



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125135** (13) **U**  
(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

**G01N 33/53** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2017 12856**  
(22) Дата подання заявки: **26.12.2017**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.04.2018**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2018, Бюл.№ 8**

(73) Власник(и):  
**Борисова Інна Станіславівна**,  
вул. Василя Сухомлинського, 68, кв. 52, сел.  
Слобожанське, Дніпропетровська обл.,  
52005 (UA),  
**Перцева Тетяна Олексійовна**,  
вул. Вернацького, 9, м. Дніпро, 49000 (UA),  
**Крячкова Лілія Вікторівна**,  
пл. Соборна, 14, м. Дніпро, 49000 (UA),  
**Чуб Дар'я Ігорівна**,  
вул. Василя Сухомлинського, 44, кв. 32, сел.  
Слобожанське, Дніпропетровська обл.,  
52005 (UA)

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУ ВИНИКНЕННЯ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

**(57) Реферат:**

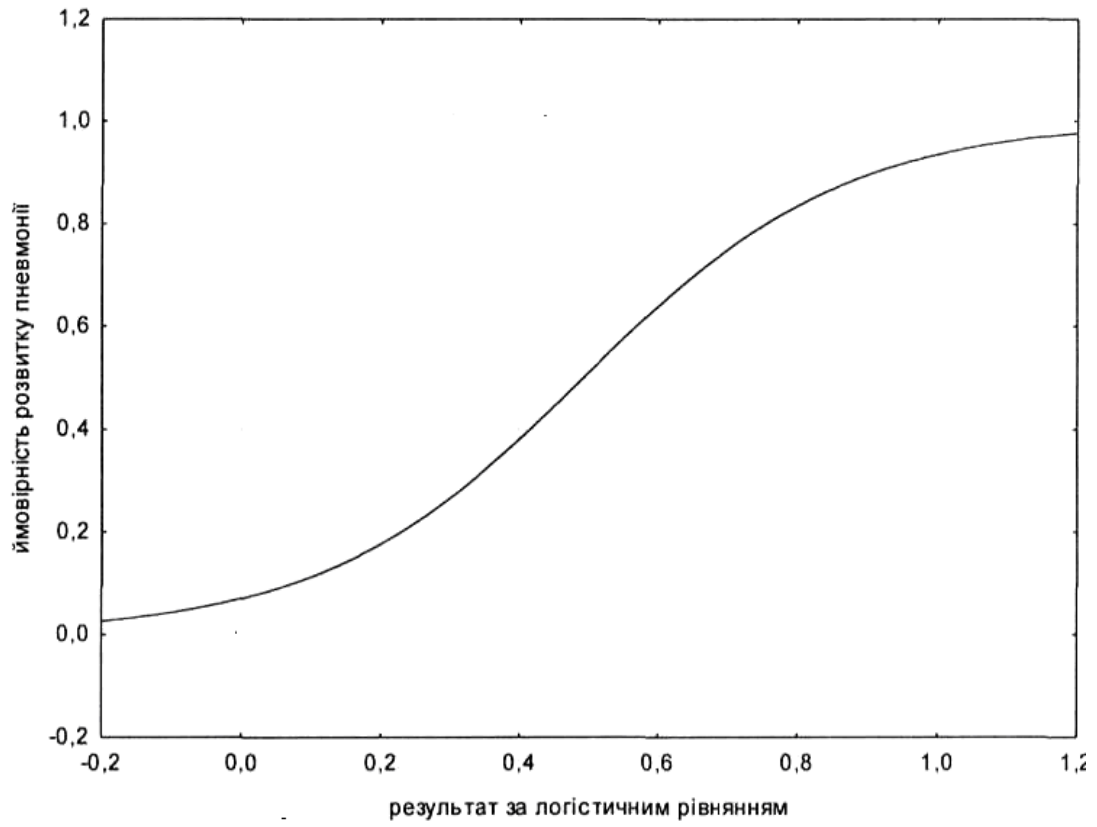
Спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, причому у хворих визначають кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів, показники імунограми: В CD 19+ і фагоцитарну активність (ФА) та вирішують рівняння логістичної регресії та при показнику ПВП (прогноз виникнення пневмонії):

0,23-0,50 - визначається помірна ймовірність розвитку пневмонії;

0,51-0,92 - визначається висока ймовірність розвитку пневмонії;

вище за 0,92 визначається дуже висока ймовірність розвитку пневмонії.

UA 125135 U



Фіг. 2

Корисна модель належить до медицини, її розділів - онкології, гематології, пульмонології, а саме до способів прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології. Спосіб оснований на оцінці комплексу клінічних показників крові та стану імунної реактивності хворих, що визначають у хворих на фоні проведення програмної терапії основного онкогематологічного захворювання.

Технічний результат - спосіб забезпечує прогноз виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, що дозволить своєчасно оптимізувати лікування хворих та знизити кількість днів госпіталізації з цього приводу.

Однією з причин високого рівня захворюваності на пневмонію є зростання кількості хворих з тяжкими порушеннями імунітету. До таких хворих належать і хворі з онкогематологічною патологією. За статистичними даними в США приблизно кожні 3 хвилини реєструється новий випадок онкогематологічного захворювання, при цьому кожні 9 хвилин один з хворих помирає [1]. В Україні щорічно діагностують до 8 тисяч нових випадків гемобластозів. Індекс захворюваності на 100-тис. населення складають: при лімфогранулематозі - 2,5; при ММ - 1,6; при лейкеміях - 8,1. [2]. Зниження імунологічних захисних сил організму таких хворих пов'язане як із специфікою онкогематологічного процесу, так і імунодепресивним впливом сучасних схем ХТ. Імунологічні дефекти спостерігаються в усіх ланках неспецифічної реактивності. Порушення імунної відповіді у хворих супроводжується змінами процесів диференціювання, проліферації і адаптації її клітин, що призводять до зниження відповіді клітинної ланки імунітету [3]. Цитостатична терапія онкогематологічного захворювання призводить до зниження концентрації імуноглобулінів і обумовлює порушення гуморальної ланки. Наявність порушень імунітету не тільки ускладнює перебіг онкогематологічного захворювання, але і стає причиною виникнення інфекційних ускладнень (ІУ), в тому числі пневмоній, які, в свою чергу, погіршують як прогноз виживання, так і якість життя. Частота виникнення ІУ у хворих на фоні онкогематологічної патології реєструється у 30-80 % випадків, в більшості випадків це пневмонії, які визначають найбільшу летальність [4]. Пневмонії досить часто виникають у хворих на множинну мієлому (ММ), їх частка становить 42 %; у хворих з неходжинськими лімфомами (НХЛ) – 79 %. [5].

На сучасному етапі розвиток медицини базується на засадах доказової медицини, що потребує використання статистичних методів та прогнозування. Якщо раніше оцінка прогнозу виникнення того чи іншого захворювання або його наслідків, ґрунтувалися на аналізі лише клінічних даних та досвіді лікаря, то в даний час можливе застосування математичного апарата. Кількісний аналіз дає можливість визначити прогностичні критерії оцінки у числовому вираженні, що збагачує і підкріплює змістовний аналіз, робить його більш доказовим, виключаючи суперечливі методи [6].

Проблемні питання, щодо оцінки факторів впливу на виникнення пневмонії та прогнозування її розвитку на фоні програмного лікування хворих з онкогематологічною патологією є важливими для клініцистів.

У зв'язку з цим, задачею корисної моделі є: визначення прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології з метою визначення доцільного місця лікування (в умовах ВРІТ, гематологічного стаціонару або відділення загального терапевтичного профілю) і вибору адекватної схеми антибактеріальної терапії (АБТ) та її своєчасної модифікації. Для вирішення даної задачі вибрані статистичні та математичні методи на основі комплексної математичної оцінки з визначенням та урахуванням значущих предикторів виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології.

Відомо, що у хворих на фоні онкогематологічної патології в стаціонарі на фоні програмної терапії основного захворювання досить часто виникають ІУ. Відомі наукові роботи, що присвячені прогнозу виникнення ІУ у хворих на фоні онкогематологічної патології.

Відомий «Спосіб прогнозування ризику розвитку інфекційних ускладнень у больних злоякісними лимфопролиферативними захворюваннями, получающих программную химиотерапию» [7].

Відповідно даного способу, 3 клітини периферичної венозної крові виділяють ДНК і до настання цитопенічних ускладнень програмної хіміотерапії та маніфестації інфекцій проводять аналіз розподілу генотипів поліморфізму Т-1237С гена TLR9. У разі виявлення гомозиготи СС Т-1237С TLR9 прогноують підвищення ризику розвитку інфекцій.

Значним недоліком даного способу є те, що дослідження, які запропоновані для визначення прогнозу виникнення ІУ є досить дорогими як для хворого, так і для закладів охорони здоров'я. До того ж такі дослідження можливо провести тільки в спеціалізованих генетичних центрах. Отже, дослідження, що пропонується для прогнозу ІУ не є доступним в гематологічних відділеннях при проведенні програмної терапії у хворих на фоні онкогематологічної патології.

Ще одним значущим недоліком цього способу є те, що він прогнозує виникнення ІУ взагалі та не враховує виникнення пневмонії. Ще одним вагомим недоліком даного способу є неврахування порушень імунної системи хворих на фоні онкогематологічної патології.

Відомо, що зміни імунної реактивності хворих при пневмоніях мають певні особливості, які впливають на перебіг захворювання і можуть визначати прогноз [8]. Таким чином, недоліком прототипу є його обмеженість при застосуванні у хворих з онкологічними захворюваннями крові.

Відомо, що розвиток ІУ при різній патології багато в чому обумовлено зниженням ефективності функціонування імунної системи. Тому оцінка параметрів імунітету дозволяє в ряді випадків прогнозувати ризик розвитку ІУ.

Так, відомий спосіб прогнозування ІУ у хворих хірургічного профілю, оснований на оцінці вираженості імунодефіциту [9]. Відповідно даного способу у хворих в передопераційному періоді оцінюють клінічні та імунологічні показники і на підставі використання методу теорії розпізнавання образів прогнозують розвиток ІУ з точністю 89 %.

Значним недоліком даного способу є те, що підходи такого роду в прогнозуванні розвитку ІУ у хворих на фоні онкогематологічної патології в даний час відсутні.

Важливим недоліком є і той факт, що прогнозування стосується всіх ІУ загалом і не враховується можливість тяжких та загрожуючих життю хворих ІУ - пневмоній.

Відомий «Способ прогноза развития инфекции и тяжелых инфекционных осложнений у больных гемобластозами на программной полихимиотерапии» [10]. Даний спосіб, визначено за найближчий аналог (прототип). Копія прототипу додається.

Ознаками прототипу, що збігаються з суттєвими ознаками корисної моделі, є оцінка комплексу показників імунної реактивності хворих з онкогематологічною патологією.

Недоліком прототипу є те, що даний спосіб вимагає значної кількості клінічних та додаткових досліджень а саме: оцінка кількості курсів ПХТ у хворого в анамнезі; проведення високодозової поліхіміотерапії; наявність специфічного ураження кісткового мозку; кількість лімфоцитів в крові менше 243 кл/мкл; зміст CD3+Т-лімфоцитів в крові менше 59 %; кількість CD16+-клітин більше 30 %; концентрація IgM в сироватці крові менше 0,7 г/л; фагоцитарна активність гранулоцитів менше 53%; фагоцитарна активність моноцитів менше 52 %; мітоген-індукована проліферація мононуклеарних клітин менш 4111 імп/ хв.

Використання даного способу в клінічній практиці має свої обмеження у зв'язку з тим, що не всі додаткові методи дослідження, що використовуються, є доступними в гематологічних стаціонарах.

Ще одним вагомим недоліком цього способу є те, що для прогнозу більш значущих в клініці ІУ, в тому числі пневмоній, що до початку визначення прогнозу дослідник повинен «гіпотетично» визначитись, яке ІУ він хоче спрогнозувати у хворого - легке (використовується комплекс 1) або тяжке (використовується комплекс 2), відповідно до даного способу.

Значним недоліком прототипу є невикористання як прогностичного фактора наявності нейтропенії та ступеня її вираженості. Кількості нейтрофілів є фактором, що визначає ступінь імунної відповіді на інфекційний, запальний процес. Нейтрофіли є критичним компонентом природного захисту організму проти бактеріальних інфекцій (пневмоній) [11]. Нейтропенія сприяє тому, що бактеріальні агенти отримують можливість розмножуватися без обмежень, формувати локальні вогнища в легенях, розповсюджуватися і викликати сепсис. У таких випадках, при відсутності ефективно АБТ є високий ризик виникнення загрожуючи життю хворих ІУ, в першу чергу - пневмоній. Тому, при прогнозуванні виникнення пневмоній у хворих на фоні онкогематологічної патології враховувати даний фактор потрібно обов'язково.

Прогнозування на сучасному етапі в медицині базується на досягненнях статистичних методів [12]. Якщо раніше оцінка прогнозу ґрунтувалася на аналізі провідних симптомів і синдромів, то в даний час можливе застосування математичного аналізу. Кількісний аналіз дає можливість визначити прогностичні критерії оцінки в числовому вираженні, що збагачує і підкріплює змістовний аналіз, робить його більш доказовим, виключаючи суперечливі методи.

Для вирішення задачі, що до створення математичної моделі прогнозу виникнення пневмоній у хворих на фоні онкогематологічної патології були створені формалізовані історії хвороби 495 хворих, де були наведені результати клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, в тому числі мікробіологічних. Усі показники (132 кількісних та якісних (номінальних) показників), отримані в дослідженні, вносилися в електронну базу даних у вигляді таблиці "об'єкт-ознака", яка в подальшому піддавалася поетапній багатоплановій математико-статистичній обробці. Це дозволяло досить повно описати найрізноманітніші аспекти стану об'єкта дослідження і характеризувати: перебіг пневмонії, перебіг основного онкогематологічного захворювання та стан імунної системи хворих. Особливості перебігу пневмонії вивчали незалежно від фази перебігу онкогематологічного 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); 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 Ліллєфорса; перевірку рівності дисперсій - за допомогою критерію Левіна. Для міжгрупового порівняння кількісних ознак проводився непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса, попарне порівняння у групах проводилося з поправками на множинні порівняння рівня значущості  $p$ ; оцінка вірогідності відмінностей середніх для кількісних ознак проводилася за критерієм Манна-Уїтні ( $U$ ); ймовірність відмінностей - з використанням критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона, з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот та значення показника, близьких до 0 або 100 [12]. Для побудови прогностичної моделі використовувався парний і множинний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ); оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалась за показниками відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом [12]. Для точності передбачення за логістичними рівняннями проводився ROC-аналіз, що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp) [13].

Сформовані дві вибірки: підгрупа А-249 (50,30 %) хворих, у яких в стаціонарі на фоні програмної ХТ, відповідно форми та стадії онкогематологічного захворювання, розвинулася пневмонія; підгрупа Б - 246 (49,70 %) хворих без пневмонії. Вік хворих становив в групі А - 58 (46,0; 71,0) років; в групі Б - 65 (57,0; 72,0) років ( $p_{A-B} > 0,05$ ); співвідношення жінок до чоловіків в групах дослідження - 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 фоні онкогематологічної патології виявив зв'язок наявності пневмонії з 42 кількісними та якісними чинниками. Кореляційні зв'язки між наявністю у хворих груп дослідження пневмонії та загальноклінічними і лабораторними показниками представлені в табл.1.

Таблиця 1

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

Показники	$\rho$ - коефіцієнти рангової кореляції Спірмена	P
Задихка	-0,78	<0,001
ЧД, за 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 <i>P. aeruginosa</i>	-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
Пульс, за хв.	-0,34	<0,001
Т CD 19, %	-0,34	<0,001
В CD 19, %	-0,28	0,001
ФЧ, од.	-0,26	0,002
Нейтропенія 3 ст.	-0,26	<0,001
Ступенева АБТ	-0,25	<0,001
Кількість збудників	-0,21	<0,001
Мокротиття	-0,17	<0,001
ШОЕ, мм/год.	-0,17	<0,001
Ураження селезінки	-0,16	<0,001
CD8, %	-0,15	0,041

Показники	$\rho$ - коефіцієнти рангової кореляції Спірмена	P
Температура тіла, °C	-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, $10^9$ /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, $10^{12}$ /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 нейтрофілів, $10^9$ /л	0,41	<0,001
В CD 19, Г/л	0,61	<0,001

За результатами кореляційних зв'язків наявність пневмонії у хворих груп дослідження асоціювалася із скаргами на задишку, показниками ЧД, ШОЕ, пульсу, температурної реакції, наявністю плевриту, кашлю, скорочення перкуторного звуку, послабленого дихання та мокротиння. Ці показники є ознаками пневмонії або її ускладненнями у зв'язку з цим вони не можуть бути предикторами розвитку пневмонії. Результати кореляційного аналізу довели, що наявність пневмонії була обумовлена також ознаками основного онкогематологічного захворювання хворих 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 приймають активну участь у протиінфекційному захисті: нейтропенія 3 ст. ( $\rho=-0,26$ ), CD4/CD8 ( $\rho=0,35$ ), кількість нейтрофілів ( $\rho=0,41$ ), В CD 19 ( $\rho=0,61$ ), 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 показав (табл. 1), що наявність пневмонії пов'язана зворотними зв'язками передусім з такими показниками, як скарги на задишку ( $\rho=-0,78$ ;  $\rho<0,001$ ), ЧД ( $\rho=-0,62$ ;  $\rho<0,001$ ), ступінь нейтропенії ( $\rho=-0,47$ ;  $\rho<0,001$ ), кашель ( $\rho=-0,44$ ;  $\rho<0,001$ ) та наявність збудника P. aeroginoza ( $\rho = -0,42$ ;  $\rho<0,001$ ). Найвпливовішими прямими зв'язками наявність пневмонії пов'язана з показником імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ( $\rho=0,35$ ;  $\rho<0,001$ ); кількістю нейтрофілів ( $\rho=0,41$ ;  $\rho<0,001$ ) та В CD19, Г/л ( $\rho=0,615$ ;  $\rho<0,001$ ).

Після визначення порогового прогностичного рівня (табл. 2) для кількісних чинників, що проводилося за допомогою ROC-аналізу з визначенням оптимальної точки відсікання для оцінки впливу досліджуваних ознак на виникнення пневмонії обчислювалося ВШ із 95 % довірчим інтервалом. В аналіз ВШ були включені всі показники за якими спостерігалися вірогідні розбіжності між групами. Результуюча ознака класифікувалася у бінарному форматі, а саме: 1 - є пневмонія; 0 - пневмонія відсутня. При ВШ, що дорівнює 1, означає, що несприятливий результат може статися в обох групах, які порівнювалися з однаковою ймовірністю. Чим більше ВШ, тим ймовірніше поява події - виникнення пневмонії. Визначені в дослідженні критичні рівні для показників імунограм були: нейтрофіли  $\leq 1,7 \cdot 10^9$ /л, CD4  $\leq 24,73$  %, В CD 19  $\leq 0,467$  Г/л,

DR+≤4,3 %, CD4/CD8≤1,21, FA<31 од. та ФЧ<4,1 од. (табл. 2.). Важливо зазначити, що в дослідженні був визначений рівень нейтрофілів як критичний - рівнем нейтрофілів ≤1,7×10<sup>9</sup>/л. Загальноприйнятим є відомий критичний рівень нейтрофілів в крові нижче 0,5×10<sup>9</sup> %, який асоціюється із фатальними наслідками ІУ у хворих на онкогематологічні патології [11].

5 Отриманий в нашому дослідженні більш високий поріг може бути пояснений тим, що ми визначали його для хворих на пневмонію, причому без несприятливого результату. В дослідженні також не було і хворих з сепсисом. Отриманий критичний рівень нейтрофілів нижче за 1,7×10<sup>9</sup>/л дозволить завчасно модифікувати лікування хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань.

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

Таблиця 2

Відношення шансів впливу загальноклінічних та лабораторних показників на виникнення пневмонії

Показники (1-так, 0-ні)	ВШ	95 % ДІ	Частка хворих, (%)		p*
			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 ст.	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. 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 <sup>9</sup> /л	4,94	2,32 - 10,5	60,32 %	23,53 %	<0,001
Нейтрофіли ≤1,7 10 <sup>9</sup> /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
BCD19≤0,467Г/л	107,8	23,55-493,39	76,56 %	2,94 %	<0,001
В CD19,5 %	5,8	2,38-14,13	44,44 %	12,12 %	<0,001
TCD19<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

Показники (1-так, 0-ні)	ВШ	95 % ДІ	Частка хворих, (%)		p*
			Підгрупа А	Підгрупа Б	
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 <sup>12</sup> /л	4,4	2,86 - 6,76	43,78 %	15,04 %	<0,001
ШОЕ >34 мм/ч	2,72	1,82-4,06	40,96 %	20,33 %	<0,001
Тромбоцити ≤15 8 10 <sup>9</sup> /л	1,67	1,17-2,39	54,41 %	40,65 %	0,004

Примітка. \* - розбіжності за критерієм  $\chi^2$  Пірсона

5 Як показали результати оцінки ВШ, наявність пневмонії обумовлено впливом низки факторів, що наведені в табл. 2. Найбільший вплив, окрім ускладнень пневмонії, серед номінальних показників мали: скарги на задишку, визначення збудників *P. aeruginosa* та наявність нейтропенії 3 ст. Хворі із зазначеними показниками мають шанси розвитку пневмонії, відповідно, в 135,5; 10,71; 107,8; та 71,07 разу більше, ніж без наявності даних факторів. Серед кількісних показників найбільший вплив на виникнення пневмонії обумовлений показниками імунної системи: CD4/CD8≤1,21 (ВШ 6,54 [95 % ДІ 3,15-13,59]); CD4≤24,73(ВШ 10,71 [95 % ДІ 3,1-37,02]) %, CD4≤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≤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+≤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. (табл. 2.). При цьому хворі із зазначеними рівнями показників мають шанси розвитку пневмонії, відповідно, в 107,8; 3,08; 6,54; 5,09 та 3,5 разу більше, ніж з вищими за дані рівні. Таким чином, стан імунної системи у хворих на фоні онкогематологічної патології обумовлює розвиток виникнення пневмонії.

10 Для прогнозу виникнення пневмонії у хворих груп дослідження був проведений простий та множинний логістичний регресійний аналіз, в якому загальноклінічні та лабораторні показники виступали як предиктори, а залежною змінною - наявність або відсутність пневмонії. До аналізу було залучено чинники з визначеною статистичною та/або клінічною значущістю. Отже, при множинному логістичному регресійному аналізі виявлено, що вірогідно (p<0,005) асоціюються з розвитком пневмонії такі фактори ризику (у порядку зменшення ступеня впливу), як: кількість нейтрофілів, лейкоцитів та показники імунограм - В CD 19+ та ФА.

25 В дослідженні визначено, що показники клітинного імунітету можуть вважатися предикторами виникнення пневмоній. Розвиток пневмонії залежить від багатьох показників клітинної ланки: CD4+%, В CD 19+Г/л, DR+%, CD4/CD8, ФА,од. та ФЧ,од. В логістичне рівняння були включені два показники - В CD19+, Г/л та ФА, од. Відомо, що головними ефекторними клітинами-кілерами є Т лімфоцити, що забезпечують розпізнавання і знищення клітин, які несуть сторонні антигени, в тому числі інфекційні агенти [8]. При онкогематологічних захворюваннях кількість цих клітин, як правило знижено, відповідно до стадії або нозологічної форми захворювання. Функцією В лімфоцитів з фенотипом В CD 19+ є утворення комплексів з антигенними рецепторами В- лімфоцитів і зниження порогу чутливості цих рецепторів, стимулюючи, таким чином, функціональну активність Т кілерів [3]. Також цей фенотип В-лімфоцитів при їх зниженні характеризує перерозподіл лімфоцитів у вогнища запалення. Тому є зрозумілим, що саме кількісне зниження показника В CD 19+ визначено, як предиктор виникнення тяжкого ІУ, як пневмонія у хворих на фоні онкогематологічних захворювань. Отримані дані збігаються з даними інших, дослідників, які визначали роль показника В CD 19+ при його підвищенні - як ознаку сприятливого прогнозу; при зниженні - як ознаку несприятливого прогнозу у хворих на ММ [14]. Процес фагоцитозу забезпечують поліморфноядерні гранулоцити і макрофаги. В умовах зниженої кількості цих клітин, що спостерігається у хворих з



порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, дуже важливу роль відіграє функціональна спроможність наявного клітинного імунітету, яку характеризує показник ФА. Фагоцитарна активність лейкоцитів виражається кількістю активних лейкоцитів (фагоцитів) в загальному числі підрахованих нейтрофільних лейкоцитів. Саме цей показник показав у проведеному дослідженні значний вагомий вплив на можливість розвитку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології. Визначено, що можливість виникнення пневмонії у хворих групи дослідження, у яких показник ФА нижче за 31 вище в 5 разів, чим у хворих з наближеним до норми ФА. Отже, з позиції можливості визначення предикторів прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, обов'язковим є урахування вторинного імунodefіциту, що розвивається у хворих як патогенетичне підґрунтя основного захворювання і потенціюється сучасними високодозними схемами ХТ.

В результаті покрокового виключення незалежних змінних отримані параметри рівняння логістичної регресії, куди було включено лише вірогідно значущі предиктори, які наведені в табл. 3.

15

Таблиця 3

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

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнта β	χ <sup>2</sup> Вальда	p-value χ <sup>2</sup> Вальда
Вільний член рівняння	-2,930			
Лейкоцити, ×10 <sup>9</sup> /л (x <sub>1</sub> )	0,495	0,157	9,948	0,002
Нейтрофіли, ×10 <sup>9</sup> /л (x <sub>2</sub> )	-1,892	0,645	8,607	0,003
В CD 19, Г/л (x <sub>3</sub> )	0,198	0,070	8,081	0,005
ФА, од (x <sub>4</sub> )	0,080	0,031	6,742	0,009
Логістичне рівняння	$y = \exp(-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4) / [1 + \exp(-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4)]$			
Хі-квадрат	χ <sup>2</sup> =58,60 (p<0,001)			
Відсоток конкордації	75,61 %			
Тест Хосмера-Лемешова	6,188 (p=0,626)			
Операційні характеристики прогнозування за даними ROC-аналізу				
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			

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

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

де - ПБП - прогноз виникнення пневмонії - результат, що змінюється у діапазоні від 1 (є пневмонія) до 0 (без пневмонії); b<sub>0</sub>=-2,930 - вільний член регресійного рівняння; x<sub>1</sub> - кількість лейкоцитів, 10<sup>9</sup>/л, x<sub>2</sub> - кількість нейтрофілів, 10<sup>9</sup>/л; x<sub>3</sub> - показник В CD19, Г/л; x<sub>4</sub> - показник ФА, од.

25 Результати обчислення за логістичним рівнянням теоретичних значень ймовірності розвитку пневмонії для хворих групи дослідження та їх візуалізація, дозволили стверджувати, що якщо розраховане значення ПБП 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:

- 30 при ПБП: 0,23-0,50 - помірна ймовірність розвитку пневмонії (20,18 % ≤ P < 50,08 %);  
 при ПБП 0,51-0,92 - висока ймовірність розвитку пневмонії (50,08 % ≤ P < 90,45 %);  
 при ПБП вище за 0,92 - дуже висока ймовірність розвитку пневмонії (P > 90,45 %).

Таке удосконалення дозволяє підвищити ефективність прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, що дозволить оптимізувати стратегію і тактику лікування хворих, своєчасно модифікувати (підсилити) АБТ. Визначення прогнозу виникнення

пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології має принципове значення для своєчасного вибору тактики лікування, зокрема для вибору або модифікації виду АБТ в ході проведення програмної поліхіміотерапії. Американським суспільством клінічних онкологів (ASCO) показано, що використання коштовних препаратів економічно виправдано тільки при важких інфекціях. У зв'язку з цим, спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, який заявлений, є також способом зменшення витрат на лікування такої категорії хворих.

Отже, використання способу, що запропонований забезпечує прогноз виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології і дозволяє оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування пневмоній.

Віддаленими результатами удосконалення способу прогнозу виникнення пневмоній у хворих на фоні онкогематологічної патології стане зниження летальності даного контингенту хворих та зниження строків лікування.

Поставлена задача вирішується тим що, у заявленому способі у хворих визначають кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів, показники імунограми: В CD 19+ і фагоцитарну активність (ФА) та вирішують рівняння логістичної регресії:

$$\text{ПВП} = \exp \left( \frac{-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4}{1 + \exp(-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4)} \right)$$

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,  $10^9/\text{л}$ ,

$x_2$  - кількість нейтрофілів,  $10^9/\text{л}$ ;

$x_3$  - показник В CD19, Г/л;

$x_4$  - показник ФА, од.

При показнику ПВП:

0,23-0,50 - визначається помірна ймовірність розвитку пневмонії;

0,51-0,92 - визначається висока ймовірність розвитку пневмонії;

вище за 0,92 - визначається дуже висока ймовірність розвитку пневмонії.

Таке удосконалення способу прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології дозволить уникнути важливих недоліків прототипу. А саме: успішне удосконалення прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології дозволить прогнозувати виникнення пневмонії на підставі використання показників, які статистичними методами обґрунтовані як прогностичні критерії (предиктори) виникнення пневмонії. Виконання даного способу не потребує складних дорогих досліджень і не вимагає додатково підготовленого і специфічно підготовленого персоналу.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю значних ознак корисної моделі, що заявляється та результатом, що планується досягти, забезпечується наступним. Удосконалення способу прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, що заявляється, у число показників, що оцінюються входять невелика кількість показників, які статистичними методами дослідження визначені як вірогідні критерії (предиктори), що обумовлюють виникнення пневмонії, що включають: кількість лейкоцитів ( $10^9/\text{л}$ ); кількість нейтрофілів ( $10^9/\text{л}$ ); показник В CD 19=(Г/л); показник ФА (од.).

Оптимальність вибраних параметрів підтверджується дослідницькими працями. Розроблений метод способу прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології перевірений статистичними методами, а саме: оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) показала її адекватність:  $\chi^2=58,60$ ;  $p < 0,001$  (табл.3.). Як показник 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 (6,188;  $p=0,626$ ), який за умови  $p > 0,05$  вказує на вірогідність нульової гіпотези щодо збігу реальних та розрахункових даних.

Для оцінки правильності передбачення за розробленою моделлю орієнтувалися на значення АUC, що показує залежність кількості правильно класифікованих випадків пневмонії до кількості неправильно класифікованих випадків. Якщо АUC 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 [13].

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

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

10 Прогностична модель, що запропонована, має високі операційні характеристики: чутливість складає 72,13 %, специфічність - 83,87 %; AUC -0,853. Дані показники вказують на дуже добру оцінку прогностичності розробленої моделі прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології.

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

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

20 Розроблений спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань був перевірений також в клінічній практиці. З використанням даного рівняння логістичної регресії був проаналізований ризик розвитку пневмонії у 57 хворих на фоні онкогематологічної патології. За даним способом у 21 хворих, ймовірність виникнення пневмонії оцінюють як низький. Перебіг основного онкогематологічного захворювання у цих хворих був сприятливим, що до виникнення пневмонії: у 12 хворих не було визначено ІУ, у решти - визначали - гінгівіти. У 13 хворих ймовірність виникнення пневмонії була визначена, як «помірна». Із них, у 4 хворих на фоні нейтропенії розвинулася пневмонія, у решти - визначали ознаки респіраторного захворювання чи гінгівітів. У 23 хворих ймовірність розвитку пневмонії було визначено, як «висока» та «дуже висока». У всіх хворих даної підгрупи клінічний перебіг був ускладнений виникненням пневмонії: у 9 хворих - одностороннє ураження без плевриту, у 5 - двостороннє ураження; у решти - двостороннє ураження з випотом в плевральну порожнину. Всім хворим, яким визначали прогноз виникнення пневмонії, було своєчасно проведена оптимізація лікування: хворим, які не отримували АБТ - призначали антибактеріальні препарати широкого спектра дії. Хворим з як «помірною» ймовірністю виникнення пневмонії, призначали АБТ як монотерапію (в/в); хворим з «високою» та «дуже високою» ймовірністю виникнення пневмонії - призначали комбіновану АБТ. Фатальний наслідок пневмонії визначили у 4 хворих з двостороннім плевритом.

35 Таким чином, спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології в клінічних дослідженнях виправдався у 98% хворих, що є свідомством про високу ефективність запропонованого способу.

Спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології виконується в наступній послідовності:

40 Пацієнту, що госпіталізований для проведення програмного лікування відповідно стадії та форми онкогематологічного захворювання визначають кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів, показники імунограми: В CD 19+ і фагоцитарну активність (ФА) та для прогнозу виникнення пневмонії вирішують рівняння логістичної регресії:

45 
$$ПВП = \exp \frac{(-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4)}{[1 + \exp(-2,930 + 0,495 \cdot x_1 - 1,892 \cdot x_2 + 0,198 \cdot x_3 + 0,080 \cdot x_4)]}$$

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,  $10^9/л$ ,

50  $x_2$  - кількість нейтрофілів,  $10^9/л$ ;

$x_3$  - показник В CD 19, Г/л;

$x_4$  - показник ФА, од.

При показнику ПВП:

0,23 0,50 - визначається помірна ймовірність розвитку пневмонії;

55 0,51-0,92 - визначається висока ймовірність розвитку пневмонії;

вище за 0,92 - визначається дуже висока ймовірність розвитку пневмонії.

Спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, що пропонується, відповідає критерію «новизна», так як в процесі патентно-інформаційних досліджень не виявлено джерела патентної і науково-технічної інформації, що порочать новизну запропонованого способу.

60

Список літератури:

1. Cancer Facts & Figures [Електронний ресурс] // GA: American Cancer Society. 2017. Режим доступу до ресурсу: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
- 2 . Sivkovych S. O. State of medical care of patients with hematological malignancies in Kyiv. / S. O. Sivkovych, V. N. Zinchenko, T. V. Zubryts'ka. // Lik Sprava. - 2012. - №8. - С 134-40.
- 3 . Клінічна імунологія та алергологія. - Х.: «Гриф», 2011.- 550 с
4. Инфекционные осложнения гемобластозов при проведении программной химиотерапии /В.В.Войцеховский, Т.В.Есенина, Е.А.Филатова, Н.В.Макарова. // Амурский медицинский журнал.- 2016. - №2 (14).-С. 20-25.
5. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии / [И.Ю.Торопова, Е.Н.Паровичникова, Г.А.Клясова та ін.]. // Гематология и трансфузиология. - 2011. - №6. - С. 10-20.
6. Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань: Навчальний посібник / [В. М. Лехан, Ю. В. Вороненко, О. П. Максименко та ін.], 2004. - 184 с
- 7 . Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений у больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих программную химиотерапию: пат. RU 2587757: №0002587757; заявл. 10.07.16; опубл. 27.07.2017.]
- 8 . Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis / [M. Taj, T. Farzana, T. Shah et al.] // Journal of Oncology. - 2015. - 5р.
- 9 . Мовчун А.А., Цыганкова С.Т., Филиппов М.В. и др. Система клиничко-иммунологического прогнозирования инфекционно-воспалительных осложнений в плановой хирургии.// Хирургия. - 1992. - №3. - С. 98-102.
10. Способ прогноза развития инфекции и тяжелых инфекционных осложнений у больных гемобластозами на программной полихимиотерапии: Пат. RU2199115: №0002587757; заявл. 10.02.99; опубл. 10.07.2000].
11. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia - J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 171. - P . 388-416.
- 12 . 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.// Москва: Практическая медицина. - 2016. -480 с.
13. Simundic A. M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions / A.M. Simundic // EJIJFCC. - 2009. - № 19(4). - P. 203 - 211.
14. Пешикова М.В. Клиничко-иммунологические особенности инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом и не-В-клеточными неходжкинскими лимфомами, получающих химиотерапию по протоколу BFM-ALL-90(M): Ав-тореф. дис. канд. мед. наук - Челябинск, 2004 г.- 24 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозу виникнення пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології, який **відрізняється** тим, що у хворих визначають кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів, показники імунограми: В CD 19+ і фагоцитарну активність (ФА) та вирішують рівняння логістичної регресії:

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

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;

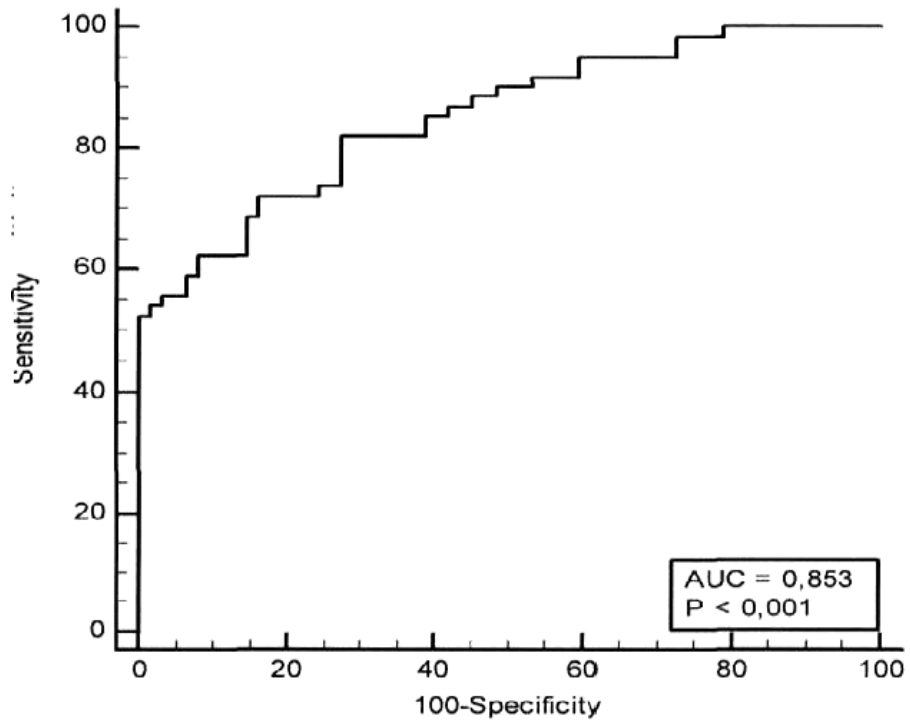
$x_3$  - показник В CD 19, Г/л;

$x_4$  - показник ФА, од.;

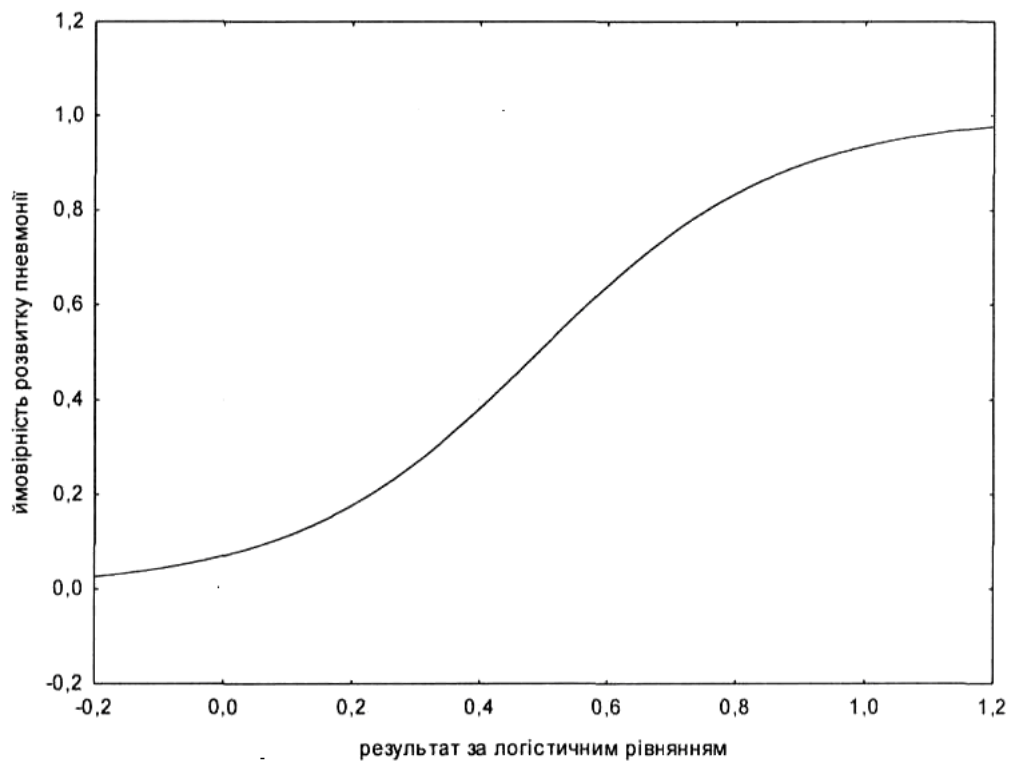
при показнику ПВП:

0,23-0,50 - визначається помірна ймовірність розвитку пневмонії;

0,51-0,92 - визначається висока ймовірність розвитку пневмонії; вище за 0,92 визначається дуже висока ймовірність розвитку пневмонії.



Фіг. 1



Фіг. 2

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601