

DOI: 10.33741/0435-1991.42.16

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ В КОМПЛЕКСІ КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ У ПАЦІЄНТІВ ЗАКАРПАТТЯ

Попович М. Ю.

Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Резюме

Вступ. Неходжкінські лімфони (НХЛ) – найпоширеніша форма гемобластозів, що характеризується агресивним перебігом, високим рівнем смертності та значною кількістю ускладнень. Проведено аналіз захворюваності на НХЛ в Закарпатській області за 2015–2022 рр. За поширеністю НХЛ знаходиться на 4 місці в загальній структурі гемобластозів. Середньорічна захворюваність складає 3,25 на 100 тис. мешканців. За останні роки відмічається ріст захворюваності на НХЛ. В статті наведено дані стосовно частоти та особливостей клінічних проявів НХЛ, а також результати дослідження периферичної крові у хворих. Обмірковуються патогенетичні механізми виникнення симптомів та синдромів у хворих на НХЛ.

Мета – дослідити основні показники, що характеризують клініко-гематологічні прояви НХЛ у пацієнтів, перебіг захворювання яких ускладнювався анемією на різних стадіях захворювання.

Матеріали і методи. Проведено аналіз даних 40 пацієнтів із діагностованою НХЛ, що супроводжувалась анемією. Ступінь важкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10–120 г/л; середньоважкий – 80–100 г/л; важкий – 65–80 г/л; такий, що загрожує життю – нижче 65 г/л. За рівнем гемоглобіну пацієнтів розподілили на 2 групи: до першої групи включили 27 пацієнтів із гемоглобіном 100–120 г/л; другу групу склали 13 пацієнтів з середньоважким ступенем анемії і рівнем гемоглобіну від 80 до 99 г/л. Усі пацієнти при госпіталізації у стаціонар були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати. Встановлено, що у всіх обстежених пацієнтів проліферація злоякісного клону при НХЛ ускладнюється анемією. Проаналізовані дані щодо ефективності лікування пацієнтів із різними варіантами НХЛ. Встановлено прогностично несприятливі фактори. У статті обмірковуються можливі патофізіологічні механізми виявлених змін.

Висновки. Результати дослідження демонструють, що по мірі прогресування захворювання та збільшення пухлинної маси у пацієнтів з НХЛ відмічається тенденція до більш важкого ступеня анемії. Провідною причиною анемії у пацієнтів є інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами і їх негативний вплив на еритропоез.

Ключові слова: неходжкінські лімфоми, анемія, діагностика, лікування, Закарпатська область.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

ANEMIC SYNDROME IN THE COMPLEX OF CLINICAL AND HAEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF TRANSCARPATIA

Popovych M. Yu.

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Abstract

Introduction. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) is the most common type of hemoblastosis, which is characterized by an aggressive course, high mortality and a large number of complications. The analysis of NHL incidence in the Transcarpatia Region for the period from 2015 to 2022 has been made. NHL takes the fourth place in the general structure of leukemia. Average annual morbidity of NHL is 3.25 per 100000 people. The number of cases of NHL is constantly increasing lately. The article presents data on the frequency and characteristics of clinical manifestation of NHL, and the results of the study characteristics of peripheral blood in patients with NHL. We discuss the pathogenic mechanisms of symptoms and syndromes in patients with NHL.

The aim of the study was to investigate the main indicators that characterize the clinical and hematological manifestations of NHL in patients whose course of the disease was complicated by anemia at various stages of the disease.

Materials and methods. A analysis of the data of 40 patients with NHL complicated by 40 (100%) anemia was conducted. The severity of anemia was defined according to the criteria proposed by the National Cancer Institute (USA) as follows: mild – hemoglobin (Hb) from 100 to 120 g/L, moderate - Hb from 80 to 100 g/L; severe – Hb from 50 g/L to 80 g/L, life-threatening – Hb below 65 g/L. According to the hemoglobin level, the patients were divided into 2 groups: the first group included 27 patients with mild anemia, hemoglobin level above 101–120 g/L; the second group consisted of 13 patients with moderate anemia, with hemoglobin level from 80 to 100 g/L. All patients were examined after verifying the diagnosis and before starting any treatment. Statistical processing of the obtained data was conducted using the methods of variation statistics using a computer program Microsoft Excel XP.

Results. The course of NHL in which the proliferation of a malignant clone is accompanied by anemia. To evaluate the possible diagnostic and prognostic value of the

studied indicator. Different types of NHL were analyzed. During retrospective research of life expectancy of patients with NHL. The adverse factors of MM were revealed. The article discusses possible pathophysiological mechanisms of the identified changes

Conclusion. *The results of the study show that with progression of the disease, increase of tumor mass in NHL, there is the tendency towards a more severe degree anemia. The leading cause of anemia in these patients is the infiltration of the bone marrow by tumor cells.*

Keywords: *Non-Hodgkin lymphomas, anemia, diagnosis, treatment, Transcarpathia region.*

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) є актуальною проблемою сучасної гематологічної та онкологічної практики, оскільки в останні роки спостерігають незмінну тенденцію до їх зростання [1, 2]. НХЛ – це злоскісні утворення лімфоїдної тканини, які є різнорідною групою лімфопроліферативних захворювань, що відрізняються морфологічними варіантами та особливостями клінічного перебігу, пов’язаними з молекулярно-біологічною характеристикою пухлинного процесу та різним прогнозом. Виділення різних варіантів НХЛ ґрунтується на ультраструктурних, молекулярно-біологічних, імунотипових характеристиках клітин, що лежить в основі й основних клінічних проявів захворювання [1, 2]. За даними МОЗ та НАМН України (2020), в нашій країні серед дорослого населення поширеність НХЛ становила 22,85 випадків на 100 тис. Дорослого населення, а захворюваність – 3,25 випадків на 100 тис. дорослого населення [3].

Одним з найагресивніших варіантів НХЛ є В-великоклітинна лімфома. Питома вага її становить 35% всіх випадків НХЛ, причому у 30% випадків вона набуває рецидивуючого перебігу [4].

Численними роботами останнього часу показано, що прикладом золотого стандарту в лікуванні хворих на дифузну В-великоклітинну неходжкінську лімфому (ДВКЛ) на сьогоднішній день є схема хіміотерапії R-СНОР. Розробка даної схеми намітила прогрес у подовженні ремісії у хворих на ДВКЛ, проте дослідження з модифікації даної схеми продовжуються [5–7].

Оптимізація лікування проводиться у напрямку зміни кількості курсів поліхіміотерапії (ПХТ) та їх тривалості для хворих з високим ризиком токсичних ускладнень, в першу чергу, осіб похилого віку. Ефективність нових розроблених схем оцінюється, насамперед, за відповіддю на проведений курс ПХТ, тривалістю безрецидивного періоду, частотою

токсичних ускладнень, оскільки вони погіршують прогноз і можуть бути причиною безпосередньої смерті хворого [2, 8–11].

Існує серйозна перешкода, що обмежує ефективність застосування основних схем ПХТ – це їхня висока токсичність, яка впливає як на пухлинну тканину, так і на організм в цілому. Зниження ефективності цитостатичного лікування змушує гематолога інтенсифікувати лікування, переводячи пацієнтів на високодозні курси ПХТ з включенням додаткових цитостатиків [8–11]. Не зважаючи на очевидну актуальність даної проблеми для гематології, вивченню клініко-гематологічних особливостей перебігу НХЛ із анемічним синдромом присвячено мало робіт, наводяться суперечливі результати спостережень, має місце недостатня кількість контрольованих досліджень, відсутня доказова база, не чітко визначені дані щодо гематологічних змін на різних стадіях перебігу захворювань, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

Мета дослідження – дослідити основні показники, що характеризують клініко-гематологічні прояви НХЛ у пацієнтів, перебіг захворювання яких ускладнювався анемією на різних стадіях захворювання.

Матеріали і методи

Предметом дослідження були клініко-гематологічні прояви НХЛ у 40 пацієнтів (20 жінок і 20 чоловіків), серед яких 20 осіб (8 жінок і 11 чоловіків), що мешкали у високогірних районах і 20 хворих (11 жінок і 9 чоловіків) із низинних районів Закарпаття. Всі пацієнти лікувались у гематологічному відділенні та перебували під амбулаторним наглядом або на диспансерному обліку в поліклініці.

Діагноз НХЛ верифікували за результатами клініко-лабораторних, цитологічних, гістологічних та імунофенотипічних даних до проведення специфічного лікування. Всім хворим діагноз був верифікований на підставі сучасних загальноприйнятих критеріїв класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин Всесвітньої організації охорони здоров'я (2001 та 2008 рр.). Для проведення запланованого наукового дослідження було визначено критерії включення. Критеріями включення до дослідження для пацієнтів були відсутність захворювань внутрішніх органів та органної недостатності (кардіальної, легеневої, печінкової та ниркової), ВІЛ-інфікування та інших інфекційних захворювань, зниження лейкоцитів, що потребує зміни числа та тривалості курсів ПХТ, особливо для хворих старшого віку. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів із НХЛ у нашому дослідженні не було виявлено осіб, які б мали важку анемію із рівнем гемоглобіну 65 – 80 г/л, а також пацієнтів із анемією, що загрожувала життю (показник концентрації гемоглобіну нижче 65 г/л). У 27 обстежених спостерігали легкий ступінь анемії (гемоглобін 100–120 г/л), а у 13 осіб середньо важкий – (гемоглобін 80–100 г/л). Достовірних відмінностей зазначеного показника залежно від статі у обстежених пацієнтів із НХЛ не виявлено ($p>0,05$).

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів із НХЛ представлена у таблиці 1.

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів (абсолютне число (%), $M \pm m$)

Клініко-лабораторні параметри	Хворі з НХЛ (n=40)
Стать	
чоловіки	20 (50,0)
жінки	20 (50,0)
Вік, роки	
Діапазон	24–78
серед. значення $\pm$ станд. відх.	57,85 $\pm$ 14,29
Медіана	60
Антропометричні показники	
Маса тіла, кг	76,97 $\pm$ 8,84
Зріст, м	174,47 $\pm$ 6,29
Площа поверхні тіла, м ²	1,92 $\pm$ 0,12
Стадія захворювання	
I	24 (60,0)
II	10 (25,0)
III	3 (7,5)
IV	3 (7,5)
В-симптоми (n=29)	29 (72,5)
Локальні форми	
Кількість уражених груп лімфатичних вузлів	1 гр – 7 (17,5) 2 гр – 8 (20,0) 3 гр – 5 (12,5) 4 гр – 7 (17,5) немає – 13 (32,5)
Генералізовані форми	
були	9 (22,5)
не було	31 (77,5)

Продовження табл. 1

Клініко-лабораторні параметри	Хворі з НХЛ (n=40)
Залучення органів	
Легені	7 (17,5)
ЦНС	1 (4,0)
Кістковий мозок	0 (0)
Печінка	1 (4,0)
Селезінка	2 (5,0)
Перикард	1 (4,0)
Кістки	3 (7,5)
Шлунок	4 (10,0)
Еритроцити, $\times 10^{12}$	4,01 $\pm$ 0,25
Гемоглобін, г/л	103,13 $\pm$ 9,16
Лейкоцити, $\times 10^9$	8,27 $\pm$ 2,62
Лімфоцити, %	25,18 $\pm$ 9,22
Нейтрофіли, %	60,50 $\pm$ 11,70
Тромбоцити, $\times 10^9$	241,46 $\pm$ 84,50
Глюкоза, ммоль/л	4,59 $\pm$ 0,87
Сечовина, мМ/л	7,11 $\pm$ 2,22
Креатинін, мкМ/л	87,57 $\pm$ 15,18
АЛТ, мкмоль/(ч•л)	21,71 $\pm$ 4,78
АСТ, мкмоль/(ч•л)	23,25 $\pm$ 6,86
ЛДГ, од/л	363,65 $\pm$ 20,41
Кількість випадків гематологічної токсичності	36 (90,0)
Кількість випадків гепатологічної токсичності	10 (25,0)
Кількість випадків нефрологічної токсичності	9 (22,5)
Відсутність будь-якої токсичності	4 (10,0)
Один вид токсичності	
Під час лікування	36 (90,0)
Два вида токсичності	10 (25,0)
Три вида токсичності	3 (7,5)
Відповідь на хіміотерапію	
Повна	29 (72,5)
Часткова	8 (20,0)
Відсутня	3 (7,5)

Як видно із таблиці 1 у пацієнтів із НХЛ виявляли вогнища лімфопроліферативного процесу у легенях, перикарді, кістках та шлунку.

Клінічні ознаки токсичності визначали відповідно до клініко-лабораторних критеріїв протягом перших чотирьох курсів ПХТ. І за їх результатами пацієнтів об'єднували для статистичного аналізу у підгрупи за принципом наявності або повної відсутності токсичних проявів та/або виду токсичних ускладнень, а також їх загальної кількості.

У всіх обстежених пацієнтів аналізували клінічні прояви гематологічної, гепатологічної та нефрологічної токсичності протягом перших чотирьох курсів ПХТ (табл.1). При проведенні порівняльного аналізу клініко-лабораторних даних у обстежених пацієнтів, нами не встановлено відмінностей залежно від їх мешкання у високогірних чи низинних районах Закарпатської області ($p>0,05$).

Висновки

1. Анемічний синдром у пацієнтів із НХЛ, які мешкають на Закарпатті, був легкого (67,5%) або середньоважкого (32,5%) ступеня. По мірі прогресування захворювання і збільшення пухлинної маси у пацієнтів з НХЛ відмічається тенденція до розвитку більш важкого ступеня анемії. Провідною причиною анемії є інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами і їх негативний вплив на еритропоєз.

2. Встановлено необхідність подальшого аналізу отриманих результатів для виявлення діагностичних маркерів ризику декількох видів токсичності у пацієнтів, особливо з урахуванням оцінки супутньої терапії, яка пов'язана з підвищеним ризиком розвитку токсичних ефектів при проведенні ПХТ у хворих на НХЛ.

3. Перспектива подальших досліджень полягає у можливості модифікувати ризик токсичних ускладнень у пацієнтів під час проведення ПХТ за допомогою індивідуалізованого вибору препаратів супутньої терапії.

4. Клініко-лабораторні прояви у обстежених пацієнтів із НХЛ не залежать від їх мешкання у високогірних чи низинних регіонах.

Література

1. Greer JP, Arber DA, Glader B. (Ed.). Wintrobe's clinical hematology. 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 2278 p.
2. Рукавицын ОА. (ред.) Гематология: национальное руководство. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-медиа». 2015:776 с.
3. Новак ВЛ, Масляк ЗВ, Горяїнова НВ, і співавт. Показники діяльності гематологічної служби України в 2019 році. Львів. 2020: 52 с.
4. Volkova MA. (Ed.) Clinical oncohematology. A manual for the physi-

References

1. Greer JP, Arber DA, Glader B. (Ed.). Wintrobe's clinical hematology. 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 2278 p.
2. Rukavitsyn OA. (Ed.) Hematologija: nazional'noe rukovodstvo. Moskva: Izdatel'skaja gruppa «GEOTAR-media». 2015:776 p. [in Russian]
3. Novak VL, Masljak ZV, Gorjainova NV et al. Pokaznyky dijalnosti gematologichnoi sluzby Ukrainy v 2019 rozi. Lviv. 2020: 52 p. [in Ukrainian]
4. Volkova MA. (Ed.) Clinical oncohematology. A manual for the physi-

- cian. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers. 2007:1120 p.
5. Алексеева ЮА. Современная терапия неходжкинских лимфом. Фарматека. 2012;8:23–29.
 6. Крячок ИА, Караманешт ЕЕ, Кушевой ЕВ, Коренькова ИС, Шестовская ЮМ. Опыт применения химиотерапии второй линии в лечении лимфом. Онкология, 2010; 12(1): 61–65.
 7. Michallet AS, Coiffier B. Treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematologia, 2009;1: 29–40.
 8. Гайдукова СН, Выдыборец СВ, Перехрестенко ТП, Кучер ЕВ, Мороз ГИ, Попович ЮЮ. Эпидемиология, патогенез, молекулярная характеристика, классификация и прогноз диффузных В-крупноклеточных лимфом: новые взгляды на существующие проблемы. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. 6(2): 217–225. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.2.007>
 9. Гайдукова СН, Сивак ЛА. Течение неходжкинских лимфом из периферических В-клеток: прогностическое значение анемии. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2019. 5(1): 34–37.
 10. Игнатьева ЕВ, Крюков ЕВ, Чернецов ВА, Зинченко АВ, Рукавицын ОА. Анализ коморбидности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Влияние коморбидности на летальность. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. 6(4): 436–448. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.001>
 - cian. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers. 2007:1120 p.
 5. Alekseeva YA. Modern therapy Non-Hodgkin Lymphoma. Farmateka, 2012;8:23–29. [in Russian]
 6. Kryachok IA, Karamanesht EE, Kushhevoj EV, Koren'kova IS, Shestovskaya YM. Experience second line chemotherapy in the treatment of lymphomas. Onkologiya, 2010;12(1): 61-65. [in Russian]
 7. Michallet AS., Coiffier B. Treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematologia, 2009;1:29–40.
 8. Gaidukova SN, Vydyborets SV, Perekhrestenko TP, Kucher EV, Moroz GI, Popovych YY. Epidemiologija, patogeneza, molekularnaja charakteristika, klassifikacija i prognoz diffuznyh B-krupnokletocznyh limfom: novye vzglyady na suzhchestvujuzhie problemy. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. 2020; 6(2): 217–225. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.2.007> [in Russian]
 9. Gaidukova S, Syvak L. Prognostic importance in non-Hodgkin's lymphomas from peripheral blood cels. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. 2019; 5(1): 34–37. [in Russian]
 10. Ignateva E, Kriukov E, Chernetsov V, Zinchenko A, Rukavitsyn O. Analysis of comorbidity in patients with limphoproliferative diseases. Effect of comorbidity on mortality. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. 2020; 6(4): 436–448 Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.001> [in Russian]

11. Стуклов НИ, Вернюк МА, Парфенова ОА, и соавт. Результаты лечения первичных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от международного прогностического индекса и выполнения высокодозной консолидации с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2021. 7(3): 296–303 Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.3.003>
11. Stuklov N, Vemyuk M, Parfenova OA, et al. Results of treatment of primary patients with diffuse B-large-cell lymphoma depending on IPI and performing high-dose consolidation followed by transplantation of autologous hematopoietic stem cells. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. 2021;7(3):296–303. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.3.003> [in Russian]

Стаття надійшла 20.03.2023 р.

Контакти: vydyborets57@gmail.com