

РЕСПІРАТОРНІ СИМПТОМИ ТА ФУНКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

К. Ю. Гашинова*^{1,A,F}, Г. В. Усенко^{2,B,C,D,E}

¹Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради», Міський гематологічний центр, Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2023. № 1. С. 28–35

Cited: *Asthma and allergy*. 2023; 1, P. 28–35

Резюме. Мета роботи: вивчити поширеність респіраторних симптомів та порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на різні хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) у Дніпровському регіоні України.

Матеріали та методи. У всіх пацієнтів, які були вклучені в дане проспективне одноцентрове дослідження, збирали скарги та дані анамнезу, проводили антропометричне та загальне фізикальне обстеження, анкетування за шкалами mMRC та CAT, аналіз результатів комп'ютерної томографії органів грудної клітки високої роздільної здатності для визначення наявності внутрішньогрудної лімфаденопатії (ВГЛАП). Всім пацієнтам визначали показники ФЗД за допомогою комп'ютерної спірометрії, а при виявленні ознак бронхіальної обструкції проводили пробу з бронхолітиком короткої дії для визначення її оборотності. Аналізували рівень показників ОФВ₁, ФЖЄЛ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ₂₅, МОШ₅₀ та МОШ₇₅. З дослідження були виключені пацієнти із підтвердженим діагнозом бактеріальної або вірусної пневмонії (в тому числі, хворі на COVID-19). Для обробки отриманих результатів застосовували методи описової та аналітичної статистики програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E41S822FA).

Результати. Дослідженням встановлено, що 37,8 % пацієнтів мали скарги з боку дихальної системи, а 42 % усіх хворих мали значну вираженість респіраторних симптомів за опитувальником CAT. В той же час, тільки 4,4 % пацієнтів за даними анамнезу мали встановлені діагнози респіраторної коморбідності. Серед обстежених пацієнтів з ХЛПЗ, 54,4 % мали порушення ФЗД, при чому, 81,6 % з них мали обструкцію або змішані порушення з переважанням обструкції, а саме: у 52,5 % осіб була обструкція легкого ступеня, у 37,5 % — середньотяжкого, у 10 % осіб — тяжкого ступеня та 12,5 % обстежених мали позитивну бронходилатаційну пробу. Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ виявилось достовірно нижчим у пацієнтів із множинною мієломою, ніж у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом та лімфомами, що гіпотетично може бути пов'язано із формуванням фіброзу бронхіальної стінки; однак, частки пацієнтів із обструктивними порушеннями ФЗД були еквівалентні у групах. ВГЛАП була виявлена у 42,2 % пацієнтів. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами була достовірно асоційована із нижчим показником ОФВ₁, в той же час, у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом, які у 43,4 % випадків мали бронхіальну обструкцію, наявність ВГЛАП мала тенденцію, але не була статистично достовірно пов'язана із наявністю обструкції або нижчим рівнем показника ОФВ₁.

Висновки Отримані результати свідчать про необхідність ретельного обстеження органів дихання, включаючи комп'ютерну томографію органів грудної клітки та спірографію, у всіх хворих на ХЛПЗ, навіть за відсутності відомої респіраторної коморбідності. Згідно отриманих результатів, наявність порушень ФЗД за обструктивним типом та наявність ВГЛАП є одними з головних факторів, які впливають на виразність респіраторних симптомів при ХЛПЗ, тож потребують ретельної діагностики та, при наявності бронхіальної обструкції — призначення відповідної бронхолітичної терапії, яка потенційно може покращити якість життя цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: множинна мієлома, хронічний лімфолейкоз, лімфома, функція зовнішнього дихання, респіраторні симптоми.

Вступ

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) — це патологічні стани гетерогенної природи, чинниками розвитку яких вважаються як фактори зовнішнього середовища, так і генетична схильність [7]. Найпоширенішим ХЛПЗ є хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) з глобальною захворюваністю до п'яти випадків на 100 000 населення та більшою поширеністю серед осіб чоловічої статі [12]. Множинна мієлома (ММ) серед злоякісних гематологічних захворювань посідає друге місце за поширеністю (близько чотирьох випадків на 100 тис. населен-

ня у європейській популяції), яка зростає з віком [9]. Серед ХЛПЗ також поширені різні патоморфологічні варіанти лімфом. Так, неходжкінська лімфома зустрічається в 19,7 випадків на 100 000 населення в Сполучених Штатах Америки, і її поширеність зростає з віком (від 9,3 на 100 000 осіб молодше 65 років і до 91,5 випадків на 100 000 населення серед людей старше 65 років) і майже вдвічі більше поширена серед чоловіків (23,9 на 100 тис.), ніж серед жінок (16,4 на 100 тис. населення) [17].

Ведення пацієнтів із ХЛПЗ є досить складним завданням, оскільки, крім питань ефективності, для прогнозу надзвичайно важливі наявні ускладнення та побічні ефекти, які виникають при різних видах лікування. Пошире-

ним побічним ефектом хіміотерапії та променевої терапії є легенева токсичність, яка призводить до різноманітних незворотних змін легеневої паренхіми та дихальних шляхів і, як наслідок, до дихальних розладів [6, 11]. Вже доведено, що прогноз результату лікування залежить, між іншим, від наявної коморбідності та її компенсації [5], тому надзвичайно важливим для успіху специфічної терапії онкогематологічних захворювань є діагностика наявності коморбідних станів та відповідна корекція терапевтичної тактики.

Особливе місце в структурі коморбідності у пацієнтів із ХЛПЗ займають захворювання органів дихальної системи: 17 % пацієнтів із ХЛЛ мають респіраторну патологію, серед померлих хворих на ХЛЛ у 23 % діагностовані захворювання органів дихальної системи [18], а серед хворих на ММ 27 % страждали на респіраторну коморбідність. А за даними нещодавно проведеного дослідження в Україні, 13,6 % пацієнтів із ХЛПЗ мали встановлений діагноз супутньої респіраторної патології, тоді як респіраторні симптоми спостерігалися у більш як 20 % хворих [2], що вказує на можливу недостатню діагностику респіраторної патології та, як наслідок, відсутність відповідного терапевтичного втручання.

Встановлено, що ХЛПЗ у 25 % пацієнтів супроводжуються медіастинальною лімфаденопатією [8], яка може впливати на прохідність дихальних шляхів. Не дивлячись на це, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів із ХЛПЗ не регламентовано протоколами та клінічними настановами з ведення таких хворих, дані щодо поширеності порушень ФЗД у цієї категорії пацієнтів є вкрай обмеженими, а проблематика потребує подальшого вивчення.

Мета роботи: вивчити поширеність респіраторних симптомів та порушень ФЗД у хворих на різні ХЛПЗ у Дніпровському регіоні України.

Об'єкт і методи дослідження

У проспективне одноцентрове клінічне дослідження після підписання інформованої згоди включалися пацієнти з клінічним діагнозом ХЛПЗ, яких було госпіталізовано у 2019-2022 роках до стаціонару Міського гематологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради». Стадію захворювання визначали за системою *Ann-Arbor* при лімфомах, *Rai-Binet* при ХЛЛ та *ISS* при ММ. Усім пацієнтам вимірювали зріст та масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за стандартною формулою. Проводили оцінювання скарг, анамнезу життя та хвороби, статусу куріння. Наявність задокументованої супутньої патології встановлювалася за результатами опитування та аналізу медичних карток амбулаторних хворих, враховувалися тільки такі діагнози, що були верифіковані і зафіксовані в амбулаторних картках пацієнтів на підставі клініко-анамнестичних характеристик та

даних лабораторно-інструментальних проб відповідно до критеріїв, що викладені в існуючих сучасних протоколах надання медичної допомоги в нашій країні [3,4]. З дослідження були виключені пацієнти із підтвердженим діагнозом бактеріальної або вірусної пневмонії (в тому числі й хворі на COVID-19). Всім пацієнтам було проведено повне фізикальне обстеження. Виразність задишки визначалася за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (англ. — *The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)*) [10]. Також виразність респіраторних симптомів у пацієнтів визначалася за тестом оцінки ХОЗЛ (англ. — *COPD Assessment Test (CAT)*) [13].

Також було проведено аналіз даних інструментального обстеження пацієнтів, а саме: результатів комп'ютерної томографії органів грудної клітини (КТ ОГК) високої роздільної здатності для визначення наявності внутрішньогрудної лімфаденопатії (ВГЛАП) та показників ФЗД, для чого усім хворим проводилося дослідження за методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік/об'єм» за допомогою спірографу Спіроком (ХАІ-Медика, Харків, Україна). Обстеження виконувалося натщесерце в ранковий час, після 30-хвилинного відпочинку, мінімум через шість годин після прийому бронхолітиків короткої та через 24 години після прийому бронхолітиків тривалої дії, а також щонайменше через 30 хвилин після куріння. Усі показники обчислювалися у абсолютних величинах та відсотках від належних значень, що розраховувалися за формулами *Knudson* (1983 р.) [14]. Пацієнтам, в яких було визначено співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ та/або $ОФВ_1 < 80\%$, проводили визначення ФЗД і через 15-30 хвилин після проби з β_2 -агоністом короткої дії (БАКД) сальбутамолом (4 інгаляції по 100 мкг). Аналізувався рівень $ОФВ_1$, $ФЖЄЛ$ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, $ПОШ$, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$. При оцінці ФЗД враховувалися тільки такі дані тестів, що відповідали міжнародним стандартам якості та рекомендаціям вітчизняних вчених [4, 15].

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася за допомогою програмного продукту *STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США)* (ліцензійний № *AGAR909E415822FA*) і включала описові та аналітичні статистичні методи [1, 16]. В залежності від характеру розподілу використовували параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n), середньої величини (M), стандартного відхилення (SD), стандартної похибки середньої (m), довірчого інтервалу (95 % ДІ), медіани (Me) з міжквартильним інтервалом (25–75 %). Визначення вірогідності відмінностей середніх величин для незв'язаних груп проводилось за відповідними законом розподілу критеріями Стьюдента (t) і Манна-Уїтні (U); для зв'язаних груп проводилось за відповідними законом розподілу критеріями Стьюдента (t) та Вілкоксона (W); множинне порівняння незалежних вибі-

рок — за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолеса (H), відносних величин — за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Кореляційний аналіз між двома безперервними кількісними показниками, що мали нормальний розподіл, проводили за допомогою обчислення коефіцієнту кореляції Пірсона (r_{xy}). Для визначення зв'язку між безперервним кількісним показником та порядковим показником, а також між двома кількісними показниками, що мали ненормальний розподіл, використовували ранговий кореляційний аналіз Спірмена (R). Критичним значенням p при перевірці статистичних гіпотез було прийнято $<0,05$, тенденцію відзначали при $p < 0,10$.

Усі пацієнти дали письмові згоди на участь у дослідженні, яке проводилося з дотриманням всіх принципів проведення біомедичних досліджень.

Результати та їх обговорення

До аналізу були включені дані 90 пацієнтів віком від 35 до 80 років, Ме 64 (56-70) роки, з яких 40 (44,4 %) — жінки. 46 пацієнтів (51,1 %) мали діагноз ХЛЛ (34,8 % хворих мали просунуті стадії), 21 пацієнт (23,3 %) — діагноз ММ (33,3 % — сприятливий прогноз; 19 % — проміжний прогноз; 38,1 % — несприятливий прогноз та у 9,5 % хворих встановити стадію не вдалося), а 23 пацієнти (25,6 %) були хворі на різні патоморфологічні варіанти лімфом (82,6 % хворих мали просунуті стадії). Порівняння основних анамнестичних та клінічних даних пацієнтів у залежності від нозології представлено у таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці, хворі на різні види ХЛПЗ були статистично еквівалентні за віком, статтю, антропометричними показниками та анамнезом куріння. Поширеність встановленої за даними анамнезу респіраторної патології (загалом, три пацієнти мали анамнестично діагноз ХОЗЛ і один пацієнт — хронічний бронхіт) та респіраторних симптомів була однаковою у групах. При цьому пацієнти із ММ достовірно частіше

мали супутні захворювання серцево-судинної та сечовидної систем. Серед пацієнтів з ММ, на відміну від представників інших нозологій, майже половина мали кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки, що потенційно може негативно впливати на виконання такими хворими маневрів форсованого видиху, оскільки вони намагатимуться щадити себе при виконанні форсованих маневрів із задіянням допоміжної дихальної мускулатури через болісність в ділянці грудної клітки. На нашу думку, цей фактор повинен бути врахований при оцінці показників ФЗД у цієї категорії пацієнтів.

У таблиці 2 представлені середні показники ФЗД до використання бронхолітиків у пацієнтів з різними видами ХЛПЗ. Співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ було статистично значущо нижчим у пацієнтів з ММ у порівнянні з пацієнтами з ХЛЛ та лімфомами. Також серед пацієнтів із ММ було виявлено більш низький показник МОШ₅₀.

У таблиці 3 представлені постбронходиляційні показники ФЗД (визначалися у пацієнтів, які мали обструктивні порушення ФЗД) в залежності від нозології. Серед пацієнтів з ММ знову спостерігалися найнижчі значення показників ФЗД, однак, відмінності не були статистично значущі.

При порівнянні показника ОФВ₁ між зв'язаними вибірками було виявлено, що після проведення проби з бронхолітиком спостерігався статистично значущий приріст (з 76,3 до 78 %, $p = 0,02$). Показник МОШ₂₅ також статистично значущо збільшився (з 54 до 57,5 %, $p = 0,02$). У свою чергу, такі показники, як співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ₅₀ та МОШ₇₅ достовірно не змінювалося ($p = 0,63$, $p = 0,09$, $p = 0,07$ та $p = 0,17$ відповідно), однак, все ж відзначалася тенденція до зростання ПОШ і МОШ₇₅ після проби.

Дані, представлені у таблицях 4 та 5, вказують на те, що більше половини обстежених пацієнтів із ХЛПЗ мали порушення ФЗД від легкого до важкого ступеня (52,5 %

Таблиця 1. Анамнестичні та клінічні дані пацієнтів із ХЛПЗ у залежності від нозології (n = 90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	P
Вік Ме (25 %-75 %), роки	64 (56-70)	65,5 (56-70)	66 (56-73)	62 (58-66)	0,56
Жінки, n (%)	40 (44,4)	20 (43,5)	11 (47,8)	9 (42,9)	0,98
ІМТ Ме (25 %-75%), кг/м ²	26,1 (23,7-30,7)	26,2 (23,7-30,7)	25,1 (22,9-28,4)	27,7 (25,1-32,9)	0,06
Кількість пацієнтів із надлишковою вагою або ожирінням, n (%)	54 (60)	26 (56,5)	12 (52,2)	16 (76,2)	0,23
Відношення до куріння: курить або курив у минулому, n (%)	17 (18,9)	8 (17,4)	6 (26,1)	3 (14,3)	0,63
Кількість пацієнтів, які мали діагноз захворювання серцево-судинної системи, n (%)	28 (31,1)	12 (26,1) ^a	5 (21,7) ^b	11 (52,4) ^{ab}	0,04
Кількість пацієнтів, які мали діагноз захворювання системи травлення, n (%)	11 (12,2)	8 (17,4)	1 (4,35)	2 (9,5)	0,25
Кількість пацієнтів, які мали діагноз захворювання сечовидної системи, n (%)	18 (20)	6 (13) ^a	0 (0) ^b	12 (57,1) ^{ab}	0,00005
Кількість пацієнтів, які мали діагноз захворювання дихальної системи в анамнезі, n (%)	4 (4,4)	2 (4,3)	0 (0)	2 (9,5)	0,28
Кількість пацієнтів, які мають респіраторні симптоми, n (%)	34 (37,8)	17 (36,9)	7 (30,4)	10 (47,6)	0,46
Кількість пацієнтів, які мали кашель, n (%)	31 (34,4)	17 (36,9)	6 (26,1)	8 (38,1)	0,79
Кількість пацієнтів, які мали задишку, n (%)	16 (17,8)	5 (10,9)	5 (21,7)	6 (28,6)	0,24
Кількість пацієнтів, які виділяли мокротиння, n (%)	22 (24,4)	16 (34,8)	2 (8,7)	4 (19)	0,12
Кількість пацієнтів, які мали кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки, n (%)	10 (11,1)	0 (0)	0 (0)	10 (47,6)	0,00001

^{a,b} $p < 0,05$ при попарному порівнянні груп.

Таблиця 2. Пребронходилятаційні показники ФЗД у пацієнтів з ХЛПЗ в залежності від нозології (n = 90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	P
ФЖЄЛпре Ме (25 %-75 %), % належних	95 (83-113)	96 (83-113)	91 (84-108)	98 (82-116)	0,96
ОФВ ₁ пре Ме (25 %-75 %), % належних	90 (73-103)	93 (73-107)	90 (80-101)	81 (62-93)	0,28
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ пре Ме (25 %-75 %)	70,1 (61,3-78,1)	71 (64,3-81,3) ^a	70,6 (62,5-80,2) ^b	63,6 (57-70,3) ^{a,b}	0,03
ПОШпре Ме (25 %-75 %), % належних	75 (57-96)	76,5 (54-100)	71 (60-80)	74 (57-80)	0,35
МОШ ₂₅ пре Ме (25 %-75 %), % належних	70,5 (47-86)	76,5 (50-93)	69 (47-85)	64 (44-77)	0,18
МОШ ₅₀ пре Ме (25 %-75 %), % належних	61 (38-91)	68 (40-113) ^a	62 (45-74)	42 (22-56) ^a	0,03
МОШ ₇₅ пре Ме (25 %-75 %), % належних	54,5 (35-93)	58 (36-117)	53 (38-93)	48 (24-61)	0,07

^{a,b,c} p < 0,05 при попарному порівнянні груп.

Таблиця 3. Постбронходилятаційні показники ФЗД у пацієнтів з ХЛПЗ в залежності від нозології (n = 48)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 48)	ХЛЛ (n = 25)	Лімфома (n = 9)	ММ (n = 14)	P
ФЖЄЛпост Ме (25 %-75 %), % належних	99 (73-117)	100 (79-114)	105 (69-108)	93 (73-121)	0,7
ОФВ ₁ пост Ме (25 %-75 %), % належних	78 (65-91)	79 (65-90)	82 (74-96)	74,5 (62-90)	0,5
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ пост Ме (25 %-75 %)	62,2 (55,8-69,1)	62,2 (51,7-69,5)	62,5 (60,6-69,5)	59,9 (57,1-68)	0,9
ПОШпост Ме (25 %-75 %), % належних	71,5 (54-81,5)	68 (43-80)	72 (69-79)	71 (57-88)	0,67
МОШ ₂₅ пост Ме (25 %-75 %), % належних	57,5 (46,5-80)	54 (48-78)	74 (49-85)	56,5 (44-73)	0,64
МОШ ₅₀ пост Ме (25 %-75 %), % належних	43 (32,5-60,5)	43 (32-62)	47 (43-71)	38,5 (26-51)	0,19
МОШ ₇₅ пост Ме (25 %-75 %), % належних	41,5 (29-62,5)	50 (32-86)	41 (31-50)	36 (21-55)	0,27

з них мали обструкцію легкого ступеня, 37,5 % — середньотяжкого та 10 % — тяжкого) при тому, що на момент початку спостереження тільки 4,4 % усіх хворих мали встановлений діагноз респіраторної коморбідності. Проба з бронхолітиком була позитивна у 6 з 48 (12,5 %) пацієнтів з виявленою обструкцією. У той же час, статистично вагомим відмінностей між показниками за різними нозологіями не виявлено.

У таблиці 6 представлені показники виразності респіраторних скарг і їх порівняння у пацієнтів із ММ, ХЛЛ та лімфомами.

Як видно з отриманих результатів, хворі на ММ мали достовірно більшу виразність задишки за шкалою mMRC, однак, варто зазначити, що серед пацієнтів із ММ була найбільша частка хворих на супутню кардіальну патологію. У той же час виявлено, що показники респіраторних

Таблиця 4. Структура порушень ФЗД у пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від нозології (n = 90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	P
Кількість пацієнтів без порушень ФЗД, n (%)	41 (45,6)	21 (45,7)	13 (56,5)	7 (33,3)	0,37
Кількість пацієнтів з порушенням ФЗД за рестриктивним типом, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (4,35)	0 (0)	0,25
Кількість пацієнтів з порушенням ФЗД за обструктивним типом, n (%)	32 (35,6)	18 (39,1)	6 (26,1)	8 (38,1)	0,75
Кількість пацієнтів з порушенням ФЗД за змішаним типом з переважанням рестрикції, n (%)	8 (8,9)	5 (10,9)	1 (4,35)	2 (9,5)	0,63
Кількість пацієнтів з порушенням ФЗД за змішаним типом з переважанням обструкції, n (%)	8 (8,9)	2 (4,3)	2 (8,7)	4 (19)	0,15

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від нозології за ступенем обструкції за показником ОФВ₁ серед осіб, що мають ОФВ₁/ФЖЄЛ < 70 % (n = 40)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 40)	ХЛЛ (n = 20)	Лімфома (n = 8)	ММ (n = 12)	P
ОФВ ₁ пост ≥ 80 %, n (%)	21 (52,5)	12 (60)	5 (62,5)	4 (33,3)	0,27
80 % > ОФВ ₁ пост ≥ 50 %, n (%)	15 (37,5)	6 (30)	3 (37,5)	6 (50)	0,57
50 % > ОФВ ₁ пост ≥ 30 %, n (%)	4 (10)	2 (10)	0 (0)	2 (16,7)	0,50
ОФВ ₁ пост < 30 %, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1

Таблиця 6. Виразність респіраторної симптоматики у пацієнтів із ХЛПЗ у залежності від нозології (n = 90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	P
mMRC Ме (25 %-75 %), бали	0 (0-1)	0 (0-1) ^b	0 (0-0) ^c	1 (0-1) ^{b,c}	0,03
CAT Ме (25 %-75 %), бали	7 (3-16)	6 (2-15)	7 (3-16)	11 (5-18)	0,54
Кількість пацієнтів із CAT ≥ 10 балів	38 (42,2)	18 (39,1)	8 (34,8)	12 (57,1)	0,29

^{a,b,c} p < 0,05 при попарному порівнянні груп.

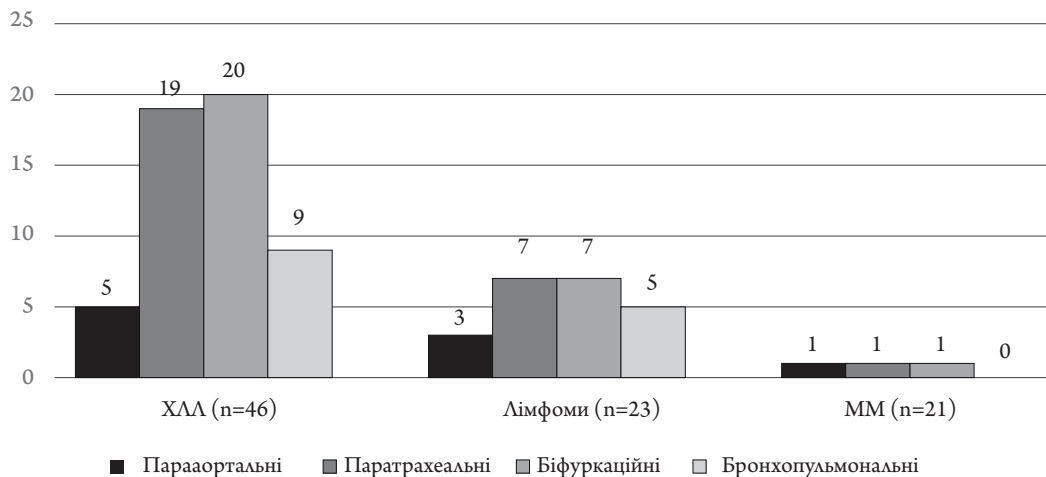


Рис. 1. Структура ВГЛАП у пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від нозології.

симптомів за тестом САТ не відрізнялися у пацієнтів з різними патологіями, однак, 42 % усіх хворих мали 10 та більше балів за шкалою, що свідчить про значну вираженість респіраторних симптомів майже у половини пацієнтів, які приймали участь у дослідженні.

ВГЛАП була виявлена у 38 пацієнтів (42,2 %), серед яких 26 хворих на ХЛЛ (56,5 % від усіх пацієнтів із ХЛЛ), 10 хворих на лімфоми (43,5 %) та двоє хворих на ММ (9,5 %). Розподіл хворих із наявною ВГЛАП за нозологіями представлений на рис. 1.

Пацієнти з ХЛПЗ, які мали будь-яке з порушень ФЗД, були більш старшого віку ($p = 0,0004$) та мали тенденцію до більш виразної задишки за шкалою mMRC ($p = 0,09$). Однак, вони не мали відмінностей за показниками ІМТ ($p = 0,1$), наявністю ВГЛАП ($p = 0,4$), респіраторних симптомів ($p = 0,8$) та анамнезу куріння ($p = 0,5$) від пацієнтів із ХЛПЗ без порушень ФЗД. У той же час, у пацієнтів з лімфомами, які мали порушення ФЗД, було встановлено статистично вищий показник ІМТ ($p = 0,02$).

Наявність порушень ФЗД за обструктивним та за змішаним типами з переважанням обструкції (ОФВ₁/ФЖЄЛ $\leq 0,7$), була статистично значущо пов'язана зі старшим віком ($p = 0,01$) та вищим рівнем ІМТ ($p = 0,007$). Однак, не було виявлено достовірного зв'язку з виявленням респіраторної коморбідності в анамнезі ($p = 0,84$), наявністю респіраторної симптоматики ($p = 0,76$), її вираженістю за шкалами САТ та mMRC ($p = 0,34$ та $p = 0,28$ відповідно), наявністю анамнезу куріння ($p = 0,4$) та ВГЛАП ($p = 0,64$). У той же час, серед пацієнтів з лімфомами нижчий показник ОФВ₁ був достовірно асоційований із наявністю ВГЛАП ($p = 0,02$), а наявність обструкції була пов'язана із вираженою респіраторною симптоматикою (за опитувальником САТ 10 балів і більше, $p = 0,04$) та не пов'язана із наявністю анамнезу куріння ($p = 0,24$). А серед пацієнтів із ХЛЛ наявність порушень ФЗД за обструктивним типом була пов'язана із старшим віком ($p = 0,02$) та більшою кількістю осіб з просунутою стадією захворювання ($p = 0,09$); однак, не було виявлено

зв'язку з наявністю ВГЛАП ($p = 0,1$) та анамнезу куріння ($p = 0,58$).

В свою чергу, інтерес викликає той феномен, що пацієнти з ММ мали найнижчі показники ФЗД серед усіх категорій, зокрема, ОФВ₁/ФЖЄЛ та МОШ₅₀ до використання бронхолітика були статистично значущо нижчими у пацієнтів з ММ. При цьому частки хворих, які мали порушення ФЗД за будь-яким типом, були статистично еквівалентні у групах. Як зазначалося раніше (таблиця 1), майже половина пацієнтів з ММ мали кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки, що повинно бути враховано при оцінці показників ФЗД, оскільки це може впливати на виконання маневру форсованого видиху. У той же час, при порівнянні показників ФЗД між пацієнтами з ММ, які мають кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки та між тими, які не їх мають, нами не було виявлено статистично значущих відмінностей за жодним з показників. Однак, наявність майже половини таких хворих у когорті пацієнтів з ММ може впливати на результати статистичної обробки показників групи у цілому. Тож, у подальшому, є необхідність проведення визначення показників ФЗД на більшій вибірці пацієнтів з ММ для підтвердження або спростування гіпотези щодо впливу наявності кістково-деструктивних змін з боку грудної клітки на показники ФЗД. У той же час, нижчі показники форсованого видиху у пацієнтів з ММ у порівнянні з хворими на інші ХЛПЗ у нашому дослідженні можна пояснити гіпотезою розвитку у цієї категорії пацієнтів фіброзу стінки мілких та/або середніх бронхів, однак, для підтвердження або спростування цієї гіпотези є необхідним виконання бронхоскопії з наступним гістологічним дослідженням бронхіальних біоптатів.

Наявність ВГЛАП у пацієнтів з ХЛПЗ була асоційована із більшою виразністю симптомів за опитувальником САТ ($p = 0,03$), але не була статистично достовірно пов'язана з наявністю обструкції або нижчим рівнем ОФВ₁ ($p = 0,83$ та $p = 0,24$ відповідно). У той же час, серед пацієнтів з лімфомами наявність ВГЛАП була достовірно

асоційована з нижчим показником $ОФВ_1$ ($p = 0,02$); а у пацієнтів з ХЛЛ не була асоційована з нижчим показником $ОФВ_1$ ($p = 0,3$).

Висновки

1. Більше третини пацієнтів (37,8 %) мають скарги з боку дихальної системи, а 42 % усіх хворих мають 10 та більше балів за опитувальником САТ, що свідчить про значну вираженість респіраторних симптомів майже у половини пацієнтів, які приймали участь у дослідженні. В той же час, тільки 4,4 % пацієнтів мають в анамнезі діагнози респіраторної коморбідності. Це свідчить про необхідність ретельного обстеження органів дихання, включаючи КТ ОГК та спірографію, у всіх хворих на ХЛПЗ.

2. Серед обстежених пацієнтів із ХЛПЗ, 54,4 % мають порушення ФЗД, при чому 81,6 % з них мають саме обструкцію або змішані порушення з переважанням обструкції (52,5 % — з обструкцією легкого ступеня, 37,5 % — середньотяжкого та 10 % — тяжкого ступеня). Серед пацієнтів, у яких була виявлена бронхіальна обструкція, тільки 12,5 % мають позитивну бронходилатанта-

ційну пробу. Співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ виявляється достовірно нижчим у пацієнтів з ММ, ніж у осіб з ХЛЛ та лімфомами, що гіпотетично може бути пов'язано з формуванням фіброзу бронхіальної стінки; однак, частки пацієнтів з обструктивними порушеннями ФЗД еквівалентні у групах.

3. ВГЛАП виявляється у 42,2 % пацієнтів, частіше у хворих на ХЛЛ та лімфоми, що є характерним для цих захворювань. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами достовірно асоціюється з нижчим показником $ОФВ_1$. В пацієнтів з ХЛЛ, які у 43,4 % випадків мають бронхіальну обструкцію, наявність ВГЛАП несе тенденцію до формування обструкції або нижчого рівня $ОФВ_1$, що може набутися і статистичної значущості після включення у дослідження більшої кількості пацієнтів.

4. Наявність порушень ФЗД за обструктивним типом та ВГЛАП є одними з головних факторів, які впливають на виразність респіраторних симптомів при ХЛПЗ, тому вони потребують ретельної діагностики, а при наявності бронхіальної обструкції — призначення відповідної бронхолітичної терапії, яка потенційно може покращити якість життя цієї категорії пацієнтів.

RESPIRATORY SYMPTOMS AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

K. Yu. Gashynova¹, G. V. Usenko²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Public Non-profit Enterprise "City Clinical Hospital#4" of Dnipro City Council, City Hematology Center, Dnipro, Ukraine

Abstract. The aim: to study the prevalence of respiratory symptoms and pulmonary function (PF) in patients with various chronic lymphoproliferative diseases (CLPD) in the Dnipro region of Ukraine.

Methods. In all patients who were included in this prospective single-center study, complaints and anamnesis data were collected, anthropometric and general physical examinations, mMRC and CAT questionnaires, analysis of the results of high-resolution computed tomography of the chest organs to determine the presence of intrathoracic lymphadenopathy (ITLAP) were performed. In all patients, parameters of PF were determined using computer spirometry, and when signs of bronchial obstruction were detected, a test with a bronchodilator was performed to determine its reversibility. We analyzed the level of FEV_1 , FVC and the ratio of FEV_1/FVC , PEF, MEF_{25} , MEF_{50} and MEF_{75} . Patients with a confirmed diagnosis of bacterial or viral pneumonia (including patients with COVID-19) were excluded from the study. The methods of descriptive and analytical statistics of the software product STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., USA) (license number AGAR909E415822FA) were used to process the obtained results.

Results. The study found that 37.8 % of patients had complaints from the respiratory system, and 42 % of all patients had significant severity of respiratory symptoms according to the CAT questionnaire. At the same time, only 4.4 % of patients, according to the anamnesis, had established diagnoses of respiratory comorbidity. Among the examined patients with CLPD, 54.4 % had PF disorders, and 81.6 % of them had only obstruction or mixed disorders with a predominance of obstruction (52.5 % mild obstruction, 37.5 % moderate obstruction, and 10 % severe obstruction) and 12.5 % of cases had a positive bronchodilation test. The ratio of FEV_1/FVC was found to be significantly lower in patients with multiple myeloma than in patients with chronic lymph leucosis and lymphomas, which may hypothetically be related to the formation of fibrosis of the bronchial wall; however, the proportions of patients with obstructive PF disorders were equivalent in the groups. ITLAP was detected in 42.2 % of patients. The presence of ITLAP in patients with lymphomas was significantly associated with a lower FEV_1 , while in patients with chronic lymph leucosis, who had bronchial obstruction in 43.4 % of cases, the presence of ITLAP had a tendency, but was not statistically significantly associated with the presence obstruction or a lower FEV_1 level.

Conclusions The obtained results indicate the need for a thorough examination of the respiratory organs, including chest computed tomography and spirometry, in all patients with CLPD, even in the absence of known respiratory comorbidity. According to the obtained results, the presence of PF violations of the obstructive type and the presence of ITLAP are among the main factors that affect the severity of respiratory symptoms in CLPD, therefore, they require careful diagnosis and, in the presence of bronchial obstruction, the appointment of appropriate broncholytic therapy, which can potentially improve the quality life of this category of patients.

Key words: multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, pulmonary function, respiratory symptoms.

РЕСПИРАТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

К. Ю. Гашинова¹, Г. В. Усенко²

¹ Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

² Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 4» Днепропетровского городского совета, Городской гематологический центр, Днепр, Украина

Резюме. Цель работы: изучить распространенность респираторных симптомов и нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) у больных различными хроническими лимфолипролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) в Днепропетровском регионе Украины.

Материалы и методы. У всех пациентов, которые были включены в данное проспективное одноцентровое исследование, собирали жалобы и данные анамнеза, проводили антропометрическое и общее физикальное обследование, анкетирование по шкалам mMRC и САТ, анализ результатов компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения для определения наличия внутригрудной лимфаденопатии (ВГЛАП). Всем пациентам определяли показатели функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью компьютерной спирометрии, а при выявлении признаков бронхиальной обструкции проводили пробу с бронхолитиком короткого действия для определения ее обратимости. Анализировали уровень показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅. Из исследования были исключены пациенты с подтвержденным диагнозом бактериальной или вирусной пневмонии (в том числе больные COVID-19). Для обработки полученных результатов применяли методы описательной и аналитической статистики программного продукта STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (лицензионный АGAR909E415822FA).

Результаты. Исследованием установлено, что 37,8 % пациентов имели жалобы со стороны дыхательной системы, а 42 % всех больных имели значительную выраженность респираторных симптомов по опроснику САТ. В то же время, только 4,4 % пациентов по данным анамнеза имели установленные диагнозы респираторной коморбидности. Среди обследованных пациентов с ХЛПЗ, 54,4 % имели нарушения ФВД, причем, 81,6 % из них имели обструкцию или смешанные нарушения с преобладанием обструкции, а именно: у 52,5 % была обструкция легкой степени, у 37,5 % — среднетяжелой, у 10 % — тяжелой, а 12,5 % обследованных имели положительную бронходилатационную пробу. Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ оказалось достоверно ниже у пациентов с множественной миеломой, чем у пациентов с хроническим лимфолейкозом и лимфомами, что гипотетически может быть связано с формированием фиброза бронхиальной стенки; однако удельный вес пациентов с обструктивными нарушениями ФВД были эквивалентными в группах. ВГЛАП была выявлена у 42,2 % пациентов. Наличие ВГЛАП у пациентов с лимфомами было достоверно ассоциировано с более низким показателем ОФВ₁, в то же время у пациентов с хроническими лимфолейкозами, которые в 43,4 % случаев имели бронхиальную обструкцию, наличие ВГЛАП имело тенденцию, но не было статистически достоверно связано с наличием обструкции или более низким уровнем ОФВ₁.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного обследования органов дыхания, включая компьютерную томографию органов грудной клетки и спирометрию, у всех больных ХЛПЗ, даже при отсутствии известной респираторной коморбидности. Согласно полученным результатам, наличие нарушений ФВД по обструктивному типу и наличие ВГЛАП являются одними из главных факторов, влияющих на выраженность респираторных симптомов при ХЛПЗ, поэтому требуют тщательной диагностики и, при наличии бронхиальной обструкции — назначения соответствующей бронхолитической терапии, которая потенциально может улучшить качество жизни этой категории пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, хронический лимфолейкоз, лимфома, функция внешнего дыхания, респираторные симптомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабієнко ВВ, Мокієнко АВ, Левковська ВЮ. Біостатистика: навчально-методичний посібник. Одеса: Прес-кур'єр. 2022;1:180.
2. Гашинова КЮ, Усенко ГВ. Супутня легенева патологія при хронічних лімфолипролиферативних захворюваннях: реалії проблеми в Дніпропетровському регіоні. Медичні перспективи. 2021;26(4):62–7. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248090.
3. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Бойко ДМ та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: бронхіальна астма (Частина 1). Астма та алергія. 2020;2:5–26.
4. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовий ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО, Ячник АІ, Яшина ЛО. Адаптована клінічна настанова: Хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонол. журнал. 2020;3:5–36. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
5. Dhir V, Maganti M, Rozenberg D, Kukreti V, Kuruvilla J, Crump M, et al. Predicting the Risks of Aggressive-Intent Chemotherapy Toxicity in Older Patients With Lymphoma: A Prospective Observational Pilot Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(8): e792–803.
6. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-227.
7. Gasparini VR, Binatti A, Coppe A, Teramo A, Vicenzetto C, Calabretto G, et al. A high definition picture of somatic mutations in chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells. Blood Cancer J. 2020;10(4):1–11.
8. Girish Shroff, Mylene Truong, Brett Carter, et al. Leukemic Involvement in the Thorax. RadioGraphics. 2019;39(1):44-61. DOI: 10.1148/rg.2019180069.
9. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 JAMA Oncol. 2018;4(9):1221-1227. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2128.
10. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021.

REFERENCES

1. Babienko VV, Mokienko AV, Levkovska VYu. Biostatystyka: navchalno-metodychnyi posibnyk. Odesa: Pres-kurier. 2022;1:180.
2. Gashynova KYu, Usenko GV. Pulmonary comorbidity in chronic lymphoproliferative diseases: realities of the problem in the Dnipro region. Medicni Perspekt. 2021;26(4):62–7.
3. Feshchenko Yul, Iashyna LO, Boiko DM, et al. Adapted evidence-based clinical guidelines: bronchial asthma. Asthma and Allergy. 2021; 2: 5–20.
4. Feshchenko YI, Gavrysiuk VK, Dziublyk AY, Mostovoy YM, Pertseva TA, et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. Ukr Pulmonol J. 2020;109(3): 5–36.
5. Dhir V, Maganti M, Rozenberg D, Kukreti V, Kuruvilla J, Crump M, et al. Predicting the Risks of Aggressive-Intent Chemotherapy Toxicity in Older Patients With Lymphoma: A Prospective Observational Pilot Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(8): e792–803.
6. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-227.
7. Gasparini VR, Binatti A, Coppe A, Teramo A, Vicenzetto C, Calabretto G, et al. A high definition picture of somatic mutations in chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells. Blood Cancer J. 2020;10(4):1–11.
8. Girish Shroff, Mylene Truong, Brett Carter, et al. Leukemic Involvement in the Thorax. RadioGraphics. 2019;39(1):44-61. DOI: 10.1148/rg.2019180069.
9. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 JAMA Oncol. 2018;4(9):1221-1227. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2128.
10. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021.
11. Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, Landini B, Varettoni M, Arcaini L, et al. Therapy-Related Late Adverse Events in Hodgkin's Lymphoma. Lymphoma. 2013;2013:1–7.

11. Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, Landini B, Varettoni M, Arcaini L, et al. Therapy-Related Late Adverse Events in Hodgkin's Lymphoma. *Lymphoma*. 2013;2013:1–7.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(5):277–300.
13. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009, 34 (3):648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
14. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(6):725–34.
15. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
16. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. Principles of Biostatistics. CRC Press; 2022:735.
17. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. SEER. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html.
18. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, Kay NE, Call TG, Achenbach SJ, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2017;178(3):394–402.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(5):277–300.
13. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009, 34 (3):648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
14. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(6):725–34.
15. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
16. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. Principles of Biostatistics. CRC Press; 2022:735.
17. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. SEER. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html.
18. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, Kay NE, Call TG, Achenbach SJ, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2017;178(3):394–402.

Відомості про авторів**К. Ю. Гашинова***

Доктор медичних наук, професор
Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
e-mail: gashynova@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-2955-9687

Г. В. Усенко

Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради», Міський гематологічний центр
вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна
e-mail: usenko.hanna@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-4904-0188

Information about authors**K. Yu. Gashynova**

MD, PhD, Professor
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskogo str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: gashynova@gmail.com

G. V. Usenko

Public Non-profit Enterprise "City Clinical Hospital#4" of Dnipro City Council,
City Hematology Center
Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine
e-mail: usenko.hanna@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2023 р.