исхода пневмонии у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний влияет ряд показателей, сгруппированных в пять факторов: клеточный иммунитет (39,1% в общей дисперсии) нейтропения и состояние фагоцитоза (6,96%); анемия (6,5%); гуморальный иммунитет (5,75%) и клиническая симптоматика пневмонии (4,99).

Ключевые слова: пневмония, клинические и лабораторные показатели, нарушения иммунитета, факторы неблагоприятного прогноза.

UDC 616.24-002: 616-15-006]-06-092

The Indicators of Clinical and Laboratory Studies of Patients with Impaired Immunity because of Oncohematological Pathology Determining the Severe Course and Fatal Outcome of Pneumonia
Borisova I. S.

Abstract. The objective of the study was to determine the indicators of clinical and laboratory studies of patients with impaired immunity because of oncohematological pathology determining the severe course and fatal outcome of pneumonia.

Materials and methods of research. The authors of research created a computer database with the results of studying 811 patients with impaired immunity. These patients were examined or treated for various nosological forms of oncohematological pathology in the hematological center «City Clinical Multiprofile Hospital No. 4»,

Dnipro, 2010–2015. The following indicators were studied and analyzed: the age of the patients; form, stage, duration of the disease; number of HT courses; pathogens, pneumonia, the presence of cough and sputum, physical examination data (dry and wet wheezing, percussion data), the time of complaints, body temperature, X-ray data, the course of pneumonia of its complications, heart rate, pulse; laboratory indicators of the blood general analysis, number of leukocytes and neutrophils, immunograms data; accompanying illnesses.

The statistical processing of the results was carried out using the methods of descriptive and analytical biostatistics (StatSoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA) Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). To describe the quantitative traits, the median (Me) interquartile range (25%, 75%) was used to describe the variation of the characteristics. Nonparametric variance analysis of Craskell-Wallis, correlation analysis with calculation of the Spearman rank correlation coefficients (ρ), multiple comparisons were performed with Bonferroni and the Holm corrections. We studied a set of anamnesis, clinical and laboratory signs that could, in complex mathematical analysis, act as factors that determined the poor prognosis of pneumonia in patients with impaired immunity because of oncohematological pathology. To solve the problem, factor analysis was carried out using the method of principal components using varimax rotation.

Results of the study identified five groups of factors that caused the severity of the course and the occurrence of a lethal outcome of pneumonia and determined the overall dispersion by 63.3%.

The appearance of lethal outcome of pneumonia in patients with impaired immunity because of oncohematological diseases is affected by a number of indicators grouped into five factors: cellular immunity (39.1% in the total variance); neutropenia and the state of phagocytosis (6.96%); anemia (6.5%); humoral immunity (5.75%) and clinical symptoms of pneumonia (4.99). Pneumonia in patients with impaired immunity is a separate nosological form. Disturbance of immunity in patients with pneumonia with oncohematological background had the greatest impact on the occurrence of severe course of pneumonia. The contribution of the immune response to the possibility of a lethal outcome of pneumonia was more than 50% of the total factor influence of the factors identified in the study.

Therefore, we should further study the possibilities of treating pneumonia in patients with impaired immunity from the standpoint of the state of the immune response of patients on the background of oncohematological pathology.

Keywords: pneumonia, clinical and laboratory indicators, impaired immunity, factors of poor prognosis.

Стаття надійшла 07.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування