

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису**

**УСЕНКО ГАННА ВАСИЛІВНА**

УДК 616.42-006.04-036.1:616.24-008. 4]-036-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ  
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ  
ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Г. В. УСЕНКО

Науковий керівник – ГАШИНОВА Катерина Юріївна, доктор медичних наук,  
професор

Дніпро – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Усенко Г. В.* Ведення хворих з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями залежно від стану вентиляційної функції легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023 р.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради.

У дисертаційній роботі розв'язана важлива задача сучасної внутрішньої медицини – оптимізована диференційована лікувально-діагностична тактика ведення хворих на хронічнілімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) шляхом визначення та оцінки стану вентиляційної функції легень (ВФЛ) за допомогою анкетування, клініко-анамнестичних, антропометричних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження.

На першому (ретроспективному) етапі було проаналізовано 1004 медичних карт стаціонарних хворих на ХЛПЗ, які були госпіталізовані до Міського гематологічного центру протягом двох років (з початку січня 2018 року до кінця грудня 2019 року). Ці пацієнти мали середній вік 62,9 (9,6) років, 52,1 % – чоловіки. 48,7 % хворіли на множинну мієлому (ММ), 32,9 % – на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), 13,5 % – на лімфому та 4,9 % – на інше ХЛПЗ.

За допомогою аналізу наявної у пацієнтів медичної документації було виявлено, що 9,3 % пацієнтів із ХЛПЗ мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване хронічне респіраторне захворювання, серед яких хронічний бронхіт був у 5,2 %, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – у 1,8 %, риносинусит – 1,6 %, трахеїт – у 0,4 % та бронхіальна астма – у 0,3 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ. В 5,9 % медичних карт зафіксовано діагноз

негоспітальної пневмонії, при чому 1,3 % цих випадків – серед пацієнтів, які мали також і хронічне респіраторне захворювання.

Загалом, наявність респіраторних симптомів була зазначена у 18,3 % пацієнтів, найчастішою скаргою за даними усіх медичних карт була задишка – у 14,9 % пацієнтів; 3,3 % мали продуктивний кашель, 1,3 % – непродуктивний кашель; тахіпное було зареєстровано у 1,9 % пацієнтів.

Привернув увагу той факт, що респіраторні симптоми зустрічалися у 16,6 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності.

З 1004 медичних карт стаціонарних хворих було відібрано 81 медичну карту хворих із вперше діагностованими ХЛПЗ та проаналізовано щодо наявності активних скарг зі сторони дихальної системи та діагностованої супутньої респіраторної патології, а також наявності патологічних змін на компютерній томограмі високої роздільної здатності органів грудної клітини (КТ ВР ОГК).

Результати ретроспективного етапу проведеного дослідження продемонстрували, що у Дніпровському регіоні серед первинних хворих, які були госпіталізовані у гематологічне відділення переважали чоловіки (56,8 %), медіана віку пацієнтів становила 65 (56-68) років, тобто переважали пацієнти більш старшого віку. У структурі гематологічної захворюваності переважала ММ (34,6 %), 28,4 % пацієнтів хворіли на ХЛЛ, 29,6 % – на лімфому та 7,4 % мали інше ХЛПЗ.

При аналізі медичних карт тільки 8,6 % пацієнтів із вперше діагностованими ХЛПЗ мали принаймні одне задокументоване хронічне захворювання респіраторної системи, серед яких хронічний бронхіт – 3,7 % випадків, риносинусит – 2,5 % випадків, та ХОЗЛ і бронхіальна астма по 1,2 %. А у 6,2 % всіх медичних карт було зафіксовано діагноз негоспітальної пневмонії. При цьому, респіраторні симптоми зустрічалися у 25,7 % хворих на ХЛПЗ без задокументованого супутнього захворювання органів дихання.

На проспективному етапі дослідження до аналізу були включені дані 90 пацієнтів віком від 35 до 80 років, Ме 64 (56-70) роки, з яких 44,4 % – жінки.

51,1 % пацієнтів мали діагноз ХЛЛ, 23,3 % пацієнтів – діагноз ММ, а 25,6 % пацієнтів були хворі на різні патоморфологічні варіанти лімфом. За результатами проспективного дослідження встановлено, що, тільки 4,4 % хворих на ХЛЛЗ мали задокументоване хронічне захворювання респіраторної системи в той час, як респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % пацієнтів без задокументованого супутнього захворювання органів дихання. Таким чином, можна зробити висновок, що у цієї категорії хворих існує нагальна потреба у виявленні супутньої патології органів дихання.

При аналізі результатів КТ ВР ОГК хворих із вперше діагностованими ХЛЛЗ встановлено, що, як центральну, так і периферичну лімфаденопатію мають 33,3 % і 29,6 % досліджуваної когорти пацієнтів відповідно. Серед пацієнтів із центральною лімфаденопатією переважали ураження парааортальних та прикореневих лімфовузлів, серед периферичної лімфаденопатії домінувало ураження підпахвових лімфовузлів. Ураження легеневої паренхіми виявлено у 45 % досліджуваної когорти і частіше зустрічалось у хворих на ММ, як і кістково-деструктивні зміни - 35,7 % хворих на ММ та 13,6 % усієї досліджуваної когорти хворих на ХЛЛЗ. Серед хворих, включених у проспективний етап дослідження, виявлено, що 62 % пацієнтів мали якнайменше один з видів уражень паренхіми легень, а серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %). Потовщення стінок бронхів зустрічалось у 21 % всіх пацієнтів. 42 % хворих мали внутрішньогрудну лімфаденопатію (ВГЛАП), наявність якої у пацієнтів з лімфомами асоціювалася з нижчим показником об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), а у пацієнтів з ХЛЛЛ її наявність була пов'язана з тенденцією до формування обструкції та нижчого рівня ОФВ<sub>1</sub>.

66,7 % обстежених пацієнтів із ММ, 54,3 % - із ХЛЛ та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення ВФЛ, переважно, обструктивного характеру (52 % мали обструкцію легкого ступеня, 37 % - середньотяжкого та 10 % - тяжкого

ступеня), при тому, що на момент початку спостереження тільки 4 % усіх хворих мали встановлений діагноз респіраторної коморбідності. У той же час, статистично вагомих відмінностей у структурі порушень ВФЛ за різними нозологіями не спостерегалось. За допомогою регресійного аналізу виявлені деякі закономірності зв'язку ВФЛ із якістю життя. Так, значення  $ОФВ_1$  корелює з рівнем загального стану здоров'я, а показник відношення  $ОФВ_1$  до життєвої ємності легень ( $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ ) – з рівнем фізичного компонента здоров'я.

Хворі на ММ мали більшу виразність задишки за шкалою mMRC та достовірно нижче співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , ніж особи з ХЛЛ та лімфомами. У той же час, виявлено, що виразність респіраторних симптомів за тестом САТ не відрізнялася у пацієнтів з різними патологіями, однак, загалом 42 % усіх хворих мали значну виразність респіраторних симптомів. Пацієнти із ММ мали також статистично достовірно нижчу якість життя у порівнянні з хворими на ХЛЛ та лімфоми за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний. Було виявлено, що пацієнти, які мають виражені респіраторні симптоми (за опитувальником САТ  $\geq 10$  балів), мають суттєво нижчі показники якості життя за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний.

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

Для призначення диференційованого лікування пацієнти були розподілені до підгруп наступним чином: підгрупа 1 – особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом і яким була призначена бронхолітична терапія (n=29); підгрупа 2 - особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували призначену бронхолітичну терапію (n=11) та підгрупа 3 - особи, які не мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, і яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія (n=50). Пацієнти усіх виділених підгруп отримували лікування хімотерапевтичними препаратами відповідно до діагностованої гематологічної патології у відповідності до сучасних клінічних настанов.

Пацієнтів, у яких при проведенні комп'ютерної спірометрії були виявлені порушення ВФЛ за обструктивним типом або за змішаним типом з переважанням обструкції, призначалася бронхолітична терапія у вигляді застосування препарату тіотропію броміду у дозі 5 мкг (2 інгаляції по 2,5 мкг один раз на день за допомогою доставкового пристрою Респімат®). Контроль ефективності призначеного лікування проводили через 6 місяців: пацієнти заповнювали шкалу задишки Британської медичної дослідницької ради (mMRC), тест оцінки ХОЗЛ (CAT), а також опитувальники для оцінки якості життя SF-36 та EQ-5D-5L для встановлення змін показників якості життя та виразності респіраторних симптомів. Визначення показників якості життя за опитувальниками SF-36, EQ-5D-5L і виразності респіраторних симптомів за опитувальниками mMRC та CAT проводили через 6 місяців також і пацієнтам, які не мали порушень ВФЛ та, відповідно, не отримували бронхолітики.

Виявлено, що у пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували терапію тіотропію бромідом (підгрупа 1), кількість балів за опитувальниками CAT та mMRC через 6 місяців знизилася статистично значущо (з 9 (3-18) до 5 (2-8) балів за CAT ( $p < 0,001$ ) та з 0 (0-1) до 0 (0-0) балів за mMRC ( $p = 0,04$ )). У той же час, медіана балів за опитувальником CAT серед пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, хоча і не статистично значущо, але зросла

(з 0 (0-17) до 2 (0-15) балів ( $p=0,13$ )). У пацієнтів, які не мали порушень ВФЛ, кількість балів за опитувальниками САТ та mMRC через 6 місяців спостереження не змінилася.

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «фізичне функціонування (ФФ)» - з 60 до 72,5 балів,  $p=0,01$ ; SF-36 «біль (Б)» - з 70 до 82,5 балів,  $p=0,02$ ; SF-36 «загальний стан здоров'я (ЗСЗ)» - з 50 до 55 балів,  $p=0,007$ ; SF-36 «функціональний компонент здоров'я (ФКЗ)» - з 51,25 до 57,8 балів,  $p=0,003$ ; EQ-5D-5L «рухливість» - з 2 до 1 бала,  $p=0,02$ ; EQ-5D-5L «догляд за собою» - з 1 (1-2) до 1 (0-2) бала,  $p=0,01$ ; EQ-5D-5L «загальна повсякденна діяльність (ЗПД)» - з 1 (1-3) до 1 (1-2) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «біль/дискомфорт (БД)» - з 1 (1-3) до 1 (1-2),  $p=0,01$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) – з 60 до 65 балів,  $p=0,008$ .

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя лише за показником EQ-5D-5L «БД» - з 3 до 1 бала,  $p=0,03$ , а також простежувалася тенденція до покращення якості життя за показниками SF-36 «ФФ» - з 50 до 60 балів,  $p=0,08$  та SF-36 «ФКЗ» - з 44,4 до 56,3 балів,  $p=0,09$ . За іншими доменами якість життя осіб цієї підгрупи суттєво не змінилася.

Серед осіб, які мали не мали порушень ВФЛ за обструктивним типом та яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «ФКЗ» - з 50,3 до 59,4 балів,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» - з 2 (1-2) до 1 (1-1) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» - з 2 (1-2) до 1 (1-2),  $p=0,04$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 75 балів,  $p=0,003$ . Також, простежувалася лише тенденція до покращення якості життя за показниками SF-36 «Б» - з 67,5 до 77,5 балів,  $p=0,07$ ; SF-36 «рольове емоційне

функціонування» - з 0 до 33,3 балів,  $p=0,07$  та EQ-5D-5L «ДС» - з 1 (1-2) до 1 (1-1) бала,  $p=0,07$ .

Тож, виходячи з вищенаведених даних, призначення бронхолітичної терапії пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного ХЛПЗ зменшує виразність респіраторної симптоматики та покращує якості життя, здебільшого, за доменами фізичного компоненту здоров'я.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше визначена частота зустрічальності та структура респіраторних симптомів і супутньої респіраторної патології у хворих із вперше діагностованими ХЛПЗ у Дніпровському регіоні. Встановлено, що тільки 4,4 % пацієнтів мали задокументоване хронічне захворювання респіраторної системи в той час, як респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % хворих на ХЛПЗ без задокументованого супутнього захворювання органів дихання.

Вперше визначена частота зустрічальності, видів, різних ступіні і локалізації уражень, діагностованих за допомогою КТ ОГК з високою роздільною здатністю у пацієнтів із ХЛПЗ у Дніпровському регіоні, а саме, виявлено, що 62 % пацієнтів мають якнайменше один з видів уражень паренхіми легень, а серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %). Потовщення стінок бронхів зустрічалося у 21 % пацієнтів, а 42 % хворих мали ВГЛАП.

Вперше визначена частота зустрічальності та структура порушень ВФЛ у хворих на різні ХЛПЗ у Дніпровському регіоні, вивчені показники якості життя хворих на ХЛПЗ залежно від стану ВФЛ та обґрунтована доцільність рутинного проведення спірометрії цій категорії хворих. Встановлено, що 66,7 % обстежених пацієнтів із ММ, 54,3 % із ХЛЛ та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення ВФЛ, переважно, обструктивного характеру. Виявлено, що нижчий показник  $ОФВ_1$  є предиктором до нижчого рівня



загального стану здоров'я, а нижчий показник  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  є предиктором до нижчого рівня фізичного компонента здоров'я. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами асоціюється з нижчим показником  $ОФВ_1$ , а у пацієнтів з ХЛЛ наявність була пов'язана з тенденцією до формування обструкції та нижчого рівня  $ОФВ_1$ .

Розроблено рекомендації щодо удосконалення підходів до лікування на основі визначення особливостей перебігу ХЛПЗ залежно від наявності бронхіальної обструкції, а саме, призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного ХЛПЗ позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Обґрунтована необхідність проактивного вивчення респіраторних скарг та стану органів дихальної системи навіть при відсутності зафіксованої респіраторної патології в анамнезі у осіб з ХЛПЗ, оскільки виявлено, що респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % хворих на ХЛПЗ без задокументованого супутнього захворювання органів дихання.

Обґрунтована доцільність проведення рутинної комп'ютерної спірометрії пацієнтам із вперше діагностованими ХЛПЗ з метою персоналізованого призначення бронхолітиків задля покращення якості життя пацієнтів та контролю респіраторної симптоматики, оскільки виявлено, що 66,7 % обстежених пацієнтів із ММ, 54,3 % із ХЛЛ та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення ВФЛ, переважно, обструктивного характеру, а призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного ХЛПЗ позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я.

Обґрунтована необхідність обов'язкового проведення КТ ВР ОГК хворим із вперше виявленими ХЛПЗ не тільки для стадіювання онкогематологічної патології, а також задля виявлення ураження органів дихальної системи з метою їх подальшої корекції, оскільки встановлено, що 62 % пацієнтів мають якнайменше один з видів уражень паренхіми легень, потовщення стінок бронхів зустрічалося у 21 % пацієнтів, а 42 % хворих мали ВГЛАП.

Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб та клінічної імунології та кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського гематологічного центру, міського центру з лікування професійних хвороб та відділення терапії Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 9» Кам'янської міської ради, онкогематологічного центру Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я Дніпропетровської обласної ради».

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед яких 4 статті, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Web of Science, 2 статті у фахових виданнях України, 4 тези доповідей у матеріалах міжнародних конгресів та науково-практичних конференцій.

*Ключові слова:* мієлома, лімфолейкоз, лімфома, вентиляційна функція легень, комп'ютерна томографія, астма, ХОЗЛ, пневмонія, гемобластози, якість життя, обструкція, лімфаденопатія.

## ANNOTATION

*Usenko G. V.* Management of patients with chronic lymphoproliferative diseases depending on the state of pulmonary function. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation was performed in the Department of Internal Medicine #2, Phthisiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University on the basis of the Municipal non-profit enterprise "City Clinical Hospital #4 of the Dnipro City Council".

The dissertation solves an important task of modern internal medicine - optimized differentiated treatment and diagnostic tactics for managing patients with chronic lymphoproliferative diseases (CLPD) by determining and assessing the state of lung ventilation function (PF) using questionnaires, clinical and anamnestic, anthropometric, laboratory, instrumental and statistical research methods.

At the first (retrospective) stage, 1,004 medical records of inpatients with CLPD who were hospitalized at the City Hematology Center for two years (from the beginning of January 2018 to the end of December 2019) were analyzed. These patients have a small average age of 62.9 (9.6) years, 52.1% are men. 48.7% had multiple myeloma (MM), 32.9% had chronic lymphocytic leukemia (CLL), 13.5% had lymphoma, and 4.9% had other CLPD.

With the help of the analysis of the available medical documentation, it was found that 9.3% of those provided with CLPD had at least one diagnosis and recorded chronic respiratory disease, among which 5.2% had chronic bronchitis, 1.8% had chronic obstructive pulmonary disease (COPD). %, rhinosinusitis – 1.6%, tracheitis – in 0.4% and bronchial asthma – in 0.3% of the entire replacement cohort with COPD. In 5.9% of medical records, a diagnosis of community-acquired pneumonia was recorded, and 1.3% of these diseases are among those who also have chronic respiratory diseases.

In general, the presence of respiratory symptoms was noted in 18.3% of care, the most frequent complaint according to data from all medical cards was noted in 14.9% of care; 3.3% small productive cough, 1.3% – non-productive cough; tachypne was registered in 1.9% of aid.

Attention was drawn to the fact that respiratory symptoms occurred in 16.6% of patients with CLPD without documented respiratory comorbidity.

From 1004 medical records of inpatients, 81 medical records of patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease were selected and analyzed for the presence of active diseases of the respiratory system and diagnosed concomitant respiratory pathology, as well as the presence of pathologies changed on a high-resolution computer tomography of the chest organs (chest HRCT).

The results of the retrospective stage of the study showed that in the Dnipro region, among the primary patients who were hospitalized in the hematology department, men predominated (56.8%), the median age was 65 (56-68), that is, older patients predominated. In the structure of hematological morbidity, MM prevailed (34.6%), 28.4% had CLL, 29.6% - lymphoma, and 7.4% had other CLL.

When analyzing medical records, only 8.6% of children with first-diagnosed CLPD require at least one documentation of a chronic disease of the respiratory system, including chronic bronchitis - 3.7% of attacks, rhinosinusitis - 2.5% of attacks, and COPD and bronchial asthma 1 each. 2%. A diagnosis of community-acquired pneumonia was recorded in 6.2% of all medical records. At the same time, respiratory symptoms occurred in 25.7% of patients with CLPD without a documented concomitant disease of the respiratory organs.

At the prospective stage of the study, the data of 90 requests aged from 35 to 80 years old, Me 64 (56-70) years old, of which 44.4% were women, were included in the analysis. 51.1% of patients had a diagnosis of CLL, 23.3% of patients had a diagnosis of MM, and 25.6% had various pathomorphological variants of lymphoma. According to the results of a prospective study, it was established that only 4.4% of patients with COPD had a documented chronic disease of the respiratory system, while respiratory symptoms occurred in 34.8% of patients

without a documented disease of accompanying respiratory organs. Thus, it can be concluded that in this category of patients there is an urgent need to detect concomitant pathology of the respiratory organs.

When analyzing the results of CT scans of patients with newly diagnosed CLPD, it was found that 33.3% and 29.6% of the studied cohort of patients have both central and peripheral lymphadenopathy, respectively. Among patients with central lymphadenopathy, lesions of para-aortic and basal lymph nodes predominated, among patients with peripheral lymphadenopathy, lesions of axillary lymph nodes dominated. Damage to the lung parenchyma was found in 45% of the studied cohort and was more common in patients with MM, as well as bone-destructive changes - 35.7% of patients with MM and 13.6% of the entire studied cohort of patients with CLPD. Among the patients included in the prospective stage of the study, it was found that 62% of patients had at least one type of lung parenchyma lesion, and among the detected types of lesions, the interstitial pattern prevailed (54.4% of all patients). At the same time, pneumofibrosis occurred statistically significantly more often in patients with MM (52.4%) than in patients with lymphomas (13%). Bronchial wall thickening occurred in 21% of patients. 42% of patients had intrathoracic lymphadenopathy (ITLP), the presence of which in patients with lymphomas was associated with a lower forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ), and in patients with CLL its presence was associated with a tendency to obstruction and lower  $FEV_1$  level.

66.7% of examined patients with MM, 54.3% with CLL, and 43.5% of patients with lymphomas had pulmonary function (PF) disorders, mainly obstructive (52% had mild obstruction, 37% moderate, and 10% severe), despite the fact that at the time of observation, only 4% of all patients had a diagnosis of respiratory comorbidity. At the same time, statistically significant differences in the structure of violations according to different nosologies were not found. Regression analysis found that lower  $FEV_1$  was a predictor of lower overall health, and lower  $FEV_1/FVC$  was a predictor of lower physical health.

Patients with MM had a greater expressiveness of dyspnea according to the mMRC scale and a significantly lower ratio of FEV<sub>1</sub>/FVC than individuals with CLL and lymphomas. At the same time, it was found that the expressiveness of respiratory symptoms according to the CAT test did not differ in patients with various pathologies, however, 42% of all patients had significant expressiveness of respiratory symptoms. Patients with MM also had statistically significantly lower quality of life compared to patients with CLL and lymphomas in the vast majority of domains that reflect both the physical and psychological components of health. It was found that patients with severe respiratory symptoms (according to the CAT questionnaire  $\geq 10$  points) have significantly lower quality of life indicators in the vast majority of domains that reflect both the physical component of health and the psychological.

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

For the second visit, patients were invited, in whom, during computer spirometry, violations of the PF were detected according to the obstructive type or according to the mixed type with a predominance of obstruction. This group of patients was prescribed bronchodilator therapy in the form of tiotropium bromide at a dose of 5 mcg (2 inhalations of 2.5 mcg once a day using a Respimat delivery device). Control of the effectiveness of the prescribed treatment was carried out at the third visit after 6 months: patients filled out the mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L questionnaires to determine changes in quality of life indicators and severity of respiratory symptoms. Determination of quality of life indicators according to the SF-36, EQ-5D-5L questionnaires and severity of respiratory symptoms according to

the mMRC and CAT questionnaires was performed after 6 months also in patients who did not have violations of PF and, accordingly, did not receive bronchodilators. The patients were divided into subgroups as follows: subgroup 1 - persons who had a violation of the PF according to the obstructive type and received prescribed bronchodilator therapy (n=29); subgroup 2 of people who had a violation of the PF according to the obstructive type, but did not receive prescribed broncholytic therapy (n=11) and subgroup 3 of people who did not have a violation of the PF according to the obstructive type, and who, accordingly, were not prescribed broncholytic therapy (n=50). Patients of all selected subgroups were treated with chemotherapeutic drugs according to the diagnosed hematological pathology.

It was found that in patients who had a violation of the PF according to the obstructive type and received therapy with tiotropium bromide (subgroup 1), the number of points according to the questionnaires of CAT and mMRC after 6 months decreased statistically significantly (from 9 (3-18) to 5 (2-8) points for CAT ( $p < 0.001$ ) and from 0 (0-1) to 0 (0-0) points for mMRC ( $p = 0.04$ )). At the same time, the median score of the CAT questionnaire among patients who had a violation of PF according to the obstructive type, but did not receive bronchodilator therapy, although not statistically significant, but increased (from 0 (0-17) to 2 (0-15) points ( $p = 0.13$ )). In patients who did not have PF violations, the number of points on the CAT and mMRC questionnaires did not change after 6 months of follow-up.

In persons who had a violation of PF according to the obstructive type and received broncholytic therapy, there was a statistically significant improvement in the quality of life according to the following indicators: SF-36 "physical functioning (PF)" from 60 to 72.5 points,  $p = 0.01$ ; SF-36 "pain (P)" from 70 to 82.5 points,  $p = 0.02$ ; SF-36 "general state of health (GSH)" from 50 to 55 points,  $p = 0.007$ ; SF-36 "functional component of health (FCH)" from 51.25 to 57.8 points,  $p = 0.003$ ; EQ-5D-5L "mobility" from 2 to 1 point,  $p = 0.02$ ; EQ-5D-5L "self-care (SC)" from 1 (1-2) to 1 (0-2) points,  $p = 0.01$ ; EQ-5D-5L "general daily activities (GDA)" from 1 (1-3) to 1 (1-2) points,  $p = 0.04$ ; EQ-5D-5L "pain/discomfort (PD)" from 1 (1-3) to 1 (1-

2),  $p=0.01$ ; and according to the point self-assessment of the quality of life on the visual analog scale (VAS) - from 60 to 65 points,  $p=0.008$ .

In persons who had PF violations of the obstructive type, but did not receive bronchodilator therapy, there was a statistically significant improvement in the quality of life according to the EQ-5D-5L "PD" indicator from 3 to 1 point,  $p=0.03$ , and a trend was also observed to improve the quality of life according to SF-36 "PF" from 50 to 60 points,  $p=0.08$  and SF-36 "FCH" from 44.4 to 56.3 points,  $p=0.09$ . In other domains, the quality of life of individuals of this subgroup did not change significantly.

Among persons who had and did not have violations of the PF according to the obstructive type and who, accordingly, were not prescribed bronchodilator therapy, there was a statistically significant improvement in the quality of life according to the following indicators: SF-36 "FCH" from 50.3 to 59.4 points,  $p=0.04$ ; EQ-5D-5L "GDA" from 2 (1-2) to 1 (1-1) points,  $p=0.04$ ; EQ-5D-5L "PD" from 2 (1-2) to 1 (1-2),  $p=0.04$ ; and according to the point self-assessment of the quality of life according to VAS - from 60 to 75 points,  $p=0.003$ . Also, there was a trend towards improvement of the quality of life according to SF-36 "P" indicators from 67.5 to 77.5 points,  $p=0.07$ ; SF-36 "role emotional functioning" from 0 to 33.3 points,  $p=0.07$  and EQ-5D-5L "SC" from 1 (1-2) to 1 (1-1) points,  $p=0.07$ . Therefore, based on the above data, the appointment of bronchodilator therapy to patients with disorders of the obstructive type on the background of the main CLPD has a positive effect on the expressiveness of respiratory symptoms and improvement of the quality of life, mostly in the domains of the physical component of health.

### **The novelty of the research and the obtained results.**

For the first time, the frequency of occurrence and the structure of respiratory symptoms and accompanying respiratory pathology in patients with newly diagnosed CLPD in the Dnipro region were determined. It was established that only 4.4% of patients had a documented chronic disease of the respiratory system, while respiratory symptoms occurred in 34.8% of patients with CLPD without a documented concomitant disease of the respiratory system.



For the first time, the frequency of occurrence, types, different degrees and localization of lesions diagnosed using chest HRCT in patients with CLPD in the Dnipro region was determined, namely, it was found that 62% of patients have at least one of the types of lung parenchymal lesions, and among among the detected types of lesions, the interstitial pattern prevailed (54.4% of all patients). At the same time, pneumofibrosis occurred statistically significantly more often in patients with MM (52.4%) than in patients with lymphomas (13%). Bronchial wall thickening occurred in 21% of patients, and 42% of patients had ITLAP.

For the first time, the frequency of occurrence and the structure of PF violations in patients with various CLPD in the Dnipro region were determined, the indicators of the quality of life of CLPD patients depending on the condition of the PF were studied, and the feasibility of routine spirometry of this category of patients was justified. It was established that 66.7% of the examined patients with MM, 54.3% with CLL and 43.5% of patients with lymphomas had PF disorders, mainly of an obstructive nature. A lower FEV1 score was found to be a predictor of a lower level of general health, and a lower FEV1/FVC score was a predictor of a lower level of the physical component of health. The presence of ITLAP in patients with lymphomas is associated with a lower FEV1, and in patients with CLL, the presence was associated with a tendency towards obstruction and a lower FEV1.

Recommendations have been developed to improve approaches to treatment based on determining the characteristics of the course of CLPD depending on the presence of bronchial obstruction, namely, the appointment of bronchodilator therapy with tiotropium bromide in the Respimat® delivery device to patients with obstructive type PF disorders against the background of primary CLPD has a positive effect on the severity of respiratory symptoms and improving the quality of life, especially in the domains of the physical component of health.

### **Practical significance of the obtained results.**

The need for a proactive study of respiratory complaints and the state of the respiratory system organs, even in the absence of recorded respiratory pathology in the anamnesis of persons with CLPD, is substantiated, as it was found that

respiratory symptoms occurred in 34.8% of CLPD patients without a documented concomitant disease of the respiratory organs.

The justified feasibility of routine computer spirometry in patients with newly diagnosed CLPD for the purpose of personalized prescription of bronchodilators in order to improve the quality of life of patients and control respiratory symptoms, as it was found that 66.7% of the examined patients with MM, 54.3% with CLL and 43, 5% of patients with lymphomas had PF disorders, mainly of an obstructive nature, and the appointment of broncholytic therapy with tiotropium bromide in the Respimat® delivery device to patients with obstructive PF disorders against the background of primary chronic obstructive pulmonary disease has a positive effect on the severity of respiratory symptoms and improvement of quality of life, especially domains of the physical component of health.

There is a well-founded need for a mandatory chest HRCT in patients with newly detected CLPD not only for the staging of oncohematological pathology, but also for the detection of lesions of the respiratory system for the purpose of their further correction, since it was established that 62% of patients have at least one type of lung parenchymal lesion, thickening of bronchial walls occurred in 21% of patients, and 42% of patients had ITLAP.

The practical provisions of the dissertation are implemented and used in the treatment and diagnostic process of the city hematology center, the city center for the treatment of occupational diseases and the therapy department of the Communal non-profit enterprise "City Clinical Hospital No. 4" of the Dnipro City Council, the hematology department of the Communal non-profit enterprise "City Hospital No. 9" Kamyanske City Council, oncohematological center of the Communal Enterprise "Regional Medical Center for Family Health of the Dnipropetrovsk Regional Council".

**Publications.** According to the results of the dissertation, 8 scientific papers were published, including 4 articles, of which 2 articles were published in publications indexed in the Web of Science system, 2 articles in specialized

publications, 3 abstracts of reports in the materials of congresses and scientific-practical conferences.

*Key words: myeloma, lymphocytic leukemia, lymphoma, respiratory function, computed tomography, asthma, COPD, pneumonia, hemoblastosis, quality of life, obstruction, lymphadenopathy.*

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Гашинова КЮ, Усенко ГВ. Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Астма та алергія. 2023; 1: 28–35. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-28-35.
2. Гашинова КЮ, Усенко ГВ. Якість життя пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями залежно від наявності респіраторних симптомів, супутніх захворювань органів дихання та показників функції зовнішнього дихання. Український пульмонологічний журнал. 2023;3:9-15. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-9-15.
3. Гашинова КЮ, Усенко ГВ. Супутня легенева патологія при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях: реалії проблеми в Дніпровському регіоні. Медичні перспективи. 2021; 26( 4): 62-67. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248090.
4. Usenko G, Gashynova K. Radiological Findings on Chest Computed Tomography in Patients With the Primary Diagnosed Chronic Lymphoproliferative Diseases. Cureus. 2022; 14(3): e22935. DOI: 10.7759/cureus.22935.
5. Gashynova K, Usenko H. Rate of respiratory symptoms in naïve patients with Chronic lymphocytic leukemia. European Respiratory Journal. 2020 56: 1913. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1913.
6. Usenko G, Gashynova K. P.22 Chest HRCT findings in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.29.
7. Usenko G, Gashynova K. P.23 Prevalence and structure of pulmonary comorbidity in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.30.
8. Gashynova K, Usenko G. Respiratory symptoms (RS) and pulmonary function (PF) in patients (pts) with chronic lymphoproliferative diseases (CLPD).

European Respiratory Journal Sep 2023, 62 (suppl 67) PA4394; DOI:  
10.1183/13993003.congress-2023.PA4394.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1 Епідеміологія, вплив на якість життя та економічний тягар хронічних лімфопрولیферативних захворювань.....	34
1.2 Легеневі прояви хронічних лімфопрولیферативних захворювань.....	42
1.3 Респіраторні ускладнення специфічної терапії та респіраторна коморбідність у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання.....	48
1.4 Функціональні прояви уражень органів дихання у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання .....	52
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	56
2.1 Дизайн дослідження.....	56
2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження.....	60
2.3 Методи досліджень.....	61
2.3.1 Клініко-анамнестичні та антропометричні методи дослідження.....	62
2.3.2 Інструментальні методи дослідження.....	67
2.4 Методи статистичної обробки матеріалу.....	69
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.....	71
3.1 Загальна характеристика пацієнтів із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями.....	71

3.2 Характеристика рентгенологічних ознак уражень органів дихання при первинній діагностиці хронічних лімфопроліферативних захворювань.....	77
3.3 Узагальнення результатів дослідження.....	82
<b>РОЗДІЛ 4 ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.....</b>	<b>87</b>
4.1 Клініко-анамнестичні та рентгенологічні характеристики ураження органів дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями.....	87
4.2 Вентиляційна функція легень у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями.....	85
4.3 Якість життя та вплив вентиляційної функції легень на її показники у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями...	102
4.4 Узагальнення результатів дослідження.....	113
<b>РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ .....</b>	<b>117</b>
5.1 Розробка підходу до ведення пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями та бронхообструктивним синдромом .....	117
5.2 Узагальнення результатів дослідження.....	129
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>132</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>144</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>147</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>148</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>165</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ**

Б	– біль;
БА	– бронхіальна астма;
БАКД	– $\beta$ 2-агоніст короткої дії;
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж;
БАЛТ	– бронхоасоційована лімфоїдна тканина;
БАТД	– $\beta$ 2-агоніст тривалої дії;
БД	– біль/дискомфорт;
ВАШ	– візуальна аналогова шкала;
ВГЛ-8	- вірус герпесу людини 8;
ВКЛ	- волосистоклітинна лейкемія;
ВЛГ	- вузлова лімфоїдна гіперплазія;
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВФЛ	- вентиляційна функція легень;
ДЗЛ	– дифузійна здатність легень;
ДН	– дихальна недостатність;
ДС	– догляд за собою;
ЕБ	– емоційне благополуччя;
ЕВ	– енергія/втома;
ЕКГ	- електрокардіографія;
ЄРТ	– Європейське респіраторне товариство;
ЖЄЛ	– життєва ємність легень;
ЗЗ	– зміна здоров'я;
ЗОД	- захворювання органів дихання;
ЗПД	– звична повсякденна діяльність;
ЗСЗ	– загальний стан здоров'я;
ІЗЛ	- інтерстиціальні захворювання легень;
ІМТ	– індекс маси тіла;
КТ ВР ОГК	– комп'ютерна томографія високої роздільної здатності органів грудної клітки;



ЛВЧ	- ліва верхня частка;
ЛГ	– лімфоматоїдний гранулематоз;
ЛП	- лімфоцитарна інтерстиційна пневмонія;
ЛНЧ	- ліва нижня частка;
МВ	- макроглобулінемія Вальденстрема;
ММ	- множинна мієлома;
МОШ25	- максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 25 % частки ФЖЄЛ;
МОШ50	- максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 50 % частки ФЖЄЛ;
МОШ75	- максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 75 % частки ФЖЄЛ;
МХК	- мультицентрична хвороба Каслмана;
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	– співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень;
П/Р	– пачко-рік;
ПВЧ	- права верхня частка;
ПКЗ	– психологічний компонент здоров'я;
ПНЧ	- права нижня частка;
ПСЧ	- права середня частка;
ПШВ	- пікова швидкість видиху;
Р	– рухливість;
РЕФ	- рольове емоційне функціонування;
РФФ	- рольове фізичне функціонування;
Сβ2М	- сироватковий бета-2-мікроглобулін;
ССС	- серцево-судинна система;
СФ	- соціальне функціонування;
ТД	- тривога/депресія;
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень;

ФКЗ	– фізичний компонент здоров'я;
ФФ	– фізичне функціонування;
ХЛЛ	- хронічний лімфолейкоз;
ХЛПЗ	- хронічні лімфопроліферативні захворювання;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ESMO	- Європейське товариство медичної онкології;
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
ISS	- International Staging System;
М	– mean (середня величина);
MALT-лімфома	- лімфома слизової оболонки лімфоїдної тканини;
Me	– median (медіана);
mMRC	– The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (шкала задишки Британської медичної дослідницької ради);
R	– Spearman correlations (коефіцієнта кореляції Спірмена);
SD	– standard deviation (середньоквадратичне відхилення);
SpO <sub>2</sub>	– насичення (сатурація) киснем артеріальної крові;
$\chi^2$	– Chi-square (Хі-квадрат).

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Поширеність хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ) є однією з найвищих серед гематологічних захворювань та зростає із віком (1). Так, захворюваність на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) становить 4,2/100 000 випадків/рік та зростає до понад 30/100 000/рік у віці старше 80 років (2). Множинна мієлома (ММ) у структурі захворюваності на рак становить близько 2 % та складає 18,7 % гематологічних злоякісних новоутворень (3). В свою чергу, неходжкінська лімфома є найпоширенішою гематологічною злоякісною пухлиною в усьому світі (4) із 544 352 новодіагностованих випадків тільки за 2020 рік, що склало близько 3 % усіх випадків раку, та 259,793 випадків смертей від цього захворювання - 2,6 % від усіх смертей від раку (5).

Відомо, що наявність супутньої патології та ступінь її компенсації відіграють важливу роль у прогнозуванні результату лікування ХЛПЗ, особливо у пацієнтів старших за 70 років (6–8), тому надзвичайно важливим для успіху специфічної терапії онкогематологічних захворювань є діагностика наявності коморбідних станів та відповідна корекція терапевтичної тактики.

Літературні дані стосовно розповсюдженості саме респіраторної патології і її впливу на прогноз перебігу ХЛПЗ є суперечливими та малочисленими, а в українській популяції і зовсім відсутніми. Одне з небагатьох проведених досліджень щодо поширеності патології органів грудної клітки серед пацієнтів із ХЛЛ, проведене у 2001-2013 роках показало, що 277 пацієнтів із ХЛЛ були госпіталізовані 409 разів із скаргами з боку дихальної системи (9). Вивчення показників вентиляційної функції легень (ВФЛ) у пацієнтів із ММ показало, що майже половина пацієнтів, при чому, навіть таких, хто не мав респіраторних захворювань в анамнезі, мали одне з видів порушень ВФЛ, виживаність була достовірно нижчою у хворих із обструкцією дихальних шляхів, незалежно від інших факторів, пов'язаних з

основним захворюванням (10). А серед пацієнтів з лімфомами, які мали симптоми зі сторони органів дихальної системи, найпоширенішими були кашель (84 %), продукція мокротиння (70 %), підвищення температури тіла (47 %), задишка (43 %), та периферична лімфаденопатія (30 %).

Не дивлячись на те, що ХЛПЗ часто супроводжуються медіастинальною лімфаденопатією, яка може впливати на прохідність дихальних шляхів, визначення ВФЛ у пацієнтів із ХЛПЗ не регламентовано протоколами та клінічними настановами з ведення таких хворих, а дані щодо впливу порушень ВФЛ на якість життя та перебіг захворювання у цієї категорії пацієнтів відсутні, тож проблематика потребує подальшого вивчення.

Отже, враховуючи викладене вище, можна стверджувати про важливість вивчення клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик стану дихальної системи пацієнтів із ХЛПЗ з метою оптимізації та персоніфікації лікувальної тактики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 2, професійних хвороб та клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств та мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0117U004787), термін виконання 01.2017–12.2020 р. р. та «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання, алергічних та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств і мешканців промислового регіону» (державний реєстраційний № 0120U102747), термін виконання 01.2021–01.2024 р. р.

**Мета дослідження:** оптимізувати тактику ведення хворих з ХЛПЗ залежно від стану ВФЛ.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту зустрічальності та структуру респіраторних симптомів і супутньої респіраторної патології у хворих із вперше діагностованими ХЛПЗ у Дніпровському регіоні.
2. Визначити частоту зустрічальності, характер, ступінь і локалізацію уражень, діагностованих за допомогою КТ ВР ОГК, у пацієнтів із вперше діагностованими ХЛПЗ.
3. Вивчити частоту зустрічальності та структуру порушень ВФЛ у хворих на різні ХЛПЗ у Дніпровському регіоні.
4. Вивчити показники якості життя хворих на ХЛПЗ залежно від стану ВФЛ.
5. На основі визначення особливостей перебігу ХЛПЗ залежно від наявності бронхообструктивного синдрому розробити рекомендації щодо удосконалення підходів до лікування.

**Об'єкт дослідження:** стан дихальної системи у хворих на ХЛПЗ.

**Предмет дослідження:** інформативність клініко-анамнестичних та інструментальних даних щодо ураження органів дихання у хворих на ХЛПЗ для оптимізації лікувально-діагностичної тактики.

**Методи дослідження:** загальноприйняті клініко-анамнестичні (аналіз медичної документації, вивчення анамнезу, скарг, статусу куріння, фізикальне обстеження); антропометричні (вимірювання зросту, ваги, розрахунок ІМТ); анкетування для визначення показників якості життя хворих (опитувальник SF36, EQ-5D-5L) та виразності респіраторної симптоматики (mMRC, CAT); інструментальні (комп'ютерна спірографія, КТ ВР ОГК, електрокардіографія); статистичні для обробки отриманих результатів.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше визначена частота зустрічальності та структура респіраторних симптомів і супутньої респіраторної патології у хворих із вперше діагностованими ХЛПЗ у Дніпровському регіоні. Встановлено, що тільки 4,4 % пацієнтів мали задокументоване хронічне захворювання респіраторної

системи в той час, як респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % хворих на ХЛПЗ без задокументованого супутнього захворювання органів дихання.

Вперше визначена частота зустрічальності, видів, різних ступіні і локалізації уражень, діагностованих за допомогою КТ ОГК з високою роздільною здатністю у пацієнтів із ХЛПЗ у Дніпровському регіоні, а саме, виявлено, що 62 % пацієнтів мають якнайменше один з видів уражень паренхіми легень, а серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %). Потовщення стінок бронхів зустрічалось у 21 % пацієнтів, а 42 % хворих мали ВГЛАП.

Вперше визначена частота зустрічальності та структура порушень ВФЛ у хворих на різні ХЛПЗ у Дніпровському регіоні, вивчені показники якості життя хворих на ХЛПЗ залежно від стану ВФЛ та обґрунтована доцільність рутинного проведення спірометрії цій категорії хворих. Встановлено, що 66,7 % обстежених пацієнтів із ММ, 54,3 % із ХЛЛ та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення ВФЛ, переважно, обструктивного характеру. Виявлено, що нижчий показник  $ОФВ_1$  є предиктором до нижчого рівня загального стану здоров'я, а нижчий показник  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  є предиктором до нижчого рівня фізичного компонента здоров'я. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами асоціюється з нижчим показником  $ОФВ_1$ , а у пацієнтів з ХЛЛ наявність була пов'язана з тенденцією до формування обструкції та нижчого рівня  $ОФВ_1$ .

Розроблено рекомендації щодо удосконалення підходів до лікування на основі визначення особливостей перебігу ХЛПЗ залежно від наявності бронхіальної обструкції, а саме, призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного ХЛПЗ позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Обґрунтована необхідність проактивного вивчення респіраторних скарг та стану органів дихальної системи навіть при відсутності зафіксованої респіраторної патології в анамнезі у осіб з ХЛПЗ, оскільки виявлено, що респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % хворих на ХЛПЗ без задокументованого супутнього захворювання органів дихання.

Обґрунтована доцільність проведення рутинної комп'ютерної спірометрії пацієнтам із вперше діагностованими ХЛПЗ з метою персоніфікованого призначення бронхолітиків задля покращення якості життя пацієнтів та контролю респіраторної симптоматики, оскільки виявлено, що 66,7 % обстежених пацієнтів із ММ, 54,3 % із ХЛЛ та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення ВФЛ, переважно, обструктивного характеру, а призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного ХЛПЗ позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я.

Обґрунтована необхідність обов'язкового проведення КТ ВР ОГК хворим із вперше виявленими ХЛПЗ не тільки для стадіювання онкогематологічної патології, а також задля виявлення ураження органів дихальної системи з метою їх подальшої корекції, оскільки встановлено, що 62 % пацієнтів мають якнайменше один з видів уражень паренхіми легень, потовщення стінок бронхів зустрічалося у 21 % пацієнтів, а 42 % хворих мали ВГЛАП.

Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб та клінічної імунології та кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського гематологічного центру, міського центру з лікування професійних хвороб та відділення терапії

Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, гематологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 9» Кам'янської міської ради, онкогематологічного центру Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я Дніпропетровської обласної ради».

**Особистий внесок здобувача.** Формулювання ідеї, планування етапів роботи, визначення мети та задач дослідження, обговорення результатів, що були отримані, проводилося разом з науковим керівником, д. мед. н., професором К. Ю. Гашиною. Дисертантом особисто виконані патентно-інформаційний пошук і проаналізована література по даній проблемі. Здобувачем проведено відбір пацієнтів із ХЛПЗ, їх курацію, обстеження та інтерпретацію результатів, проведені систематизація і статистичний аналіз отриманих даних. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і рекомендації. Обстеження пацієнтів проводилося на базі Міського гематологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародних та Всеукраїнських конгресах і конференціях: Міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2020 рік (онлайн), Міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2022 рік (м.Барселона, Іспанія), Міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2023 рік (м.Мілан, Італія), Міжнародна конференція 9th Edition of the International Workshop on Lung 2022 рік (м.Мілан, Італія), Науково-практична конференція COVID школа 2022 (онлайн), Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» 2021 рік (онлайн), Міжнародна конференція «Різдвяні читання» 2021 рік (м.Львів).

**Обсяг і структура дисертації.**



Дисертація викладена на 180 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 144 посилання, з них 15 кирилицею та 129 – латиницею, 79 % за останні 10 років; 10 додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями, 12 рисунками.

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед яких 4 статті, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Web of Science та Scopus, 2 статті у фахових виданнях, 4 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Епідеміологія, вплив на якість життя та економічний тягар хронічних лімфопрولیферативних захворювань

Хронічні лімфопрولیферативні захворювання (ХЛПЗ) є гетерогенною групою захворювань з високоваріабельним клінічним перебігом та причинними факторами, характеризуються неконтрольованим утворенням лімфоцитів, що спричиняє моноклональний лімфоцитоз, лімфаденопатію та інфільтрацію кісткового мозку (11). Ці захворювання часто виникають у людей з ослабленим імунітетом. Існує дві підгрупи лімфоцитів: Т- і В-клітини, які можуть неконтрольовано регенеруватися, викликаючи імунпроліферативні розлади, які спричиняють імунодефіцитні стани (12). ХЛПЗ імуноморфологічно та клінічно неоднорідні. Загальні ознаки цих процесів включають різні імунофенотипи: Т-, В- і НК-клітинні. В-клітинні лімфоцитарні захворювання включають В-клітинний ХЛЛ, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, множинну мієлому, неходжкінську лімфому (включаючи мантійно-клітинну лімфому) у лейкемічній фазі, волосатоклітинний лейкоз, макроглобулінемію Вальденстрема і лімфому селезінки з ворсинчатими лімфоцитами. Т-клітинні хронічні лімфопрولیферативні розлади включають синдром Сезарі, Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, дорослу Т-клітинну лейкемію-лімфому та лейкоз великих гранульованих лімфоцитів (13).

За статистикою, представленою Європейським товариством медичної онкології (ESMO), ХЛЛ є найпоширенішим лейкозом (середня захворюваність 4,2/100 000 випадків/рік, зростає до понад 30/100 000/рік у віці старше 80 років); середній вік виявлення захворювання – 72 роки та всього близько 10 % пацієнтів за статистикою молодше 55 років (2). Лейкемічна трансформація ініціюється специфічними геномними змінами, які перешкоджають регуляції проліферації та апоптозу в клональних В-клітинах (14). Існує спадкова генетична схильність до ХЛЛ із збільшенням ризику для членів родини пацієнтів із ХЛЛ у шість-дев'ять разів (2). Є дані, що на ХЛЛ частіше хворіють чоловіки (1). Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році в Україні зареєстровано 1045 нових підтверджених випадків ХЛЛ (582 у чоловіків, 463 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 2,71 випадків на 100 тис. населення. На початок 2020 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 10169 пацієнтів (15).

Множинна мієлома (ММ) – це злоякісне новоутворення плазматичних клітин, які накопичуються в кістковому мозку, що призводить до ниркової недостатності, гіперкальціємії, руйнування кісткової тканини та анемії внаслідок недостатності кісткового мозку (16). За даними *Cowan AJ* та ін., ММ займає друге місце за поширеністю серед усієї онкогематологічної патології – близько чотирьох випадків на 100 тисяч населення, – яка зростає із віком (17). У структурі поширеності усієї онкопатології в США ММ становить близько 2 %, у структурі саме онкогематологічної патології – майже 19 %, а летальність серед пацієнтів з новодіагностованою ММ становить 35 % (3). У Європі захворюваність на ММ у 2020 році становила 50918 випадків (1,2 % від онкопатологій усіх локалізацій), а кількість смертей 32495 – 63,8 % пацієнтів із новодіагностованою ММ, а п'ятирічна поширеність ММ у Європі склала 18,44 на 100 тисяч населення (5). За даними Національного канцер-реєстру України (18) в 2021 році було зареєстровано 769 випадків захворювання на ММ (стандартизований показник захворюваності за світовим стандартом 1,3 на 100 тисяч населення, вищий серед чоловіків – 1,4 у порівнянні з 1,1 на 100

тисяч населення серед жінок), що у порівнянні із даними 2020 року вище на 4,2 %, тобто прослідковується тенденція до зростання захворюваності на ММ в Україні. Стандартизований показник смертності від ММ у 2021 році становив 0,6 на 100 тисяч населення, а 22,4 % пацієнтів з числа вперше виявлених в 2021 році не прожили одного року після встановлення діагнозу, що свідчить про високу злоякісність захворювання (18).

Однією з найпоширеніших груп ХЛПЗ також є група лімфом. У 2022 році в США було виявлено 89010 нових випадків лімфоми, що становило 4,6 % від усіх видів раку (19). Смертність становила 23,8 % серед первинних пацієнтів із лімфомами та 3,4 % серед хворих із новодіагностованим раком усіх локалізацій (19). Лімфоми діляться на дві групи: Ходжкінська – складає 9,6 % від усіх новодіагностованих лімфом в Сполучених Штатах (8540 із 89010 пацієнтів), та призводить до смерті у 4,3 % пацієнтів із лімфомами (920 з 21170 випадків) (19). Друга група — це неходжкінські лімфоми, які мають найбільшу поширеність серед онкогематологічної патології у світі (займають 13 місце) та відносяться до різноманітного класу проліферацій В-клітин і Т-клітин (4). За інформацією глобального реєстру раку (GLOBOCAN) за 2020 рік у Європі було зареєстровано 122 979 нових випадків неходжкінської лімфоми, що становить 2,8 % від злоякісних новоутворень усіх локалізацій та 49684 смертей від цього захворювання (2,9 % смертей від онкопатології усіх локалізацій) (5). Захворюваність у країнах з високим і низьким/середнім індексом людського розвитку відповідно становила 7,8/100 000 і 4,3/100 000 серед чоловіків і 5,6/100 000 і 2,9/100 000 серед жінок (20). В Україні в 2021 році (дані Національного канцер-реєстру України (18)) зареєстровано 2120 випадків захворювання на неходжкінські лімфоми (стандартизований показник захворюваності за світовим стандартом 4,0 на 100 тисяч населення, вищий серед чоловіків – 4,8 у порівнянні з 3,4 на 100 тисяч населення серед жінок), що у порівнянні із даними 2020 року вище на 7,6 % в популяції, а серед жінок показник зріс на 12,7 %, що мало статистичну значущість. Стандартизований показник смертності від неходжкінської лімфоми у 2021 році становив 1,3 на

100 тисяч населення, а 22,3 % пацієнтів з числа вперше виявлених в 2021 році не прожили перший рік після встановлення діагнозу, як і у випадку з захворюванням на ММ.

Загалом за наявними даними кількість дорослих хворих на ХЛПЗ в Україні становить близько 30 тисяч осіб (21).

Макроглобулінемія Вальденстрема (МВ) є гематологічною онкопатологією, яка відноситься до ХЛПЗ, та являє собою моноклональну гаммопатію - захворювання, що характеризується наявністю моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові та/або сечі (22). Загальна захворюваність на МВ із поправкою на вік у популяції США становить 0,36 на 100 000 населення, середній вік на момент встановлення діагнозу - 71 рік (23). Інфільтрація кісткового мозку лімфоплазмоцитоїдними клітинами викликає анемію, що призводить до різноманітних симптомів, головним чином до відчуття втоми, гепатомегалії, спленомегалії та лімфаденопатії (24). Подеколи може розвиватися синдром гіперкоагуляції, який у цьому випадку зумовлений надмірною продукцією імуноглобуліну М (24). Мутація в гені MYD88 виявляється майже у кожного хворого на макроглобулінемію Вальденстрема, і майже у третини з них виявляється мутація в гені CXCR4 (25).

Ще до групи ХЛПЗ відносять волосистоклітинну лейкемію (ВКЛ), яка була визнана окремим захворюванням у 2008 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і переглянутою Класифікацією лімфатичних новоутворень Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2016 році (26). ВКЛ є рідкісним хронічним проліферативним захворюванням В-лімфоцитів, що становить близько 2 % усіх лейкемій, з меншою частотою в азіатів, ніж у європейців та американців (27). ВКЛ характеризується млявим перебігом хвороби з прихованим початком і невідомою етіологією. Захворюваність вища серед чоловіків, спостерігається переважно у літніх людей із середнім віком 63 роки, і рідко зустрічається у молодих (27). Захворювання характеризується панцитопенією, особливо моноцитопенією, анемією та спленомегалією, рідше спостерігається збільшення печінки та поверхневих лімфовузлів (27).

Тож, ХЛПЗ мають доволі високу поширеність та зустрічаються переважно серед осіб старшого віку, які, загальновідомо, часто мають супутні захворювання різних органів і систем, в тому числі, дихальної системи, які, потенційно, можуть мати негативний вплив на перебіг захворювання, ефективність лікування та якість життя пацієнтів, а лікувальна тактика у таких пацієнтів має бути відкоригована у залежності від наявної коморбідності.

Якість життя є багатовимірним поняттям, що охоплює усі сфери життя, а за визначенням ВООЗ трактується як сприйняття людиною своєї життєвої позиції в контексті культури та систем цінностей, у яких вони живуть, у зв'язку з індивідуальними цілями, очікуваннями, стандартами та страхами; поняття включає фізичне та емоційне здоров'я, рівень незалежності, соціальні стосунки, особисті переконання та взаємозв'язок між цими елементами (28). Відзначимо, що якість життя є суб'єктивною ознакою, оцінюється пацієнтом самостійно. За даними світової літератури, хворі на ХЛПЗ, зазвичай, мають значно знижену якість життя.

За даними досліджень, серед пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями найбільшого негативного впливу фізичних симптомів на якість життя зазнають хворі на ММ (29,30). Втома, біль, симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту, а також такі прояви і ускладнення хвороби, як анемія, порушення функції нирок та захворювання кісток, неврологічна симптоматика та різні побічні дії специфічної протипухлинної терапії можуть призвести до значного погіршення якості життя пацієнтів із ММ порівняно з відносно здоровим еквівалентним за віком населенням (31,32).

За результатами одного з нещодавно проведених досліджень, присвячених вивченню якості життя у хворих на ХЛЛ, пацієнти мали значний рівень погіршення загального стану здоров'я та емоційного функціонування порівняно з іншими доменами, такими як фізичне функціонування, рольове функціонування когнітивне та соціальне функціонування ( $p < 0,001$ ) (33). Серед симптомів пацієнти із ХЛЛ мали значно більшу втому, фінансові труднощі та занепокоєння/страхи, пов'язані зі здоров'ям та функціональними

порушеннями порівняно з оцінками нудоти, болю, безсоння, зниження апетиту, закрепи, діареї ( $p < 0,001$ ) (33). У всіх групах пацієнтів з ХЛЛ, які отримували специфічне лікування, спостерігалось значне погіршення якості життя в усіх функціональних сферах, включаючи глобальне здоров'я, порівняно зі здоровими відповідними за віком і статтю особами групи контролю ( $p < 0,001$ ) (33).

За результатами вивчення якості життя у хворих на лімфоми, якість життя може варіюватися від діагностики захворювання до завершення лікування, хоча й деякі фізичні, соціальні та емоційні наслідки можуть бути стійкими (34). Також було виявлено, що ті, хто пережив НХЛ, побоюються ймовірності рецидиву та повторної злоякісної пухлини, і ступінь страху не відрізнявся у тих, хто пережив НХЛ з агресивною стадією I/II або III/IV ( $p > 0,05$ ) (35). Крім того, половина досліджуваних повідомили про погіршення почуття психосоціального благополуччя незалежно від агресивності та стадії під час подальшого обстеження: понад 65 % хворих вважали, що вони не отримували достатньої підтримки від інших, а пацієнти, які мали фінансові труднощі на момент встановлення діагнозу, частіше асоціювалися зі стражданнями від недостатньої підтримки. Порушення фізичного та когнітивного функціонування на момент встановлення діагнозу було суттєво пов'язане з відсутністю сенсу життя у тих, хто вижив (35).

Результати ще одного систематичного огляду досліджень щодо якості життя у пацієнтів з ХЛПЗ вказують на те, що ці захворювання негативно впливають на загальну якість життя (36). Виявлено погіршення якості у всіх сферах життя, як у фізичному функціонуванні, так і у когнітивному здоров'ї, а також соціальному та професійному аспектах. Найпоширенішим фізичним симптомом була втома. Також були відзначені зниження у статевій активності та когнітивних функціях (36).

В Україні дослідження щодо якості життя хворих на ХЛПЗ поодинокі, однак, були проведені і фундаментальні роботи щодо цієї проблематики. Так, наприклад, у дослідженні, проведеному у Запорізькому державному

медичному університеті вченим Самурою Б. Б. показано, що якість життя пацієнтів із ХЛПЗ, які перенесли протипухлинне лікування та знаходяться в фазі ремісії, при застосуванні опитувальників SF-36 (за шкалою оцінки фізичного функціонування на 11,6 %, за шкалою оцінки рольового фізичного функціонування на 62,8 %, за шкалою загального стану здоров'я на 45,9 %, за шкалою життєздатності на 27,8 %, за шкалою соціального функціонування на 46,6 %, за шкалою рольового емоційного функціонування на 18,9 %) і QOL-CS (за шкалою фізичного стану на 24,9 %, за шкалою психологічного стану на 47,8 %, за шкалою соціального стану на 58,9 %, за шкалою духовного стану на 32,6 %) була гіршою та достовірно відрізнялася від здорових осіб (37).

Успіхи в науковому розумінні проблеми привели до появи нових методів лікування та покращення підтримуючої терапії, що збільшило тривалість життя та якість життя для багатьох із цих пацієнтів. Однак збільшення використання нових високовартісних препаратів, подовжена тривалість лікування, регулярні та постійні огляди спеціалістів і централізований характер догляду (що потребує поїздок на великі відстані для деяких пацієнтів) можуть зробити пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями особливо вразливими до серйозних витрат на медичні послуги (38). Деякі з цих витрат включають прямі медичні витрати, такі як оплата лікування та діагностичних процедур; інші є більш непрямими, наприклад, втрачений дохід через нездатність працювати (38).

Літературні дані вказують на те, що онкологічні пацієнти, які відчують фінансовий тягар, частіше за все, це жінки, молодшого віку, з нижчого соціально-економічного середовища та мають недавній діагноз (39,40). Крім того, фінансовий тягар був пов'язаний із зниженням якості життя (41,42), нижчою задоволеністю пацієнтів (43), зниженням прихильності до лікування (44) і зниженням загальної виживаності (45).

Онкогематологічні захворювання є важким тягарем на системи охорони здоров'я та самих пацієнтів при відсутності у них медичного страхування (38). За даними дослідження економічного тягаря ММ на систему охорони здоров'я



Франції, яке було опубліковано у квітні 2023 року, та включало дані 6413 пацієнтів, 97,1% отримали одну або більше ліній терапії; середня річна кількість госпіталізацій становила 6,3 епізоди/пацієнта/рік (середня тривалість: 11,6 дня); середні річні витрати на одного пацієнта становили 58,3 тис. євро (46). Основними причинами витрат були лікування (28,2 тис. євро; 39,5% від загальної суми протягом одного року після діагностики ММ) та госпіталізація (22,2 тис. євро; 48,6% загальних витрат в перший рік), вартість госпіталізації була вищою у пацієнтів, яким проводили трансплантацію стовбурових клітин, ніж у загальній популяції, особливо в перший рік (46).

За даними іншого дослідження, яке вивчало витрати на лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ) та включало дані 16 691 пацієнта віком 66 років і старше, у яких діагностовано НХЛ між 2007 і 2013 роками, середня вартість лікування за 3 роки становила 120 120 доларів США, середня 3-річна вартість лікування фолікулярної лімфоми на одного пацієнта становила 114 443 долари США та 121 402 долари США для інших підтипів НХЛ (47). Вартість лікування фолікулярної лімфоми була меншою за витрати на інші підтипи НХЛ лише в перший рік, і була вищою у другий і третій роки (47).

В іншому дослідженні вивчали непрямі витрати та втрату продуктивності на робочому місці (визначену як загальний показник кількості прогулів, короткострокової непрацездатності та днів тривалої непрацездатності), пов'язаних із НХЛ у США. У порівнянні з контрольною групою пацієнти з НХЛ зазнали значно більшої втрати продуктивності на робочому місці (31,99 дня; 95% ДІ: 25,24 - 38,73 дня;  $p < 0,001$ ) і пов'язаних з цим непрямих витрат (\$6302,34; 95% ДІ: \$4973,40-\$7631,28;  $p < 0,001$ ) у 12-місячний період після встановлення діагнозу (48).

У дослідження, яке вивчало економічну складову лікування ХЛЛ у США, було включено 7463 пацієнти з ХЛЛ та 22 331 осіб контрольної групи без ХЛЛ (середній вік 76 років; частка жінок 49 %); середній період спостереження становив 39,4 місяця для пацієнтів із ХЛЛ і 45,9 місяця для контрольної групи. Середні витрати пацієнтів із ХЛЛ були у розмірі 87 151

доларів США порівняно з 47 642 доларів США для осіб контрольної групи ( $p < 0,001$ ) (49). Серед поширених методів лікування ХЛЛ середні витрати на одного пацієнта становили 5140 доларів США для ритуксимабу та 953 долари США для променевої терапії (49). За результатами іншого дослідження, середні місячні витрати, пов'язані з системною терапією ХЛЛ, становили 5185 доларів США та зростали із збільшенням кількості побічних явищ (ПЯ): від 905 доларів США серед тих, хто не мав ПЯ, до 6032 доларів серед тих, хто мав  $\geq 6$  ПЯ (50). Середні річні витрати на персонал для лікування ПЯ у пацієнтів з ХЛЛ, які приймають новітні препарати, оцінювалися в 115 733 доларів США (51).

У той же час, офіційні дані щодо вартості лікування ХЛЛЗ в Україні на сьогодні відсутні, а прямі і непрямі економічні витрати несуть Національна служба здоров'я України, місцеві бюджети та особисто пацієнт.

## **1.2 Легеневі прояви хронічних лімфопроліферативних захворювань**

Деякі хронічні лімфопроліферативні процеси можуть мати внутрішньолегеневу локалізацію і мають бути диференційовані з іншими патологіями органів дихальної системи.

Легеневі інфільтрати у хворих на ХЛЛ мають широкий спектр диференційної діагностики. Серед основних причин зустрічаються легенева кровотеча, набряк легень, легеневі інфекції, легенева токсичність, асоційована з лікарськими засобами, легеневий лейкостаз, лейкемічний інфільтрат, пов'язане з трансфузією легенева пошкодження, криптогенна організуюча пневмонія (52). Легеневі інфільтрати, які не розсмоктуються, є ознакою бронхопульмональних лейкемічних уражень (52). Огляд попередніх досліджень у пацієнтів з лейкемією показує, що КТ ОГК може виявити нерівномірне потовщення бронхосудинного пучка та потовщені периферичні легеневі артерії (52). Ще однією вражаючою особливістю були зміни по типу матового скла з нелобулярним та несегментарним розподілом, часто вздовж

бронхосудинного пучка (52). КТ ОГК може також показати внутрішньогрудну лімфаденопатію та ураження плеври з пов'язаним плевральним випотом (52).

Тоді як при аутопсії ураження паренхіми виявляються у 40 % померлих від ХЛЛ, протягом життя вони і досі дуже рідко діагностуються (53). Масштабних досліджень з цього приводу допоки проведено не було, а в літературі зустрічаються тільки поодинокі клінічні випадки. Наприклад, у 2018 році був описаний рідкісний, на думку авторів, випадок виявлення легеневих інфільтратів в якості початкового прояву ХЛЛ: чоловік 85 років, який не мав гематологічних та респіраторних захворювань, був госпіталізований з приводу прогресуючої задишки (53). Результати КТ показали ураження паренхіми легень за типом матового скла з центрілобулярним розподілом і центрілобулярні мікровузлики з малюнком «дерева в бруньці» (53). Біопсія легенів показала лімфоцитарні інфільтрації в паренхімі, і вони були позитивними на В-клітинні маркери (53). Було поставлено діагноз ХЛЛ і одночасно підтверджено пряме легеневе ураження ХЛЛ (53). Через місяць після початку хіміотерапії його симптоми покращилися, а КТ ОГК показала відсутність вищезазначених змін (53).

КТ ОГК може виявити різні знахідки в осіб з ММ, які часто стосуються ускладнень або проявів захворювання, а не безпосереднього ураження самих легенів. Наприклад, внутрішньогрудна лімфаденопатія не є поширеним явищем серед хворих на ММ, однак, подеколи її можна зустріти на КТ ОГК, що, частіше за все, є проявом просунутої стадії захворювання (54). Інколи можна зустріти накопичення рідини в плевральній порожнині (55), що може призводити до виникнення таких симптомів, як задишка. На КТ ОГК у хворих на ММ часто можна зустріти остеолітичні зміни кісток грудної клітки, а також компресійні переломи грудних хребців (56). У деяких випадках в області грудей можуть розвинутися утворення м'яких тканин, відомі як плазмоцитомі. Екстрамедулярна плазмоцитома іноді може розглядатися як початковий прояв або частина рецидиву у пацієнтів з ММ. У рідкісних випадках екстрамедулярне захворювання може охоплювати плевру

(плевральна плазмоцитома) і може призвести до вузлового потовщення плеври з або без плеврального випоту та мати несприятливий прогноз (57). Як і інші ХЛПЗ, ММ може збільшити ризик інфекцій, які можуть призвести до пневмонії або інших інфекційних захворювань дихальних шляхів.

КТ ОГК є цінним інструментом для діагностики та оцінки різних типів лімфом. Конкретний вигляд уражень може відрізнятися залежно від типу лімфоми та її ступеня. Ось деякі загальні знахідки та характеристики уражень КТ ОГК при лімфомі: внутрішньогрудна лімфаденопатія (58); утворення або пухлини: лімфома може проявлятися у вигляді утворень або пухлин у грудній клітці, які можуть виглядати як ущільнення м'яких тканин на КТ (59). Ці утворення можуть розташовуватися в середостінні, легенях або інших структурах грудної клітки. Також, деякі типи лімфом можуть призвести до плеврального випоту, який може викликати такі симптоми, як задишка (60). У деяких випадках лімфома може викликати появу легеневих інфільтратів або затемнення легеневої тканини. Ці інфільтрати можуть свідчити про лімфоматозне ураження легень (61). Великі утворення лімфоми в середостінні можуть потенційно стискати дихальні шляхи, що може призвести до утруднення дихання (62), а у запущених випадках утворення лімфоми в грудній клітці можуть здавлювати кровоносні судини, що можна побачити на візуалізаційних дослідженнях, і може призвести до таких проблем, як синдром верхньої порожнистої вени (63). КТ ОГК також може виявити інші ураження легень, такі як консолідація, помутніння або порожнини, залежно від конкретного типу та прогресування лімфоми (64). Наприклад, при агресивній Т-клітинній лімфомі найчастіше спостерігається збільшення лімфатичних вузлів (68 %), ураження паренхіми за типом матового скла (36 %), потовщення бронхіальної стінки (32 %), вузлики (29 %) і центрілобулярні затемнення (29 %) (64). При індолентній Т-клітинній лімфомі порівняно часто виявляли збільшені лімфатичні вузли (24 %) і бронхоектази (24 %) (64).

Також, є група лімфопроліферативних захворювань, які первинно виникають з боку легенів. Одними з найчастіших таких захворювань є

лімфома слизової оболонки лімфоїдної тканини (MALT-лімфома), лімфоматоїдний гранулематоз (ЛГ), мультицентрична хвороба Каслмана (МХК) і вузлова лімфоїдна гіперплазія (ВЛГ).

Первинна легенева лімфома визначається як клональне лімфопрولیферативне захворювання, що вражає одну або обидві легені, без позалегенового ураження впродовж 3 місяців після встановлення діагнозу та включає легеневу MALT-лімфому та ЛГ (65).

MALT-лімфому можна вважати моделлю лімфоми, спричиненої хронічною антигенною стимуляцією, або аутоантигенами або антигенами мікробного походження (66). Однак інфекційний агент не інфікує і не трансформує безпосередньо лімфоїдні клітини, на відміну від лімфом, пов'язаних з інфікуванням вірусом герпесу людини 8 (ВГЛ-8) (67). В патогенезі MALT-лімфоми збудник інфекції підвищує ризик розвитку лімфоми шляхом хронічної стимуляції В-лімфоцитів. Конкретний причинний антиген, асоційований з лімфомою MALT в легенях, ще не знайдено (65). Легенева MALT-лімфома, хоча й рідко зустрічається, становить майже 80 % випадків первинної легеневої лімфоми (68). Зазвичай захворювання виникає у віці 50-60 років (69). Рівень куріння не вищий серед людей з легеневою MALT-лімфомою (приблизно 35 %), ніж серед загального населення, і жінки страждають так само часто, як чоловіки (68). Майже в половині випадків MALT-лімфоми у пацієнтів протікають асимптоматично на момент встановлення діагнозу, і дослідження розпочинаються після аномальних знахідок на рентгенограмі або комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК). Якщо симптоми і наявні, то вони неспецифічні, включаючи кашель, задишку та біль у грудях. Крепітація виявляється при аускультатії легень менш ніж у 20 % випадків (68). На рентгенографії зазвичай проявляється MALT-лімфома як хронічне альвеолярне локалізоване затінення менше 5 см в діаметрі, яке пов'язано з бронхами в майже 50 % випадків (70). КТ ОГК найчастіше виявляє двостороннє та множинне ураження (у 60–77 % випадків) і неушкоджений просвіт бронхів у вогнищах ураження; менше, ніж у 10 %

випадків виявляються дифузні ретикулонодулярні помутніння, ателектаз, плевральний випіт або медіастинальна лімфаденопатія (70,71). Час між початковими аномальними клінічними чи радіологічними результатами та встановленням діагнозу різний - від 15 днів до 8 років (у середньому 9 місяців) (68).

ЛГ – рідкісна В-лімфома, пов'язана з Епштейн-Барр вірусною (EBV) інфекцією (72). Поширеність невідома, на сьогодні повідомлено про близько 600 випадків (65). Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 30–50 років, а співвідношення чоловіків/жінок 2/1. Близько 90 % хворих симптоматичні, і симптоми часто присутні протягом кількох місяців: загальні симптоми (50 %) або респіраторні симптоми (75 %), а у 80 % випадків уражаються легені (73). Вузлики і утворення з погано визначеними краями є частими патернами при КТ ОГК. Вузлики частіше зустрічаються вздовж бронхосудинних структур або міжчасточкових перегородок і в базилярних відділах. Вузлики можуть рости, утворювати порожнини або спонтанно зникати (72).

ВЛГ є рідкісним захворюванням, що характеризується неклональною лімфопрولیферацією, яка зазвичай утворює одиночний вузлик або, рідше, множинні легеневі вузлики. Жінки та чоловіки хворіють однаково, а середній вік на момент встановлення діагнозу становить 60 років (діапазон 18–80 років) (74). У деяких пацієнтів, особливо з ураженням трахеї, можуть спостерігатися кашель або задишка, хоча найчастіше локалізація паренхіматозна, а у більшості пацієнтів захворювання протікає безсимптомно. КТ ОГК виявляє єдиний вузлик розміром від 2 до 4 см у 64 % випадків. Одна третина пацієнтів має множинні захворювання вузлики, і одна третина має прикореневу або медіастинальну лімфаденопатію (74).

МХК – це ангіофолікулярна гіперплазія лімфовузлів (65). Найбільш поширена форма – локальна, зустрічається, переважно, у пацієнтів без імунodefіциту, та не пов'язана з інфекцією ВГЛ-8; проявляється така форма одиночною медіастинальною лімфаденопатією (75). Легеневі прояви інфекції

ВГЛ-8 виникають майже виключно у пацієнтів з ослабленим імунітетом, переважно у комбінації з ВІЛ-інфекцією, та дуже рідко у літніх пацієнтів або під час імуносупресивної терапії (76). При появі респіраторних симптомів на рентгені грудної клітки виявляється двостороннє інтерстиціальне та альвеолярне затінення, інколи плевральний випіт. На КТ ОГК виявляється ретикулярний та мікронодулярний патерн з лімфатичним розподілом: субплевральним, перибронховаскулярним або септальним. Можуть виявлятися вузлики та зміни по типу матового скла. КТ ОГК виявляє лімфаденопатію середостіння (1-3 см) (77). Основними патологіями, з якими необхідно диференціювати МХК, є туберкульоз і лімфоми, для цього необхідне проведення гістологічного дослідження (65).

Також, існує категорія реактивних (доброякісних) лімфопроліферативних легневих уражень, що розвиваються як наслідок аномальної стимуляції та реакції лімфоїдної тканини, пов'язаної з бронхами (78). Реактивні розлади є поліклональними аномаліями і включають вузлову лімфоїдну гіперплазію, лімфоцитарну інтерстиціальну пневмонію (ЛПП), фолікулярний бронхіоліт, ангіофолікулярну гіперплазію та збільшення внутрішньолегневих лімфатичних вузлів. Ці патології часто протікають безсимптомно. На КТ ОГК виявляються вогнищеві вузлики, дифузні двосторонні центролобулярні вузлики та прикореневі або середостінні утворення (79).

ЛПП є рідкісною хворобою легень, часто асоціюється із захворюваннями сполучної тканини або інфекціями. Ідіопатична ЛПП зустрічається рідко, тож є потреба у встановленні основного захворювання. КТ ОГК у пацієнтів із ЛПП може виявити ділянки «матового скла», центролобулярні і субплевральні вузлики, та хаотично розподілені тонкостінні кісти (80). Легенева вузлова лімфоїдна гіперплазія є рідкісним реактивним лімфопроліферативним розладом, який проявляється у вигляді безсимптомного легеневого утворення (81). Фолікулярний бронхіоліт — це непухлинна первинна поліклональна В-клітинна гіперплазія бронхоасоційованої лімфоїдної тканини (БАЛТ)

внаслідок хронічного впливу антигенів у пацієнтів із супутніми колагеновими судинними або імунодефіцитними захворюваннями, які зазвичай проявляються у вигляді невеликих центрілобулярних вузликів з матового скла з переважно нижнечастковим розподілом (82).

Отже, при лімфопроліферативних захворюваннях частота та характер ураження легень та органів грудної клітини дуже варіює за даними різних джерел, проте за вагомістю потенційного впливу на перебіг основного захворювання, викликатиме занепокоєння лікарів багатьох спеціальностей. На жаль, необізнаність у таких ураженнях часто призводить до затримки діагностики та недостатньо ефективного лікування. В той же час, широкий спектр легневих паренхіматозних захворювань може імітувати лімфому, тож дуже важливим для коректної диференційної діагностики є правильна клінічна оцінка та міждисциплінарний підхід, зокрема, тісна співпраця між гематологом, радіологом, пульмонологом і патоморфологом.

### **1.3 Респіраторні ускладнення специфічної терапії та респіраторна коморбідність у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання**

Респіраторні ускладнення у хворих на ХЛПЗ, які отримують хіміотерапію, є доволі поширеними, тяжкими та різноманітними і потребують проактивного ведення (9).

За результатами дослідження (83), в якому брали участь 123 пацієнти із неходжкінською лімфомою, які отримували ритуксимаб, у 24 % з них розвинулися респіраторні ускладнення протягом 825 (555-1338) днів спостереження після хіміотерапії. Інфекційна етіологія була у 75 % випадків респіраторних ускладнень, наступними за поширеністю були загострення серцевої недостатності, лімфоматозне ураження та ГРВІ, виявлено дві пневмонії, спричинені *Pneumocystis jirovecii*, і не було виявлено випадків легеневої токсичності ритуксимабу (83). Респіраторні ускладнення вимагали госпіталізації у відділення інтенсивної терапії у 33 % випадків, проведення інвазивної штучної вентиляції легень – у 24 % випадків, а виникнення



респіраторних ускладнень було пов'язане зі збільшенням ризику смерті на 170 % (співвідношення ризиків 2,65; 95 % ДІ 1,60-4,40,  $p = 0,001$ ) (83). Однак, слід зазначити, що серед них була більш висока поширеність застійної серцевої недостатності та ураження легень або плеври на момент встановлення діагнозу порівняно з пацієнтами, у яких не розвинулися ускладнення (83), тож виявлення респіраторної коморбідності до початку специфічного лікування є вкрай важливим.

Добре дослідженим варіантом рідкісних, але потенційно смертельних ускладнень терапії ритуксимабом є інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ). Цей діагноз слід враховувати у будь-якого пацієнта, у якого розвиваються респіраторні симптоми або нові рентгенологічні зміни під час застосування цього біологічного агента (84). За даними проведеного систематичного огляду (84), ритуксимаб-асоційовані ІЗЛ частіше зустрічалися у пацієнтів чоловічої статі та були найбільш поширеними протягом п'ятого та шостого десятиліть життя, середнє число курсів ритуксимабу до початку захворювання становило чотири, але також були виявлені випадки після першого курсу або навіть після 12-го курсу. Середній час початку від останньої інфузії ритуксимабу до розвитку симптомів або відповідних аномальних рентгенологічних змін становив 30 днів (діапазон 0-158 днів) (84). На рентгенограмі та КТ ОГК виявляються переважно дифузні двосторонні легеневі інфільтрати (84). Гіпоксемія спостерігалася в усіх випадках, а показники ВФЛ були відхиленими від норми з характерним зниженням дифузійної здатності легень (ДЗЛ) та рестриктивним типом порушення вентиляційної функції (84).

В літературі також зустрічаються дані щодо прямої легеневої токсичності іншого хіміотерапевтичного препарату, який використовується для лікування лімфом і ХЛЛ – флударабіну: повідомляється про 8,6 % поширеності проявів легеневої токсичності серед хворих на ХЛПЗ, які лікувалися флударабіном (85).

Бортезоміб, який широко використовується для лікування ММ, також пов'язаний із ураженням легень, клінічний перебіг яких зазвичай характеризується лихоманкою та задишкою з подальшим розвитком дихальної недостатності та появою легеневих інфільтратів, а інколи може призводити і до розвитку гострої легеневої гіпертензії (86). Основний механізм розвитку бортезоміб-індукованого пошкодження легень невідомий, але наявна гіпотеза полягає в тому, що відміна бортезомібу призводить до стрибка активації медіатора (NF)- $\kappa$ B, що викликає запальні зміни в легенях, а альтернативна гіпотеза полягає в тому, що метаболіти бортезомібу накопичуються в тканині легень, викликаючи пряме пошкодження (87).

В літературі також зустрічаються дані щодо впливу хіміотерапевтичних агентів на функціональний стан дихальної системи. Детальніше це питання представлено у наступному підрозділі.

Оскільки за даними світової статистики хворі на ХЛПЗ – це переважно особи старшого віку (6,17,88,89), серед них закономірно поширена коморбідність, яка впливає на перебіг основного захворювання та виживаність (8,89–92). За результатами нещодавніх досліджень, високий індекс коморбідності Чарльсона, при визначенні якого враховується, в тому числі, наявність хронічної респіраторної патології (93), є одним з незалежних предикторів гіршого прогноза та нижчої виживаності у хворих на ХЛПЗ (89,91,92). Однак, дані щодо незалежного впливу наявності респіраторної коморбідності на перебіг онкогематологічної патології є вкрай обмеженими.

Ретроспективне дослідження, в якому аналізували медичні дані 4584 хворих на ММ, продемонструвало зв'язок між наявністю респіраторного захворювання і гіршим прогнозом (94). А у дослідженні ICARIA-ММ, в якому вивчалася ефективність лікування ММ комбінацією ізатуксимабу, помалідоміду і дексаметазону, приблизно 10 % пацієнтів мали в анамнезі астму або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (95). Однак, в інших рандомізованих клінічних дослідженнях ефективності терапевтичних молекул при ММ, ХОЗЛ/легеневі захворювання були критерієм виключення

(наприклад, POLLUX; ELOQUENT-2, CASTOR; CANDOR; MAIA; CASSIOPEIA), як наслідок, мало що відомо про схеми лікування та результати пацієнтів із ММ із супутніми респіраторними захворюваннями.

Торакальні ускладнення у хворих на ХЛПЗ не є рідкістю, особливо у пацієнтів, які проходять стаціонарне лікування, але літературні дані щодо рівня захворюваності та конкретної етіології цих ускладнень є доволі нечисельними.

Наприклад, при ХЛЛ можуть виникнути патології плеври, паренхіми та дихальних шляхів через саме основне захворювання, побічну дію терапевтичних засобів, інфікування типовими або опортуністичними мікроорганізмами, або можуть бути пов'язаними із існуючими супутніми захворюваннями (9). За результатами одного з масштабних досліджень, яке проводилося протягом 12 років в одній з лікарень Нью-Йорку (9) та аналізувало дані 2602 госпіталізацій хворих на ХЛЛ, 15,7 % госпіталізацій було саме через ускладнення зі сторони органів грудної клітки (409 госпіталізацій у 277 пацієнтів), а в 24,9 % випадків госпіталізації мали летальний кінець. У більшості пацієнтів спостерігалися множинні респіраторні скарги, а найбільш поширеними були задишка (71 %), кашель (68 %), продукція мокротиння (34 %), біль у грудях (21 %), а 50 % пацієнтів мали лихоманку під час звернення (9). Діагноз негоспітальної пневмонії був встановлений в 62,8 % випадків, плевральний випіт – 31,8 %, рак легень – 6,9 % та лейкозні інфільтрати – у 5,9 % випадків. Збудник пневмонії було виявлено у 44,7 % випадків, найчастіше зустрічалися *Streptococcus pneumoniae* (17,6 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,8 %), метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (10,9 %) та метицилін-чутливий *S. aureus* (8,4 %) (9). При цьому летальність склала 24,9 % (9).

Ще одним видом патології органів дихання, який є характерним для пацієнтів із ХЛЛ, є плевральний випіт. За результатами дослідження, в якому аналізувалися клініко-лабораторні дані хворих на ХЛЛ, госпіталізованих до клініки Мейо протягом 2000-2016 років, 83 з 2160 пацієнтів з ХЛЛ (3,8 %)

пройшли один або кілька торакоцентезів протягом періоду дослідження (96). Загалом 44 пацієнти пройшли один торакоцентез, 20 пацієнтів пройшли 2 торакоцентези та 19 пацієнтів пройшли 3 або більше процедур (діапазон 1-12) (96). Випоти були класифіковані як транссудативні (n=22) або ексудативні (n=40), а аналіз ліпідів плевральної рідини проводився у 23 пацієнтів, у 8 з яких був виявлений хілоторакс (96). Загалом 11 пацієнтів (13 %) пройшли або відкриту торакотомію, або процедуру відеоторакоскопії у зв'язку з плевральним випотом (96).

В іншому дослідженні, яке проводилося з 2007 по 2014 роки в лікарні у Гуанчжоу (Китай), аналізували дані 79 хворих на лімфому, захворювання яких маніфестувало респіраторними симптомами. Кашель мали 84 % пацієнтів, продукцію мокротиння – 70 %, лихоманку – 47 %, задишку – 43 %, хрипи в обох легенях - 25 % пацієнтів (97). На КТ органів грудної клітки було виявлено двостороннє ураження в 62 % випадків, одностороннє ураження в - 29 % і ураження середостіння в 14 % випадків; ураження паренхіми включали вузлики та маси, інфільтрацію та консолідацію, дифузні зміни по типу матового скла або ретикулярні зміни, та плевральний випіт (97).

Тож, вищенаведені дані свідчать про практичну та наукову значущість вивчення поширеності респіраторної патології серед хворих на ХЛПЗ задля подальшої персоніфікації лікувальної тактики.

#### **1.4 Функціональні прояви уражень органів дихання у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання**

Різноманітні види ураження органів грудної клітини, що були описані у попередньому підрозділі цього огляду, здебільшого, як добре описане у літературі, можуть призводити до рестриктивних порушень ВФЛ. Проте неменьшу зацікавленість викликає порушення прохідності дихальних шляхів у пацієнтів із ХЛПЗ як потенційний предиктор перебігу та успішності терапії. Бронхообструктивний синдром (БОС) або синдром бронхіальної обструкції - це комплекс клінічних симптомів, що виникає в результаті

генералізованого звуження просвіту бронхів різноманітної етіології (98). Механізми формування бронхіальної обструкції можна розділити на функціональні (зворотні) - порушення секреторної функції слизової бронхів, порушення мукоциліарного транспорту, запальний та іншої природи набряк слизової бронхів, спазм гладеньких м'язів бронхів; та морфологічні (незворотні) - структурні зміни (вроджені і постзапальні стенози бронхів, облітерація їх, експіраторний пролапс, емфізема і т.д.). До того ж, описуються випадки формування бронхіальної обструкції через внутрішньогрудну лімфаденопатію різної етіології (99–101). БОС супроводжує доволі широкий перелік захворювань, серед яких ХОЗЛ, бронхіальна астма, бронхоектазія, бронхіоліт, туберкульоз легень, муковісцидоз, чужорідне тіло бронхів, паразитарні та грибові захворювання легень, гострий бронхіт, саркоїдоз легень, пневмоконіози, пухлини.

ХЛЛ уражає головним чином кров і кістковий мозок, і його вплив на легеневу функцію зазвичай є непрямим наслідком самого захворювання. Проте кілька факторів, пов'язаних із ХЛЛ та його лікуванням, можуть впливати на функцію легенів. Наприклад, респіраторні інфекції, такі як пневмонія або бронхіт, можуть призвести до тимчасового порушення функції легенів. ХЛЛ може викликати анемію, яка може призвести до виникнення втоми та задишки, а важка анемія може вплинути на здатність переносити кисень і, у свою чергу, на функцію дихання (102). Доволі частим проявом ХЛЛ є збільшення лімфатичних вузлів у грудній клітині (внутрішньогрудна лімфаденопатія). Великі лімфатичні вузли в грудній клітці потенційно можуть чинити тиск на дихальні шляхи призводячи до звуження їх просвіту (103).

Хоча ММ зазвичай не вражає легені, вона може призвести до різних ускладнень і станів, які опосередковано впливають на ВФЛ. Наприклад, ММ може послабити імунну систему, роблячи людей більш сприйнятливими до інфекцій, включаючи респіраторні, такі як пневмонія та бронхіт, які можуть викликати респіраторні симптоми та тимчасово погіршити ВФЛ. ММ може спричинити пошкодження кісток, що призводить до переломів (104). Якщо ці

ураження кісток виникають у ребрах або хребцях біля грудної клітки, вони можуть викликати біль і обмежити екскурсію легенів, призводячи до рестриктивних порушень (105). ММ також може призвести до високого рівня кальцію в крові (гіперкальціємія) (106). Гіперкальціємія може спричинити такі симптоми, як зневоднення, сплутаність свідомості та м'язова слабкість, що опосередковано впливатиме на функцію легенів, погіршуючи загальне фізичне здоров'я (107). До того ж, у деяких людей із ММ можуть розвинути проблеми з нирками через надмірне виробництво аномальних білків, що може призвести до затримки рідини та задишки (108). ММ може ускладнитися анемією, яка у свою чергу може викликати втому та задишку, а підвищена в'язкість крові, ускладнює протікання крові через дрібні кровоносні судини в легенях, що може призвести до гіпоксії і погіршити функцію дихання.

Лімфома, як і ХЛЛ та ММ зазвичай нібито не має прямого впливу на ВФЛ. Однак, як і при інших ХЛПЗ, при лімфомі у пацієнтів часто розвиваються анемія, зниження імунної відповіді і, як наслідок, підвищена сприйнятливність до інфекційних агентів, а також, як і при ХЛЛ, частим проявом лімфом є внутрішньогрудна лімфаденопатія. Всі ці фактори опосередковано можуть призвести до порушення ВФЛ у хворих на лімфому.

Спільним для всіх трьох нозологій є необхідність призначення специфічної терапії, а в літературі представлені дані щодо наявності впливу хіміотерапевтичних агентів на функціональний стан дихальної системи.

За результатами дослідження, проведеного *Bruce JY та ін.*, пацієнти, які отримували бортезоміб для лікування ММ, мали більше шансів набути порушення ВФЛ за обструктивним типом ( $p=0,015$ ) порівняно з пацієнтами, які не отримували цей препарат, а порушення ВФЛ за рестриктивним типом були більш імовірними після лікування ММ талідомідом ( $p=0,017$ ) (109).

Дослідження, проведене з метою визначення впливу ритуксимабу на ВФЛ показало, що в той час, як життєва ємність легень (ЖЄЛ) істотно не змінилася та були відсутні респіраторні симптоми, ДЗЛ прогресуюче знизилася з максимальним зниженням через 26 тижнів від початку

дослідження на 6,1 % порівняно з початковим рівнем, а через 26 тижнів 22 % пацієнтів мали 15 % зниження ДЗЛ, що вказує на розвиток легеневої токсичності (110).

Також було проведено дослідження віддалених наслідків (у середньому 23 роки після закінчення лікування лейкозу) впливу хіміотерапії на показники ВФЛ та встановлено, що зниження ДЗЛ мали 34 % жінок проти 7 % чоловіків,  $p < 0,001$ , а жіноча стать, індекс маси тіла (ІМТ) і куріння були факторами ризику для зниження рівня прогнозованої ДЗЛ (111).

При тому, що терапевтичні агенти, які використовуються для лікування ХЛПЗ, можуть викликати легеневу токсичність та впливати на стан ВФЛ, в літературі дані щодо стану ВФЛ у хворих на ХЛПЗ до початку специфічної терапії вкрай малочисельні, однак, цікавими є результати дослідження, яке вивчало стан ВФЛ у 121 хворого на ММ до початку специфічного лікування: 44,6 % пацієнтів мали порушення ВФЛ або за обструктивним, або за рестриктивним типом, серед яких були такі, хто не мав встановленого діагнозу респіраторного захворювання в анамнезі, при цьому виживаність була достовірно нижчою в пацієнтів з порушенням ВФЛ за обструктивним типом порівняно з пацієнтами з рестрикцією або нормальною функцією легень, незалежно від інших факторів, пов'язаних з мієломою (10).

Отже, враховуючи неабияку значущість проблеми та наявність лише обмеженої кількості інформації щодо обструктивних порушень ВФЛ у хворих на ХЛПЗ, можна зробити висновок про важливість вивчення клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик стану дихальної системи пацієнтів із ХЛПЗ з метою оптимізації та персоніфікації їх лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі внутрішньої медицини 1, професійних хвороб та клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (Дніпро, Україна). Обстеження пацієнтів проводилося в період з листопада 2019 року по лютий 2022 року на базі Міського гематологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради, місто Дніпро, Україна. Проведення дослідження було ухвалено комісією з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА» (протокол №6 від 10.10.2019 р.).

Усі учасники дали згоду на участь у дослідженні, на збір та обробку даних та були проінформовані про мету та задачі дослідження. Для кожного пацієнта було оформлено протокол дослідження із переліком клінічних показників та лабораторних характеристик пацієнта, результатів опитування, а також даними інструментальних досліджень.

Дослідження проходило у два етапи (Рис. 2.1.1). I етап – ретроспективний: до аналізу включали дані з медичних карт стаціонарних хворих Міського гематологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради із підтвердженим діагнозом ХЛПЗ.

II етап – проспективний: первинні стаціонарні хворі Міського гематологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради із підтвердженим діагнозом ХЛПЗ були включені у одноцентрове проспективне дослідження тривалістю 6 місяців.

Критеріями включення до нього були:



- наявність діагностованого ХЛПЗ;
- вік від 18 років;
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вагітність та лактація;
- наявність іншого активного злоякісного новоутворення;
- наявність підтвердженого психічного захворювання;
- наявність значущої патології серцево-судинної системи, у тому числі, гострого інфаркта міокарда, ТЕЛА, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності ПБ-Шст, гемодинамічно значущих аритмій та ураження міокарду внаслідок основного захворювання;
- нездатність виконувати тести функціональної діагностики відповідно до міжнародних та вітчизняних стандартів;
- наявність гострих захворювань органів дихальної системи.

Діагноз гематологічного захворювання встановлювали на підставі наявності у пацієнта відповідних кожному з захворювань клініко-анамнестичних характеристик та результатів лабораторних і інструментальних діагностичних методик, визначених затвердженими українськими та міжнародними стандартами діагностики ХЛПЗ (2,14–16,112–118). У пацієнтів з лімфомами стадію захворювання визначали за системою Ann-Arbor (119) (табл. 2.1.1). Класифікацію хронічного лімфолейкозу за ступенем тяжкості проводили за Rai-Binet (табл. 2.1.2) (120).

*Таблиця 2.1.1*

#### **Класифікація лімфом за ступенем тяжкості (Ann Arbor)**

<b>Стадія</b>	<b>Характеристика</b>
<b>1</b>	<b>2</b>
CS I	Ураження 1 групи лімфовузлів або одного позавузлового вогнища (I E)

1	2
CS II	Ураження $\geq 2$ груп лімфовузлів з однієї сторони від діафрагми або локалізоване (одне вогнище) позавузлове ураження та $\geq 2$ груп лімфовузлів з тієї ж сторони від діафрагми (II E)
CS III	Ураження лімфовузлів по обидва боки від діафрагми, причому можлива також наявність одного вогнища позавузлового ураження (III E) або ураження селезінки (III S), або позавузлове ураження (одне вогнище) та ураження селезінки одночасно (III SE)
CS IV	Дифузне позавузлове ураження, незалежно від стану лімфатичних вузлів (ураження кісткового мозку або печінки завжди відповідає IV стадії захворювання)

Таблиця 2.1.2

### Класифікація хронічного лімфолейкозу за ступенем тяжкості (Rai-Binet)

Rai		Binet	
0	Тільки лімфоцитоз у крові та кістковому мозку	A	Лімфоцитоз + менше двох зон ураження
I	Лімфоцитоз із збільшеними лімфовузлами	B	Лімфоцитоз + три та більше зон ураження
II	Лімфоцитоз із збільшеними печінкою або/та селезінкою		
III	Лімфоцитоз із анемією		
IV	Лімфоцитоз із тромбоцитопенією	C	Будь-яка клініка + анемія та тромбоцитопенія

Для стадіювання ММ ми використовували систему International Staging System (ISS), яка заснована на оцінці концентрації в крові сироваткового бета-2-мікроглобуліну (С $\beta$ 2М) і альбуміну (123):

Стадія I - Сβ2М менший, ніж 3,5 мг/л та альбумін сироватки крові  $\geq 3,5$  г/дл (середня виживаність 62 місяці);

Стадія II - те, що не відноситься до стадії I та III (середня виживаність 44 місяці);

Стадія III - Сβ2М  $\geq 5,5$  мг/л (середня виживаність 29 місяців).

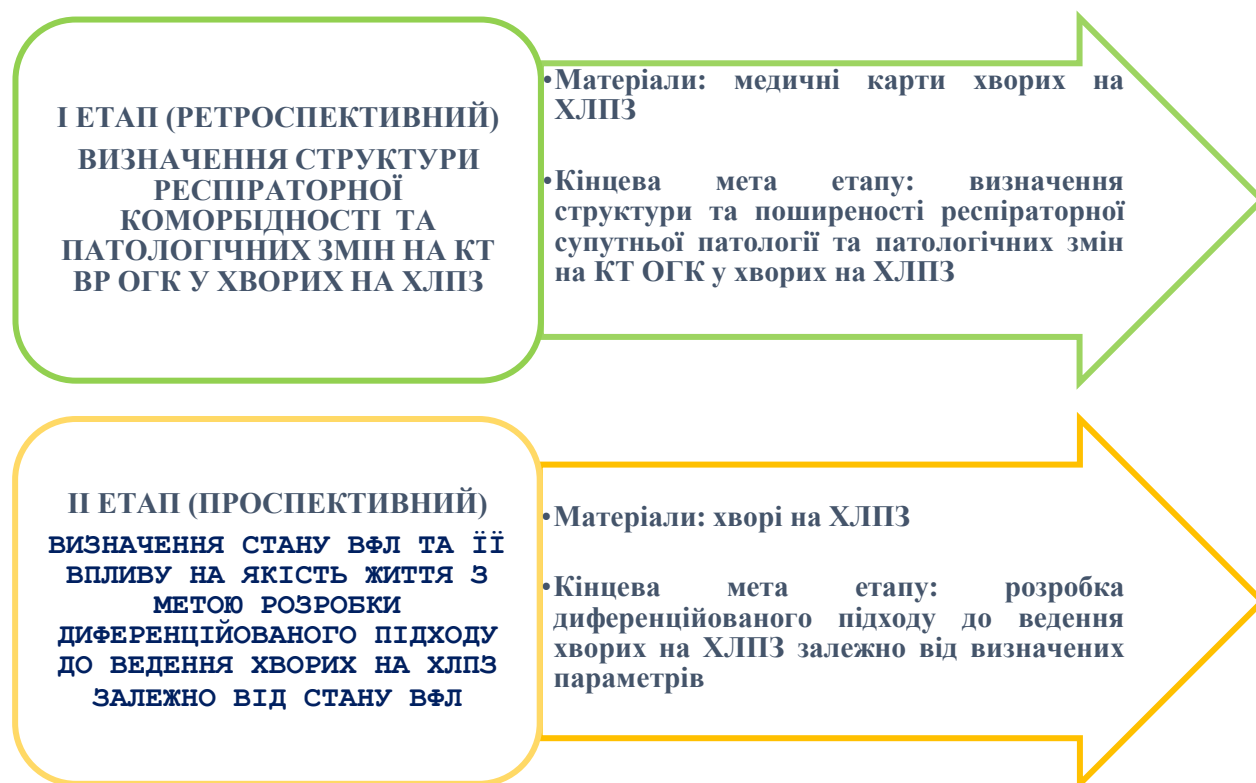


Рис. 2.1.1 Дизайн дисертаційного дослідження

На першому (ретроспективному) етапі планувався аналіз медичних карт усіх стаціонарних хворих на ХЛПЗ, які були госпіталізовані до Міського гематологічного центру протягом двох років (з початку січня 2018 року до кінця грудня 2019 року). Потім планувався відбір медичних карт первинних хворих на ХЛПЗ для детального аналізу щодо наявності активних скарг зі сторони дихальної системи та діагностованої супутньої респіраторної патології, а також наявності патологічних змін на КТ ВР ОГК.

На другому етапі (проспективному) планувалося обстеження первинних пацієнтів з ХЛПЗ, у яких проактивно вивчалися скарги та анамнез захворювання і життя, проводилося загальноклінічне обстеження, пропонувалися опитувальники для вивчення якості життя, визначався стан ВФЛ, її вплив на перебіг основного захворювання та якість життя, та, у залежності від отриманих результатів, призначалася додаткова терапія бронхолітиком – М-холінолітиком тривалої дії з подальшою оцінкою її ефективності через шість місяців.

**Первинні кінцеві точки другого етапу дослідження:** вплив призначеної терапії на виразність симптомів (за даними mMRC і CAT), та показники якості життя ( за даними SF36, EQ-5D-5L).

## 2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження

На першому (ретроспективному) етапі було проаналізовано медичні дані 1004 пацієнтів, віком від 25 до 89 років, середній вік 62,9 (9,6) років, 523 з них (52,1 %) чоловіки. 489 особи (48,7 %) хворіли на ММ, 330 (32,9 %) – на ХЛЛ, 136 (13,5 %) – на лімфому та 49 (4,9 %) – на інше ХЛПЗ.

Далі було відібрано 81 медичну карту первинного хворого на ХЛПЗ для аналізу скарг зі сторони дихальної системи та супутньої респіраторної патології, а також результатів КТ ОГК. Медіана віку цих пацієнтів становила 65 (56-68) років, 35 (43,2 %) з них - жінки. 23 (28,4 %) пацієнти хворіли на ХЛЛ, 28 (34,6 %) пацієнтів – на ММ, 24 (29,6 %) – на лімфому та шість пацієнтів (7,4 %) мали інше ХЛПЗ (макроглобулінемія Вальденстрема, плазмоцитома, волосатоклітинний лейкоз).

До проспективного етапу дослідження було включено 90 пацієнтів віком від 35 до 80 років, медіана 64 (56-70) роки, 40 (44,4 %) з них – жінки. 46 (51 %) пацієнти хворіли на ХЛЛ, 21 (23 %) пацієнтів – на ММ, 23 (26 %) – на лімфому.

У залежності від наявності бронхіальної обструкції на другому візиті призначали відповідну інгаляційну терапію. Ця група включала 40 осіб віком від 39 до 80 років, медіана віку 68 (59-72) років, 19 з яких жінки (47,5 %). Серед

них хворіли на ХЛЛ 20 (50 %) пацієнтів, на ММ - 12 (30 %) пацієнтів, а на лімфому - 8 (20 %) осіб. Детальні характеристики кожної з груп дослідження представлені у відповідних розділах цієї роботи, які відображають результати дослідження. Група контролю (особи без порушень ВФЛ з основним діагнозом ХЛПЗ) складалв 50 пацієнтів, медіана віку 62 (56-68) років, 21 з них (42 %) - жінки; 26 (52 %) хворіли на ХЛЛ, 15 (30 %) – на лімфоми та 9 (18 %) – на мієлому.

### **2.3 Методи досліджень**

На першому етапі (ретроспективному) при аналізі медичних карт стаціонарних хворих на ХЛПЗ оцінювалися наявність активних скарг зі сторони дихальної системи та встановленої респіраторної коморбідності, були проаналізовані результати КТ ВР ОГК первинних хворих на ХЛПЗ з метою виявлення патологічних змін.

На другому етапі (проспективному у пацієнтів на першому візиті (день 0) вивчали скарги та анамнез захворювання і життя, аналізували результати КТ ВР ОГК, проводили загальноклінічне обстеження, заповнювали опитувальники mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L, проводили комп'ютерну спірометрію. На другий візит (день 1) запрошували пацієнтів, у яких при проведенні комп'ютерної спірометрії були виявлені порушення ВФЛ за обструктивним типом або за змішаним типом з переважанням обструкції. Цій групі пацієнтів призначалася відповідна бронхолітична терапія. Контроль досягнення первинних кінцевих точок дослідження проводили на третьому візиті через 6 місяців: пацієнти заповнювали опитувальники mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L для встановлення змін показників якості життя та виразності респіраторних симптомів. Визначення показників якості життя за опитувальниками SF-36, EQ-5D-5L і виразності респіраторних симптомів за опитувальниками mMRC та CAT проводили через 6 місяців також і пацієнтам, які не мали порушень ВФЛ та, відповідно, не отримували бронхолітики з метою формування контрольної групи.

### 2.3.1 Клініко-анамнестичні та антропометричні методи дослідження

Хворим вимірювали зріст за допомогою ростоміру РПВ-2000, масу тіла за допомогою ваг для статичного зважування BDU 300 (Ваги АКСІС Україна). ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) розраховувався за формулою 2.3.1.1:

$$IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.3.1.1)$$

Значення ІМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як дефіцит маси тіла, ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> вважали нормальним, ІМТ від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як надлишкову масу тіла, ІМТ від 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння I ступеню, ІМТ від 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння II ступеню, ІМТ від 40 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння III ступеню (124).

У досліджуваних ретельно вивчався медичний анамнез, а саме: тривалість основного захворювання з моменту встановлення діагнозу; відношення до куріння та його тривалість за даними опитування з обов'язковим визначенням індексу пачко-років (П/Р), що розраховувався за формулою 2.3.1.2 (125).

$$P/P = (\text{кількість сигарет, викурених за день} * \text{стаж куріння (роки)}) / 20 \quad (2.3.1.2)$$

Наявність задокументованої супутньої патології встановлювалася за результатами опитування та аналізу медичних карток амбулаторних хворих (при цьому 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 (126–131).

Під час загальноклінічного дослідження в усіх пацієнтів оцінювалися виразність задишки, яка вимірювалася за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (англ. – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)) (132), що представлена в табл. 2.3.1.

Оцінку виразності респіраторних симптомів у цілому проводили за Тестом оцінки ХОЗЛ (англ. – COPD Assessment Test (CAT)) (132–134) (табл. 2.3.2).

*Таблиця 2.3.1*

**Модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради mMRC**

MRC, бали	mMRC, бали	Опис
1	0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
2	1	Задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
3	2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж ходять люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
4	3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
5	4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

*Таблиця 2.3..2*

**Анкета CAT**

Твердження	Бали						Твердження
1	2						3
Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Показники якості життя хворих вивчали за допомогою двох опитувальників: SF-36 та EQ-5D-5L. Опитувальник SF-36 (додаток Б) є загальним, пацієнт-орієнтованим засобом, що спрямований на кількісну



оцінку стану здоров'я і часто використовується як міра якості життя, обумовленої станом здоров'я. Опитувальник SF-36 має три рівні: 36 запитань, 8 шкал, які сформовані з 2-10 запитань, 2 сумарних вимірювання, які об'єднують шкали (37). 35 запитань застосовувалися для розрахунку балів по 8 шкалах, 1 – для оцінки динаміки стану пацієнтів за останні 4 тижні (37). Під час підрахунку балів одне запитання використовували один раз.

Опитувальник SF-36 включав у себе показники «фізичне функціонування (ФФ)» - шкала, яка оцінює фізичну активність, включаючи самообслуговування, ходу, підіймання сходами, перенесення важких предметів, виконання значних фізичних навантажень; «рольове фізичне функціонування (РФФ)» - шкала, яка показує роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, ступінь обмеження активності станом здоров'я; «біль (Б)» - оцінює інтенсивність больового синдрому і його вплив на здатність займатися звичайною діяльністю впродовж останнього місяця; «загальний стан здоров'я (ЗСЗ)» - оцінює стан здоров'я на час опитування, перспективи лікування та опір хворобам, - ці показники входять у «фізичний компонент здоров'я (ФКЗ)». Також опитувальник SF-36 включав у себе показники «енергія/втома (ЕВ)» - оцінює відчуття повноти сил та енергії; «емоційне благополуччя (ЕБ)» - характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, оцінює загальний стан позитивних емоцій; «соціальне функціонування (СФ)» - оцінює задоволеність рівнем соціальної активності (спілкування, проведення часу з друзями, сім'єю, сусідами, у колективі) і відображає ступінь, у якому фізичний й емоційний стан респондента або пацієнта їх обмежує; «рольове емоційне функціонування (РЕФ)» - передбачає оцінку ступеня впливу емоційного стану на повсякденну діяльність, включаючи витрати часу на її виконання, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження її якості, - які склали «психологічний компонент здоров'я (ПКЗ)»; та домен «зміна здоров'я (ЗЗ)» - відчуття зміни стану здоров'я протягом чотирьох тижнів (135).

Кожний показник оцінюється від 0 до 100 балів, а нижчий бал визначає гіршу якість життя. Опитувальник SF-36 оцінює якість життя, яка насправді є дуже індивідуальною для кожної людини. Саме тому мало сенсу розробляти нормативні значення про те, що є «гарною» або «поганою» якістю життя. Тому й не представлено жодних нормативних значень або критичних значень. Проте результати опитувальника SF-36 вказують на те, що показник 0% в певному домені означає найгіршу можливу якість життя і 100 % вказує на повну якість життя (найкращий результат). Беручи це до уваги, легко побачити, що вищі показники за опитувальником SF-36 вказують на кращу якість життя. Якщо опитувальник SF-36 використовується, щоб визначити зміни в якості життя, то збільшення кількості балів означає поліпшення якості життя.

Опитувальник EQ-5D-5L (додаток В) включав домени «рухливість (Р)», «догляд за собою (ДС)», «звична повсякденна діяльність (ЗПД)», «біль/дискомфорт (БД)», «тривога/депресія (ТД)». Кожен вимір має 5 рівнів: відсутність проблем, незначні проблеми, помірні проблеми, серйозні проблеми та екстремальні проблеми. Пацієнта просять вказати стан його/її здоров'я, поставивши позначку біля найбільш підходящого твердження в кожному з п'яти вимірів. Результатом цього рішення є 1-значне число, яке вказує на рівень, вибраний для цього виміру, а нижчий бал вказує на кращу якість життя. А також пацієнти самостійно оцінювали свою якість життя за вертикальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 100 балів, де кінцеві точки позначено як «Найкраще здоров'я, яке ви можете собі уявити» та «Найгірше здоров'я, яке ви можете собі уявити». ВАШ можна використовувати як кількісну міру здоров'я, яка відображає власне судження пацієнта (136).

Оцінка насиченості крові киснем проводилася за допомогою неінвазивного метода – пульсоксиметрії, що визначає сатурацію кисню ( $SpO_2$ ), тобто насиченість гемоглобіну киснем. Суть методу полягає у тому, що світло, яке випромінюється світлодіодами пульсоксиметра, проходячи через кров і тканини, вловляється світлочутливим елементом, розташованим на

протилежній стороні датчика. Ступінь поглинання світлових хвиль залежить від ступеня насиченості гемоглобіну крові киснем.  $SpO_2$  розраховується як відношення кількості оксигемоглобіну до загальної кількості гемоглобіну, виражене у відсотках (у нормі – 95–100 %) і корелює з парціальним тиском кисню в крові (137,138) та розраховується за формулою 2.2.3.

$$SpO_2 = \text{вміст оксигемоглобіну} / \text{вміст загального гемоглобіну} * 100 \% \quad (2.3.3)$$

Для встановлення наявності та ступеня дихальної недостатності (ДН) використовувалися такі референтні значення (138):

норма –  $SpO_2 \geq 95 \%$ ;

I ступінь –  $94 \% \geq SpO_2 \geq 90 \%$ ;

II ступінь –  $89 \% \geq SpO_2 \geq 75 \%$ ;

III ступінь –  $SpO_2 < 75 \%$ .

У дисертаційній роботі дослідження  $SpO_2$  проводилися усім хворим на ХЛПЗ сидячи, після 30-хвилинного відпочинку за допомогою пульсоксиметру «CMS50C» (CONTEC MEDICAL SYSTEMS CO., LTD, Китай). Накладання периферійного датчика виконувалось на вказівний палець хворого без зайвого тиску; фіксація результату проводилася шляхом вибору найкращих даних після проведення декількох вимірів на різних пальцевих фалангах (для виключення порушення мікроциркуляції).

### 2.3.2 Інструментальні методи дослідження

Оцінка результатів вимірювання показників ВФЛ методом комп'ютерної спірометрії на сьогодні є золотим стандартом визначення ступеня тяжкості бронхіальної обструкції (139). Усім пацієнтам, які були включені у проспективний етап роботи, проводили дослідження за допомогою комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік/об'єм» на спіроаналізаторі Спіроком (ХАІ-Медика, Харків, Україна). Перед дослідженням пацієнту рекомендувалося перебувати у спокійному стані протягом 30 хвилин, а також припинити прийом бронхолітиків короткої дії не

пізніше як за шість години до початку дослідження та бронхолітиків тривалої дії не пізніше, ніж за добу до обстеження, яке виконували натщесерце в ранковий час, щонайменше через 30 хвилин після куріння. Отримані дані оцінювалися з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості та температури повітря.

Вивчалися показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, пікова швидкість видиху (ПШВ), максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 25 % частки ФЖЄЛ (МОШ25), максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 50 % частки ФЖЄЛ (МОШ50) та максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку в момент видиху 75 % частки ФЖЄЛ (МОШ75). Усі показники визначалися у абсолютних числах та у відсотках до належних величин, які залежать від статі, віку, зросту хворого та розраховувалися за формулами *Knudson* (1983 р.) (140). Пацієнтам, у яких було виявлено співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ < 70 % та/або ОФВ<sub>1</sub> < 80 %, визначали показники ВФЛ повторно через 15-30 хвилин після проби з β<sub>2</sub>-агоністом короткої дії (БАКД) сальбутамолом (4 інгаляції по 100 мкг). Пробу на зворотність бронхіальної обструкції вважали позитивною при зростанні ОФВ<sub>1</sub> у постбронходилятаційному тесті ≥ 12 % та ≥ 200 мл у порівнянні з пребронходилятаційною спірограмою. При оцінці результатів вимірювання ВФЛ враховували тільки такі тести, що відповідали міжнародним стандартам якості та рекомендаціям українських вчених (134,139).

КТ ВР ОГК пацієнтам на проспективному етапі була проведена на приладі Aquilion Prime 160 (Японія). Аналізували наявність центральної (внутрішньогрудної) (парааортальної, паратрахеальної, біфуркаційної, прикореневої) та/або периферичної (підпахвової, шийної, підключичної, надключичної, паравертебральної) лімфаденопатії, розмір патологічних лімфовузлів; наявність уражень паренхіми легень, а саме консолидації, вузликів, пневмофіброзу, потовщення стінок бронхів, вогнищевих інфільтративних змін, кальцинатів, кіст, потовщення міжальвеолярних

перегородок, емфіземи, бул, деструкції паренхіми; наявність плеврального випоту, кістково-деструктивних змін, потовщення стінок бронхів.

Електрокардіограму реєстрували за допомогою дванадцятиканального електрокардіографа «HEACO ECG 600G» (виробник HEACO Ltd., CONTEC MEDICAL SYSTEMS CO., LTD) за стандартною методикою з визначенням ознак порушень ритму, провідності та реполяризації та ішемії.

#### **2.4 Методи статистичної обробки матеріалу**

Обробка отриманих результатів дослідження з використанням біостатистичних методів проводилася за допомогою програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA) та включала описові та аналітичні статистичні методи (141,142).

Перевірка гіпотези про нормальність розподілу проводилася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Залежно від характеру розподілу використовували параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень ( $n$ ), середньої величини ( $M$ ), стандартного відхилення ( $SD$ ), довірчого інтервалу (95% ДІ), медіани ( $Me$ ) з міжквартильним інтервалом (25–75%). Визначення вірогідності відмінностей середніх величин для незв'язаних груп проводилось за відповідними закону розподілу критеріями Стьюдента ( $t$ ) і Манна-Уїтні ( $U$ ), для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона ( $W$ ); множинне порівняння незалежних вибірок – за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолеса ( $H$ ); відносних величин – за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Пропущені дані були виключені з аналізу при обчисленні медіан та квартилів, при проведенні кореляційного аналізу та при порівнянні груп. При обчисленні частки пацієнтів у групі, що мали певну ознаку (у відсотках), попередньо виключали пропущені дані. Таким чином, отримували валідну частку пацієнтів з ознакою.

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, та 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  $p < 0,10$ .

## РОЗДІЛ 3

### **КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Завданнями даного ретроспективного етапу дослідження було визначити розповсюдженість та вивчити структуру респіраторних симптомів і респіраторної коморбідної патології у хворих на ХЛПЗ у Дніпровському регіоні.

#### **3.1 Загальна характеристика пацієнтів із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями**

На першому етапі (ретроспективному) було проаналізовано медичні дані 1004 пацієнтів, віком від 25 до 89 років, середній вік складав 62,9 (9,6) років, 523 з них (52,1 %) чоловіки. 489 особи (48,7 %) хворіли на ММ, 330 (32,9 %) – на ХЛЛ, 136 (13,5 %) – на лімфому та 49 (4,9 %) – на інше ХЛПЗ. Медіана тривалості госпіталізації хворих складала 9 (6-13) діб, летальність склала 2,4 %: серед померлих по одинадцять пацієнтів із ХЛЛ та ММ (по 45,8 %) і два пацієнти з лімфомами (8,3 %).

За допомогою аналізу наявної у пацієнтів медичної документації було виявлено, що 93 пацієнти із ХЛПЗ (9,3 %) мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване хронічне респіраторне захворювання, серед яких хронічний бронхіт у 52 пацієнтів (55,9 % від усіх хронічних респіраторних захворювань та 5,2 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ), ХОЗЛ – у 18 пацієнтів (19,4 % від усіх хронічних респіраторних захворювань та 1,8 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ), риносинусит - у 16 пацієнтів (17 % від усіх хронічних респіраторних захворювань та 1,6 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ), трахеїт – у чотирьох пацієнтів (4,3 % від усіх хронічних респіраторних

захворювань та 0,4 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ) та бронхіальна астма – у трьох пацієнтів (3,2 % від усіх хронічних респіраторних захворювань та 0,3 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ). А в 59 медичних картах зафіксовано діагноз негоспітальної пневмонії (5,9 %), при чому 13 з цих випадків – серед пацієнтів, які мали також і хронічне респіраторне захворювання (1,3 %).

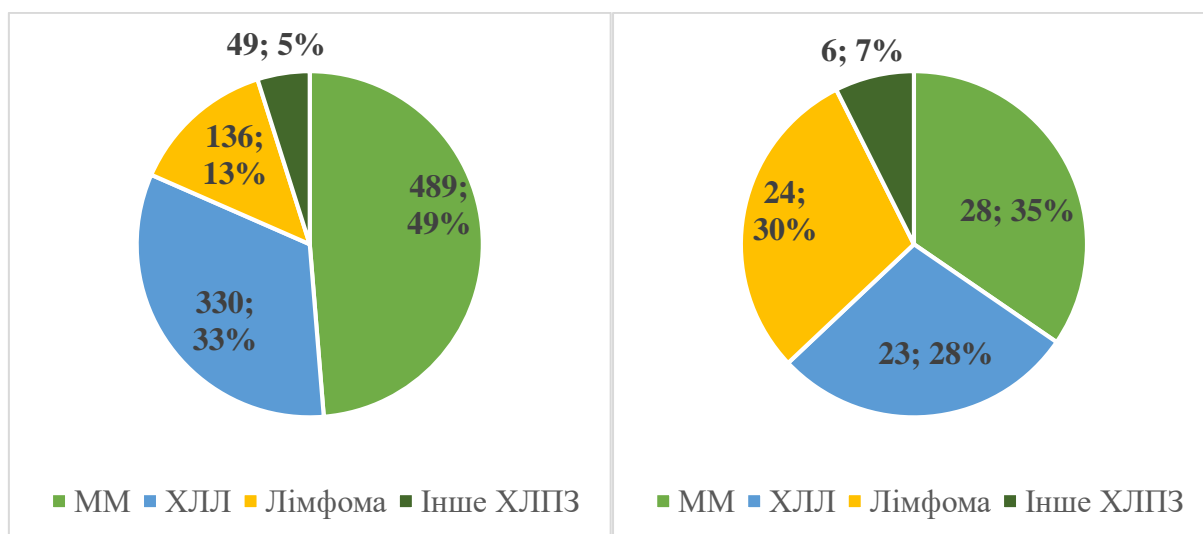
Загалом, наявність респіраторних симптомів була зазначена у 184 пацієнтів (18,3 %). При аналізі наявності респіраторних симптомів було виявлено, що найчастішою скаргою за даними усіх медичних карт була задишка – 150 випадків (14,9 %). Скарга на кашель була зазначена у 46 (4,6 %) картах, в тому числі, в 33 випадках кашель був продуктивний (3,3 %), а в решті 13 випадках – непродуктивний (1,3 %); тахіпное було зареєстровано у 20 (1,9 %) пацієнтів.

Привернув увагу той факт, що респіраторні симптоми зустрічалися у 184 пацієнтів, тоді як супутнє захворювання органів дихання було зареєстровано тільки у 139 пацієнтів (80 тільки з хронічними респіраторними захворюваннями, 46 – з діагнозом негоспітальної пневмонії та 13 пацієнтів хворіли на хронічне респіраторне захворювання та пневмонію разом). Серед 184 пацієнтів із респіраторними симптомами, 144 не мали встановленого діагнозу респіраторного захворювання. Тобто, респіраторні симптоми зустрічалися у 16,6 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності (144 з 865).

Далі було відібрано 81 медичну карту первинного хворого на ХЛПЗ для аналізу скарг зі сторони дихальної системи та супутньої респіраторної патології, а також результатів КТ ОГК. Медіана віку цих пацієнтів становила 65 (56-68) років, 46 (56,8 %) з них - чоловіки. 23 (28,4 %) пацієнти хворіли на ХЛЛ, 28 (34,6 %) пацієнтів – на ММ, 24 (29,6 %) – на лімфому та шість пацієнтів (7,4 %) мали інше ХЛПЗ (макроглобулінемія Вальденстрема, плазмоцитома, волосатоклітинний лейкоз). На Рис. 3.1.1 представлено графічне порівняння структури гематологічних діагнозів серед когорти



пацієнтів із ХЛПЗ, госпіталізованих за 2 роки, та вибіркою первинних пацієнтів.



Примітки: ММ – множинна мієлома; ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз; ХЛПЗ – хронічне лімфопроліферативне захворювання.

Рис. 3.1.1 Порівняння структури гематологічної патології між цілісною когортою госпіталізованих із ХЛПЗ за два роки (зліва) та вибіркою первинних хворих (справа)

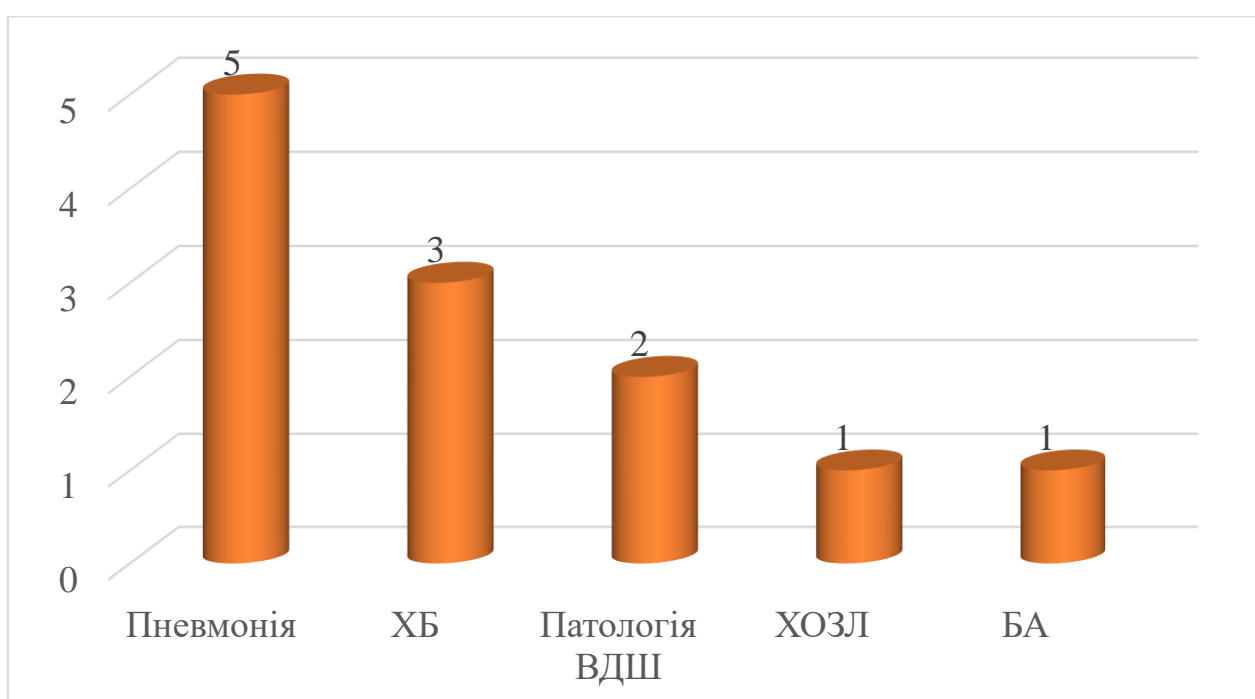
Частка хворих на ММ серед первинних хворих на ХЛПЗ виявилася статистично значущо нижчою, ніж в когорті усіх госпіталізованих хворих на ХЛПЗ за два роки ( $p=0,01$  за критерієм  $\chi^2$ ), а частка хворих на лімфоми серед первинних хворих на ХЛПЗ виявилася статистично значущо вищою, ніж в когорті усіх госпіталізованих хворих на ХЛПЗ за два роки ( $p<0,001$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Медіана тривалості госпіталізації первинних хворих складала 14 (9-18) діб, летальність складала 3,7 %: серед померлих два пацієнти із ММ та один пацієнт із ХЛЛ.

За допомогою аналізу наявної у пацієнтів медичної документації було виявлено, що 11 первинних пацієнтів із ХЛПЗ (13,6 %) мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване респіраторне захворювання, при цьому, четверо

з них (36,4 %) хворіли на лімфому (16,7 % від первинних пацієнтів із лімфомами), п'ятеро (45,5 %) – на ММ (17,9 % від первинних пацієнтів із ММ) та двоє (18,1 %) - на ХЛЛ (8,7 % від первинних пацієнтів із ХЛЛ). Хоча й частка хворих на ХЛЛ, які мали встановлене респіраторне захворювання, була найнижчою, ця різниця не була статистично значущою ( $p=0,6$  за критерієм хі-квадрат).

На Рис. 3.1.2 представлена частота зустрічальності (встановлена за медичною документацією) захворювань органів дихання серед первинних хворих на ХЛПЗ.



**П р и м і т к и:** пневмонія – негоспітальна пневмонія; ХБ – хронічний бронхіт; ВДШ – верхні дихальні шляхи; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; БА – бронхіальна астма.

Рис. 3.1.2 Частота зустрічальності захворювань органів дихання серед первинних хворих на ХЛПЗ.

Як видно з діаграми, найбільш поширеним захворюванням органів дихання була негоспітальна пневмонія – 45,5 % від усіх захворювань органів дихання, хворіли 6,2 % первинних пацієнтів із ХЛПЗ.

Проте, у семи випадках (63,6 % захворювань органів дихання та 8,6 % від усіх первинних хворих на ХЛПЗ) було зареєстроване принаймні одне хронічне захворювання органів дихання. Найбільш поширеними були хронічний бронхіт – 3 випадки (27,3 % та 3,7 %), патологія верхніх дихальних шляхів – 2 випадки (18,2 % та 2,5 %), хронічне обструктивне захворювання легень – 1 випадок (9,1 % та 1,2 %) та бронхіальна астма – 1 випадок (9,1 % та 1,2 %). Один пацієнт мав одночасно два захворювання органів дихання - хронічний бронхіт та пневмонію.

Загалом, наявність респіраторних симптомів була зазначена у 22 пацієнтів (27,2 %). При аналізі наявності респіраторних симптомів було виявлено, що найчастішою скаргою за даними усіх медичних карт була задишка – 21 випадок (25,9 %). Скарга на кашель була зазначена у шести (7,4 %) картах, в тому числі, в чотирьох випадках кашель був продуктивний (4,9 %), а в решті двох випадках – непродуктивний (2,5 %); тахіпное було зареєстровано у двох (2,5 %) пацієнтів.

Привернув увагу той факт, що респіраторні симптоми зустрічалися у 27,2 % пацієнтів, тоді як супутнє захворювання органів дихання було зареєстровано тільки у 13,6 %, і ця різниця виявилася статистично значущою ( $p=0,03$  за критерієм  $\chi^2$ ). Серед 22 пацієнтів із респіраторними симптомами, 18 не мали встановленого діагнозу респіраторного захворювання. Тобто, респіраторні симптоми зустрічалися у 25,7 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності (18 з 70). Для з'ясування цього питання ми розподілили всі випадки, що аналізувалися, на дві підгрупи: у підгрупу 1 увійшли хворі з задокументованими захворюваннями органів дихання (ЗОД) ( $n = 11, 13,6 \%$ ), у підгрупу 2 – пацієнти без задокументованих ЗОД ( $n = 70, 86,4 \%$ ). Підгрупи були співставні за статтю та за віком ( $p = 0,87$  за критерієм  $\chi^2$  та  $p = 0,17$  за критерієм Манна-Уїтні). Також, пацієнти були

статистично еквівалентні за тривалістю госпіталізації ( $p = 0,49$  за критерієм Манна-Уїтні). Статус куріння оцінити не вдалося через відсутність у медичних картах відповідної інформації.

У табл. 3.1.1 представлені результати порівняння поширеності респіраторних симптомів у первинних пацієнтів із ХЛПЗ, які мали зареєстровані ЗОД та пацієнтів, які не мали таких зафіксованих захворювань.

Таблиця 3.1.1

**Частота респіраторних симптомів у первинних госпіталізованих пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від наявності ЗОД**

<b>Ознака, одиниці вимірювання</b>	<b>Хворі із ЗОД (n=11)</b>	<b>Хворі без ЗОД (n=70)</b>	<b>p</b>
<b>Задишка, n (%)</b>	4 (36,4)	17 (24,3)	0,39
<b>Кашель непродуктивний, n (%)</b>	0 (0)	2 (2,8)	1
<b>Кашель продуктивний, n (%)</b>	1 (9,1)	3 (4,3)	0,49
<b>Тахіпное (&gt;20/хв.), n (%)</b>	1 (9,1)	1 (1,4)	0,13

Примітка: ЗОД – захворювання органів дихання

Задишка, продуктивний кашель та тахіпное зустрічалися в нашій когорті частіше серед пацієнтів із зафіксованими ЗОД, однак, різниця не була статистично значущою щодо жодного з симптомів.

Оскільки, наприклад, задишка часто є ознакою не тільки патології органів дихання, а і анемії, яка часто зустрічається серед пацієнтів гематологічного профілю, та захворювань серцево-судинної системи (ССС), які є одними з найпоширеніших захворювань за статистикою, ми проаналізували також чи є різниця між часткою хворих, які мають такі захворювання в анамнезі серед пацієнтів, які мають задишку, і які не мають.

Встановлено, що хворі із задишкою статистично значущо частіше мали анемію – поширеність анемії у пацієнтів із задишкою та без склала 20 (95,2 %) і 40 (66,7 %) відповідно ( $p = 0,01$ ). У той же час, поширеність супутньої патології ССС у хворих із задишкою була меншою, ніж серед хворих без задишки (4 (19 %) та 26 (43,3 %) випадків відповідно ( $p=0,04$ )). Таким чином, відповідно до отриманих даних, наявність задишки у хворих на ХЛПЗ без задокументованої патології органів дихання не може бути пояснена патологією ССС, однак, може зустрічатися при анемії.

Рутинне вимірювання сатурації кисню та спірографія хворим на ХЛПЗ не проводилася, не дивлячись на наявність респіраторних симптомів. Ці параметри оцінюватимуться на проспективному етапі роботи (розділ 4).

### **3.2 Характеристика рентгенологічних ознак уражень органів дихання при первинній діагностиці хронічних лімфопроліферативних захворювань**

Хоча й відповідно до сучасних рекомендацій надання медичної допомоги хворим на ХЛПЗ на етапі первинного огляду та постановки клінічного діагнозу КТ ВР ОГК є обов'язковою та проводиться для діагностики лімфаденопатії (2,114), діагностика уражень паренхіми легень та дихальних шляхів не регламентується протоколами. З іншого боку, у клінічній практиці КТ ОГК і досі виконується не всім пацієнтам і іноді все ще замінюється рентгенографією грудної клітки. Застосування КТ ВР ОГК дозволяє уникнути необхідності застосування значної кількості інвазивних діагностичних методик (143). Чутливість сучасної КТ ВР ОГК у діагностиці торакальних захворювань становить понад 94 % і методика є найефективнішою порівняно з іншими методами візуалізації (144).

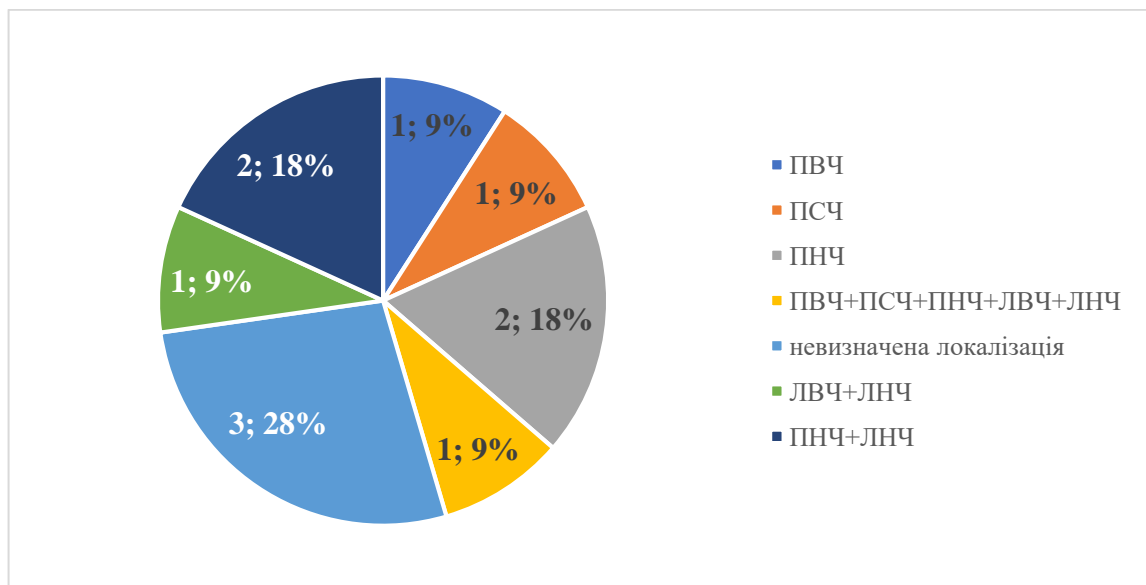
Тож завданнями даного ретроспективного етапу дослідження було вивчити поширеність, характер, ступінь і локалізацію уражень, діагностованих за допомогою КТ ВР ОГК з високою роздільною здатністю у первинних хворих на ХЛПЗ у Дніпровському регіоні.

При аналізі характеру змін на КТ ВР ОГК у хворих на вперше виявлену ХЛПЗ (табл. 3.2.1) встановлено, що близько третини досліджуваної когорти хворих мали як центральну, так і периферичну лімфаденопатію. Ці симптоми домінували у пацієнтів із ХЛЛ, лімфомою та іншими ХЛПЗ, на відміну від пацієнтів із ММ.

У свою чергу, у хворих на ММ статистично достовірно частіше спостерігалися ураження паренхіми ( $p=0,02$ ). Однак, при порівнянні поширеності їхніх категорій статистично значущих відмінностей виявлено не було (табл. 3.2.2). Очікувано, деструктивні зміни кісток були статистично достовірно більш поширеними у пацієнтів з ММ, ніж в інших групах пацієнтів із ХЛПЗ ( $p < 0,001$ ).

У жодного з пацієнтів досліджуваної когорти не було описано на КТ ВР ОГК змін по типу матового скла, потовщення міжальвеолярних перетинок, кіст та кавітацій.

У 11 хворих (13,6 %) були виявлені вогнища ущільнення в легеневій паренхімі, локалізація представлена на рис. 3.2.1.



П р и м і т к и: ПВЧ - права верхня частка, ПСЧ - права середня частка, ПНЧ - права нижня частка, ЛВЧ - ліва верхня частка, ЛНЧ - ліва нижня частка.

Рис. 3.2.1 Локалізація вогнищ консолидації в легеневій паренхімі у хворих на ХЛПЗ.

Таблиця 3.2.1

**Виявлені зміни на комп'ютерній томографії органів грудної клітки у хворих із вперше діагностованими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями**

<b>Параметр, одиниці вимірювання</b>	<b>Разом (n=81)</b>	<b>ХЛЛ, (n=23)</b>	<b>ММ, (n=28)</b>	<b>Лімфома, (n=24)</b>	<b>Інші ХЛПЗ (n=6)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Центральна лімфаденопатія (внутрішньогрудна), n (%)</b>	27 (33,3)	10 (43,5) <sup>a</sup>	2 (7,1) <sup>a,b,c</sup>	12 (50) <sup>b</sup>	3 (50) <sup>c</sup>	<0,001
<b>Периферична лімфаденопатія, n (%)</b>	24 (29,6)	12 (52,2) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a,b,c</sup>	11 (45,8) <sup>b</sup>	1 (16,7) <sup>c</sup>	<0,001
<b>Плевральний випіт, n (%)</b>	9 (11,1)	3 (13)	3 (10,7)	3 (12,5)	0 (0)	0,83
<b>Кістково-деструктивні зміни, n (%)</b>	11 (13,6)	0 (0) <sup>a</sup>	10 (35,7) <sup>a,b,c</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	1 (16,7) <sup>c</sup>	<0,001

**Примітка:** <sup>a,b,c</sup> –  $p < 0,05$  при попарному порівнянні

Таблиця 3.2.2

**Виявлені зміни паренхіми легень на комп'ютерній томографії органів грудної клітки у хворих із вперше діагностованими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями**

<b>Параметр, одиниці вимірювання</b>	<b>Разом (n=81)</b>	<b>ХЛЛ, (n=23)</b>	<b>ММ, (n=28)</b>	<b>Лімфома, (n=24)</b>	<b>Інші ХЛПЗ (n=6)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Усі категорії, n (%)</b>	37 (45,7)	7 (30,4) <sup>a</sup>	19 (67,9) <sup>a,b,c</sup>	10 (41,7) <sup>b</sup>	1 (16,7) <sup>c</sup>	0,02
<b>Потовщення стінок бронхів, n (%)</b>	12 (14,8)	3 (13)	7 (25)	1 (4,2)	1 (16,7)	0,21
<b>Консолідація, n (%)</b>	11 (13,6)	3 (13)	6 (21,4)	2 (8,4)	0 (0)	0,4
<b>Вузлики, n (%)</b>	3 (3,7)	0 (0)	1 (3,6)	2 (8,4)	0 (0)	0,47
<b>Пневмофіброз, n (%)</b>	14 (17,3)	2 (8,7)	5 (17,9)	6 (25)	1 (16,7)	0,53

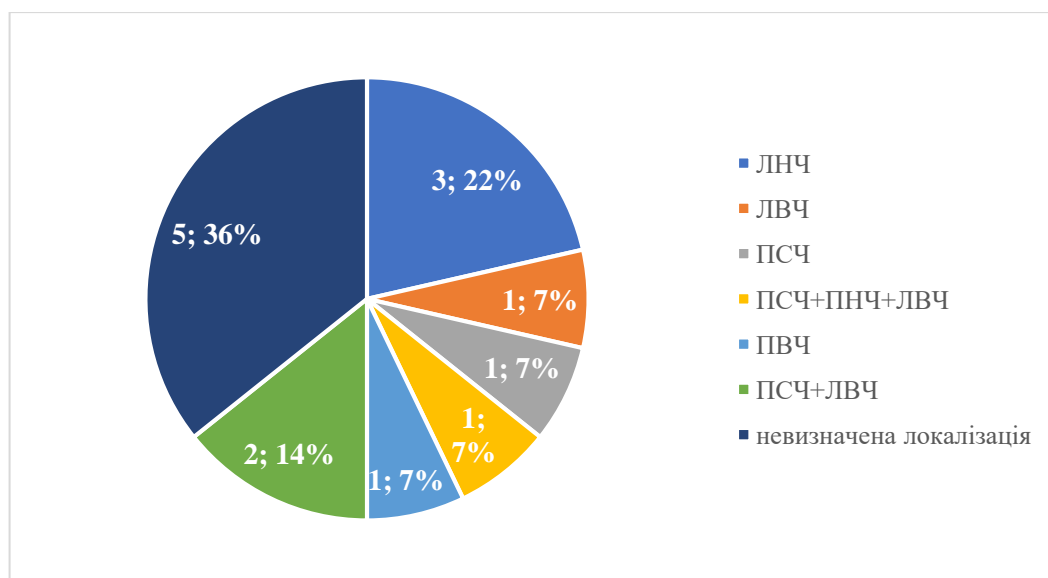
**Примітка:** <sup>a,b,c</sup> –  $p < 0,05$  при попарному порівнянні



Виявлені вузлики були діаметром до 3,5 мм, та локалізувалися в правій середній частці (ПСЧ), правій нижній частці (ПНЧ) та лівій верхній частці (ЛВЧ).

Як можна бачити у таблиці 3.2.2, серед вперше виявлених хворих на ХЛПЗ, яким проводили КТ ВР ОГК до початку специфічного лікування, у майже 15 % пацієнтів було описано потовщення бронхіальної стінки. У одного пацієнта (8,3 %) такі зміни спостерегалися в усіх частках легень, у двох пацієнтів (16,6 %) – лише в лівій нижній частці (ЛНЧ), в одного (8,3 %) – лише в ЛВЧ і в одного (8,3 %) – у нижніх частках обох легень.

У майже кожного п'ятого на КТ ВР ОГК виявлено пневмофіброз, локалізація якого наведена на рис. 3.2.2.



Примітки: ПВЧ - права верхня частка, ПСЧ - права середня частка, ПНЧ - права нижня частка, ЛВЧ - ліва верхня частка, ЛНЧ - ліва нижня частка.

Рис. 3.2.2 Локалізація ділянок пневмофіброзу в легеневій паренхімі у хворих на ХЛПЗ.

Поодинокі кальцинати в легеневій паренхімі виявлені були невеликого розміру – до 3 мм і локалізовані в ЛВЧ (3; 42,9 %), ПСЧ (2; 28,6 %), ЛНЧ (2;

28,6 %). У двох хворих (2,5 %) виявлено множинні кальцинати, локалізовані в ЛНЧ в обох випадках.

Кістково-деструктивні зміни на КТ ВР ОГК виявлені в переважній більшості випадків у хворих на ММ (90,9 %) та один — на інше ХЛПЗ (8,1 %). З них у 8 хворих спостерігалися остеолітичні вогнищеві зміни (72,7 %) з переважною локалізацією в шийно-грудному відділі хребта, ребрах, грудині та ключиці. У шести хворих (54,5 %) виявлено переломи, з них у чотирьох – переломи грудних хребців (66,7 %) і у двох – переломи ребер (33,3 %).

Лімфаденопатія на КТ ВР ОГК виявлена у 31 пацієнта (38,3 %), з них 13 пацієнтів з ХЛЛ (41,9 %), 13 – з лімфомою (41,9 %), два пацієнти – з ММ (6,5 %) та три – з іншими ХЛЛ (9,7 %). Серед збільшених лімфатичних вузлів, які виявлені на КТ ВР ОГК, переважали лімфовузли середостіння – у 27 пацієнтів (33,3 %), у тому числі парааортальні у дев'яти (11,1 %), паратрахеальні – у п'яти (6,2 %), біфуркаційні – у чотирьох (4,9 %) пацієнтів та прикореневі лімфовузли – у 10 первинних хворих на ХЛПЗ (12,3 %). Периферична лімфаденопатія була виявлена у майже третині випадків, серед яких збільшення пахвових лімфатичних вузлів у 21 пацієнта (25,9 %), шийних лімфатичних вузлів – у восьми пацієнтів (9,9 %) і підключичних – у п'яти пацієнтів (6,2 %).

### **3.3 Узагальнення результатів дослідження**

Результати даного ретроспективного етапу проведеного дослідження продемонстрували, що серед пацієнтів, які були госпіталізовані за два роки у гематологічне відділення з діагнозом ХЛПЗ переважали літні особи (середній вік 62,9 (9,6) років), частка жінок та чоловіків була приблизно однаковою (52,1 % - чоловіки). Майже половина (48,7 %) хворіла на ММ, тритина (32,9 %) – на ХЛЛ, 13,5 % – на лімфому та 4,9 % – на інше ХЛПЗ.

За допомогою аналізу наявної медичної документації було виявлено, що 9,3 % пацієнтів із ХЛПЗ мали принаймні одне зафіксоване хронічне респіраторне захворювання, серед яких хронічний бронхіт був раніше

діагностований у 5,2 %, ХОЗЛ – у 1,8 %, риносинусит – у 1,6 %, трахеїт – у 0,4 % та бронхіальна астма – у 0,3 % від усієї когорти пацієнтів. Щодо гострих захворювань органів дихання, в 5,9 % медичних карт зафіксовано діагноз негоспітальної пневмонії. При чому 1,3 % цих пацієнтів мали також і хронічну респіраторну коморбідність.

Загалом, наявність респіраторних симптомів була зазначена у 18,3 % пацієнтів, найчастішою скаргою за даними усіх медичних карт була задишка – 14,9 % пацієнтів, 3,3 % мали продуктивний кашель, 1,3 % – непродуктивний кашель; тахіпное було зареєстровано у 1,9 % пацієнтів.

Привернув увагу той факт, що респіраторні симптоми зустрічалися у 16,6 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності.

Серед первинних хворих, які були госпіталізовані у гематологічне відділення, були представлені особи обох статей, але незначуще переважали чоловіки (56,8 %), медіана віку пацієнтів становила 65 (56-68) років, тобто також переважали більш літні пацієнти. У структурі гематологічної захворюваності більше третини випадків складала ММ (34,6 %), 28,4 % пацієнтів хворіли на ХЛЛ, 29,6 % – на лімфому та 7,4 % мали інше ХЛПЗ. Таким чином, первинні пацієнти не відрізнялися значуще від загальної популяції госпіталізованих хворих.

За допомогою аналізу наявної у пацієнтів медичної документації було виявлено, що 13,6 % первинних пацієнтів із ХЛПЗ мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване респіраторне захворювання. Але серед когорти пацієнтів з перше діагностованими ХЛПЗ найбільш поширеним захворюванням органів дихання була негоспітальна пневмонія, на яку хворіли 6,2 % первинних пацієнтів (45,5 % від усіх захворювань органів дихання). Здебільшого це були випадки, коли ХЛПЗ маніфестувало саме з клініки цього захворювання. 8,6 % від усіх первинних хворих на ХЛПЗ мали принаймні одне хронічне захворювання органів дихання (63,6 % від усіх захворювань органів дихання). Найбільш поширеними були хронічний бронхіт – 27,3 % випадків,

патологія верхніх дихальних шляхів – 18,2 % випадків, а ХОЗЛ та бронхіальна астма – становили по 9,1 % випадків.

Наявність респіраторних симптомів була зазначена у 27,2 % пацієнтів. В усіх хворих було одразу дві або три респіраторні скарги, серед яких найчастішою була задишка – 25,9 % випадків. Скарга на кашель була зазначена 7,4 % медичних карт, в тому числі, в 4,9 % кашель був продуктивний, а в решти 2,5 % випадків - непродуктивний; тахіпное було зареєстровано у 2,5 % пацієнтів.

Респіраторні симптоми зустрічалися у 27,2 % пацієнтів, тоді як супутнє захворювання органів дихання було зареєстровано тільки у 13,6 %, і ця різниця виявилася статистично значущою ( $p=0,03$  за критерієм  $\chi^2$ ). При цьому, респіраторні симптоми зустрічалися у 25,7 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності. Задишка, продуктивний кашель та тахіпное зустрічалися в нашій когорті частіше серед пацієнтів із зафіксованими ЗОД, однак, різниця не була статистично значущою щодо жодного з симптомів.

Встановлено, що хворі із задишкою статистично значущо частіше мали анемію – поширеність анемії у пацієнтів із задишкою та без складала 95,2 % і 66,7 % відповідно ( $p=0,01$ ). У той же час, поширеність супутньої патології ССС у хворих із задишкою була нижчою, ніж у хворих без задишки (19 % та 43,3 % випадків відповідно ( $p=0,04$ )). Таким чином, відповідно до отриманих даних, наявність задишки у хворих на ХЛПЗ без задокументованої патології органів дихання не може бути пояснена патологією ССС, однак, може зустрічатися при анемії. Такі дані можуть бути підставою для рекомендації більш ретельного дослідження органів дихання, зокрема оцінки ВФЛ та вимірювання сатурації кисню у периферичній крові ( $SpO_2$ ), у всіх хворих на ХЛПЗ з метою диференційної діагностики можливої причини задишки.

Встановлено, що як центральну, так і периферичну лімфаденопатію мають близько третини досліджуваної когорти пацієнтів (33,3 % і 29,6 % відповідно), причому ці симптоми переважають у хворих на ХЛЛ (43,5 % і

50 % відповідно), лімфому (50 % і 52,2 % відповідно) та інші ХЛПЗ (45,8 % і 16,7 % відповідно), на відміну від хворих на ММ (7,1 % і 0 % відповідно). Серед збільшених лімфатичних вузлів, які виявлені на КТ ВР ОГК, переважали лімфовузли середостіння – у 33,3 %, у тому числі парааортальні у 11,1 %, паратрахеальні – у 6,2 %, біфуркаційні – у 4,9 % пацієнтів та прикореневі лімфовузли – у 12,3 % первинних хворих на ХЛПЗ. Наявність таких патологічних змін гіпотетично може викликати обструкцію дихальних шляхів, що, безумовно, є ґрунтовним аргументом на користь необхідності оцінки ВФЛ у пацієнтів із ХЛПЗ задля своєчасної корекції таких порушень.

Ураження легеневої паренхіми виявлено у 45,7 % досліджуваної когорти і частіше зустрічалось у хворих на ММ (67,9 %). Однак, при порівнянні поширеності їх категорій статистично значущих відмінностей виявлено не було. Передбачувано, кістково-деструктивні зміни були статистично достовірно більш поширеними у пацієнтів з ММ, ніж в інших групах пацієнтів із ХЛПЗ ( $p < 0,001$ ). У 72,7 % хворих спостерігалися остеолітичні вогнищеві зміни з переважною локалізацією в шийно-грудному відділі хребта, ребрах, грудині та ключиці. У 54,5 % виявлено переломи, з них у 66,7 % – переломи грудних хребців і у 33,3 % – переломи ребер. У 13,6 % первинних хворих на ХЛПЗ були виявлені вогнища ущільнення в легеневій паренхімі. У 14,8 % пацієнтів визначено потовщення бронхіальної стінки, а у 18,3 % хворих виявлено пневмофіброз. Такі зміни у паренхимі можуть призводити до рестриктивних порушень ВФЛ.

Поодинокі кальцинати в легеневій паренхімі виявлені у 8,6 % пацієнтів розміром до 3 мм, у 2,5 % хворих виявлено множинні кальцинати, локалізовані в ЛНЧ в обох випадках.

Тож, рентгенологічні ознаки уражень органів дихання при КТ ОГК були виявлені майже у половини первинних хворих на ХЛПЗ. Тому КТ ВР ОГК є інформативною на етапі первинного обстеження хворих на ХЛПЗ не лише для клінічної діагностики та стадіювання основного захворювання, а й для

діагностики супутніх захворювань органів дихання та прогнозування результату лікування.

Наявність респіраторної симптоматики, в першу чергу задишки, та рентгенологічних ознак ураження органів грудної клітки у хворих на ХЛПЗ потенційно може вказувати на порушення в них ВФЛ, що впливатиме на прогноз у таких пацієнтів через суттєві. Тому на наступному етапі дослідження оцінка ВФЛ була проведена всім первинним пацієнтам із ХЛПЗ.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Гашинова КЮ, Усенко ГВ. Супутня легенева патологія при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях: реалії проблеми в Дніпровському регіоні. Медичні перспективи. 2021; 26( 4): 62-67. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248090.
2. Usenko G, Gashynova K. Radiological Findings on Chest Computed Tomography in Patients With the Primary Diagnosed Chronic Lymphoproliferative Diseases. Cureus. 2022; 14(3): e22935. DOI: 10.7759/cureus.22935.
3. Gashynova K, Usenko H. Rate of respiratory symptoms in naïve patients with chronic lymphocytic leukemia. European Respiratory Journal. 2020 56: 1913. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1913.
4. Usenko G, Gashynova K. P.22 Chest HRCT findings in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.29.
5. Usenko G, Gashynova K. P.23 Prevalence and structure of pulmonary comorbidity in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.30.

## РОЗДІЛ 4

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

#### 4.1 Клініко-анамнестичні та рентгенологічні характеристики ураження органів дихання у пацієнтів із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями

У даний проспективний етап дослідження було включено 90 пацієнтів віком від 35 до 80 років, медіана складала 64 (56-70) роки, з них 40 (44,4 %) – жінки. Структура пацієнтів за гематологічним діагнозом представлена на рис. 4.1.1.

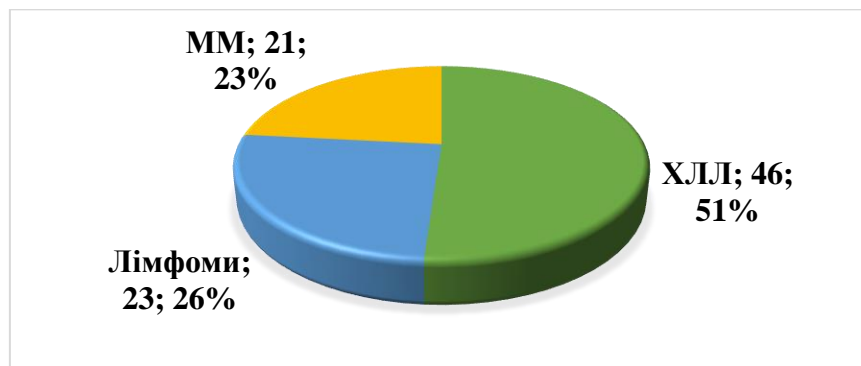


Рис. 4.1.1. Структура осіб, включених у дослідження, за гематологічною патологією: ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

Серед пацієнтів, які мали діагноз ХЛЛ, 16 (34,8 %) хворих мали просунуті стадії за Rai-Binet. Серед пацієнтів із ММ сім (33,3 %) осіб мали за системою ISS сприятливий прогноз, чотири (19 %) - проміжний прогноз та вісім (38,1 %) - несприятливий прогноз, а у двох (9,5 %) хворих встановити стадію не вдалося. Серед пацієнтів із лімфомами були хворі на різні

патоморфологічні варіанти лімфом: В-клітинна лімфома з клітин мантійної зони, В-клітинна Неходжкінська лімфома маргінальної зони, дифузна В-клітинна крупноклітинна лімфома, екстранодальна НК/Т-клітинна лімфома, дифузна В-клітинна лімфома шкіри, В-клітинна фолікулярна лімфома). 19 (82,6 %) хворих мали просунуті стадії лімфом за Ann Arbor. Порівняння основних анамнестичних та клінічних даних пацієнтів у залежності від нозології представлено у таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

**Анамнестичні та клінічні дані пацієнтів із хронічними  
лімфопроліферативними захворюваннями у залежності від нозології  
(n = 90)**

Показник, одиниця вимірювання	Усі хворі на ХЛПЗ (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
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 <sup>2</sup>	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 кутив у минулому, n (%)	17 (18,9)	8 (17,4)	6 (26,1)	3 (14,3)	0,63



## Продовження таблиці 4.1.1

1	2	3	4	5	6
Кількість пацієнтів, які мали діагноз захворювання серцево-судинної системи, n (%)	28 (31,1)	12 (26,1) <sup>a</sup>	5 (21,7) <sup>b</sup>	11 (52,4) <sup>a,b</sup>	<b>0,04</b>
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 сечовивідної системи, n (%)	18 (20)	6 (13) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	12 (57,1) <sup>a,b</sup>	<0,001
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

П р и м і т к и: <sup>a,b</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп; ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

## Продовження таблиці 4.1.1

1	2	3	4	5	6
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
SpO <sub>2</sub> , Me (25 %-75 %), %	96 (96-97)	97 (96-97)	96 (96-97)	95 (95-96)	0,17
Кількість пацієнтів, які мали кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки, n (%)	10 (11,1)	0 (0)	0 (0)	10 (47,6)	<0,001

П р и м і т к и: <sup>a,b</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп; ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

Як видно з даних, наведених у таблиці, хворі на різні види ХЛПЗ були статистично еквівалентні за віком, статтю, антропометричними показниками та анамнезом куріння. За даними анамнезу та медичної документації встановлений діагноз респіраторної патології мала незначна частка пацієнтів, а саме: три мали діагноз ХОЗЛ (75 %) та один пацієнт – діагноз «хронічний бронхіт» (25 %). При цьому, респіраторні симптоми відзначали при опитуванні більше третини пацієнтів: переважно кашель (34,4 %), задишку – (17,8 %), виділення мокротиння – (24,4 %). Одночасно всі три респіраторні симптоми мали сім пацієнтів (7,8 %). Поширеність встановленої респіраторної патології та респіраторних симптомів була статистично еквівалентною у хворих на різні ХЛПЗ.

Варто відзначити, що 20 % пацієнтів мали супутню патологію одразу двох або більше систем органів, причому, частіше це були пацієнти з ММ

(42,9 %,  $p=0,005$ ). Також хворі на ММ достовірно частіше мали супутні захворювання серцево-судинної та сечовивідної систем. Очікувано, серед хворих на ММ частіше зустрічалися кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки. На рис. 4.1.2 представлена поширеність захворювань систем органів серед гематологічних хворих.

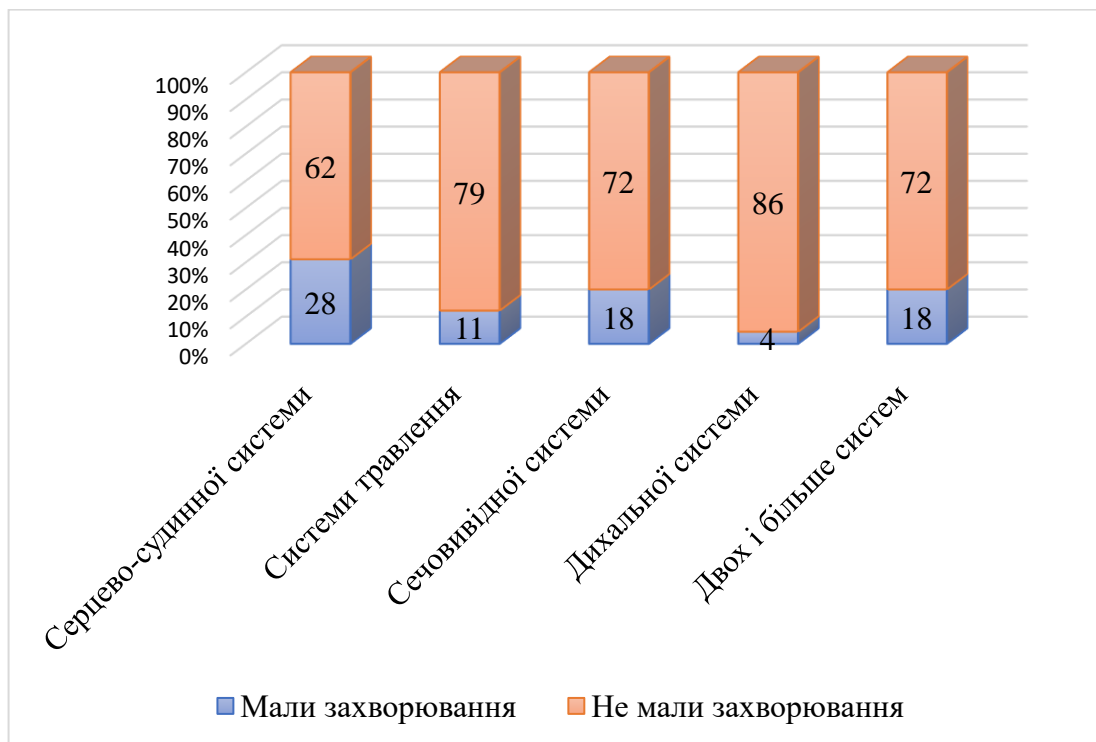


Рис. 4.1.2 Поширеність супутніх захворювань серцево-судинної, сечовивідної, дихальної та травної системи серед онкогематологічних хворих.

При аналізі характеру змін на КТ грудної клітки у осіб досліджуваної когорти (табл. 4.1.2) виявлено, що 42 % досліджуваної когорти хворих мали внутрішньогрудну, а 46 % - периферичну лімфаденопатію. Ці ознаки зустрічалися достовірно частіше у пацієнтів із ХЛЛ та лімфомою, однак, внутрішньогрудна лімфаденопатія була виявлена і у 9 % пацієнтів із ММ, що не є характерним для цього захворювання. У той же час, кістково-деструктивні зміни грудної клітки були виявлені тільки у хворих на ММ, що співпадає з класичним представленням хвороби.

Таблиця 4.1.2

**Виявлені зміни на комп'ютерній томографії органів грудної клітки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання**

<b>Захворювання</b> <b>Параметр, одиниці</b> <b>вимірювання</b>	<b>Разом</b> <b>(n=90)</b>	<b>ХЛЛ,</b> <b>(n=46)</b>	<b>ММ,</b> <b>(n=21)</b>	<b>Лімфома</b> <b>,</b> <b>(n=23)</b>	<b>p</b>
<b>Центральна</b> <b>лімфаденопатія</b> <b>(внутрішньогрудна),</b> <b>n (%)</b>	38 (42,2)	26 (56,5) <sup>b</sup>	2 (9,5) <sup>bc</sup>	10 (43,5) <sup>c</sup>	<b>0,002</b>
<b>Периферична</b> <b>лімфаденопатія, n</b> <b>(%)</b>	41 (45,6)	35 (76,1) <sup>a,b</sup>	0 (0) <sup>b,c</sup>	6 (26,1) <sup>a,c</sup>	<0,001
<b>Плевральний випіт,</b> <b>n (%)</b>	8 (8,9)	4 (8,7)	1 (4,8)	3 (13)	0,6
<b>Кістково-</b> <b>деструктивні зміни</b> <b>грудної клітки, n (%)</b>	10 (11,1)	0 (0) <sup>b</sup>	10 (47,6) <sup>b,c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	<0,001

**П р и м і т к и:** <sup>a,b,c</sup> – p<0,05 при попарному порівнянні

При аналізі виявлених уражень паренхіми легень (табл. 4.1.3) було встановлено, що 62 % пацієнтів мали якнайменш один з видів уражень, а серед пацієнтів із ММ вони зустрічалися, хоч і не статистично значущо, але частіше, ніж у осіб з ХЛЛ та лімфомами (71,4 % проти 58,7 % та 60,9 % відповідно). Плевральний випіт зустрічався найчастіше у хворих на лімфоми (13 % у порівнянні з 8,7 % при ХЛЛ та 4,8 % при ММ), однак, не статистично значущо.

Таблиця 4.1.3

## Виявлені ураження паренхіми легень у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання

Показник, одиниці вимірювання		Разом (n=90)	ХЛЛ, (n=46)	ММ, (n=21)	Лімфома, (n=23)	<i>p</i>
1		2	3	4	5	6
Усі категорії, n (%)		56 (62,2)	27 (58,7)	15 (71,4)	14 (60,9)	0,6
Консолідаційний патерн, n (%)		7 (7,8)	5 (10,9)	1 (4,8)	1 (4,3)	0,54
А)	Вогнищеві інфільтративні зміни, n (%)	4 (4,4)	2 (4,3)	1 (4,8)	1 (4,3)	0,9
Б)	Сегментарні інфільтративні зміни, n (%)	3 (3,3)	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0,23
Інтерстиційний патерн, n (%)		49 (54,4)	23 (50)	13 (61,9)	13 (56,5)	0,65
А)	Вузлики, n (%)	21 (23,3)	9 (19,6)	3 (14,3)	9 (39,1)	0,1
Б)	Кальцинати, n (%)	8 (8,9)	5 (10,9)	1 (4,8)	2 (8,7)	0,7
В)	Потовщення міжальвеолярних перегородок, n (%)	11 (12,2)	6 (13)	4 (19)	1 (4,3)	0,3

Продовження табл. 4.1.3

1		2	3	4	5	6
<b>Г)</b>	<b>Пневмофіброз, n (%)</b>	28 (31,1)	14 (30,4)	11 (52,4) <sup>c</sup>	3 (13) <sup>c</sup>	<b>0,02</b>
<b>Бульозно-емфізематозний патерн, n (%)</b>		10 (11,1)	4 (8,7)	3 (14,3)	3 (13)	0,75
<b>А)</b>	<b>Були, n (%)</b>	3 (3,3)	2 (4,3)	0 (0)	1 (4,3)	0,6
<b>Б)</b>	<b>Емфізема, n (%)</b>	7 (7,8)	2 (4,3)	3 (14,3)	2 (8,7)	0,4

Серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих), до якого входили пневмофіброз (31,1 %), вузлики і кальцинати (23,3 % та 8,9 % відповідно), а також потовщення міжальвеолярних перегородок (12,2 %). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %).

Консолідаційний патерн зустрічався у 7,8 % усіх пацієнтів. Хоча консолідація виявлялася вдвічі частіше у хворих на ХЛЛ (10,9 %), ніж у хворих на ММ (4,8 %) та лімфоми (4,3 %), ця різниця не була статистично значущою. Бульозно-емфізематозний патерн було виявлено на КТ ОГК 11,1 % хворих на ХЛПЗ, зі статистично еквівалентними частками за нозологіями.

## 4.2 Вентиляційна функція легень у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями

Задачею даного етапу дослідження було вивчити поширеність та структуру порушень ВФЛ у хворих на різні ХЛПЗ у Дніпровському регіоні, для цього усім пацієнтам із ХЛПЗ, включеним у дане дослідження, було проведено комп'ютерну спірометрію.

У таблиці 4.2.1 представлені середні показники ВФЛ до використання бронхолітиків у пацієнтів з різними видами ХЛПЗ. Співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/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.

Таблиця 4.2.1

### Пребронходилатаційні показники ВФЛ у пацієнтів з ХЛПЗ залежно від нозології (n = 90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	p
1	2	3	4	5	6
ФЖЄЛ пре Ме (25 %-75 %), % належних	95 (83-113)	96 (83-113)	91 (84-108)	98 (82-116)	0,96
ОФВ <sub>1</sub> пре Ме (25 %-75 %), % належних	90 (73-103)	93 (73-107)	90 (80-101)	81 (62-93)	0,28
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ пре Ме (25 %-75 %)	70,1 (61,3-78,1)	71 (64,3-81,3) <sup>a</sup>	70,6 (62,5-80,2) <sup>b</sup>	63,6 (57-70,3) <sup>a,b</sup>	<b>0,03</b>
ПШВ пре Ме (25 %-75 %), % належних	75 (57-96)	76,5 (54-100)	71 (60-80)	74 (57-80)	0,35

Примітка :<sup>a,b,c</sup> p < 0,05 при попарному порівнянні груп.

## Продовження табл. 4.2.1

1	2	3	4	5	6
МОШ25пре Ме (25 %-75 %), % належних	70,5 (47-86)	76,5 (50-93)	69 (47-85)	64 (44-77)	0,18
МОШ50пре Ме (25 %-75 %), % належних	61 (38-91)	68 (40-113) <sup>a</sup>	62 (45-74)	42 (22-56) <sup>a</sup>	<b>0,03</b>
МОШ75пре Ме (25 %-75 %), % належних	54,5 (35-93)	58 (36-117)	53 (38-93)	48 (24-61)	0,07

Примітка: <sup>a,b,c</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп.

У таблиці 4.2.2 представлені постбронходилатційні показники ВФЛ (визначалися у пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом) залежно від нозології. Серед хворих на ММ знову спостерігалися найнижчі значення показників ВФЛ, однак, відмінності не були статистично значущі.

Таблиця 4.2.2

**Постбронходилатційні показники ВФЛ у пацієнтів з ХЛПЗ  
залежно від нозології (n= 48)**

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 48)	ХЛЛ (n = 25)	Лімфома (n = 9)	ММ (n = 14)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
ФЖЄЛпост Ме (25 %-75 %), % належних	99 (73-117)	100 (79-114)	105 (69-108)	93 (73-121)	0,7
ОФВ <sub>1</sub> пост Ме (25 %-75 %), % належних	78 (65-91)	79 (65-90)	82 (74-96)	74,5 (62-90)	0,5
ОФВ <sub>1</sub> /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



## Продовження табл. 4.2.2

1	2	3	4	5	6
ПШВпост Ме (25 %- 75 %), % належних	71,5 (54- 81,5)	68 (43- 80)	72 (69- 79)	71 (57- 88)	0,67
МОШ25пост Ме (25 %- 75 %), % належних	57,5 (46,5- 80)	54 (48- 78)	74 (49- 85)	56,5 (44- 73)	0,64
МОШ50пост Ме (25 %- 75 %), % належних	43 (32,5- 60,5)	43 (32- 62)	47 (43- 71)	38,5 (26- 51)	0,19
МОШ75пост Ме (25 %- 75 %), % належних	41,5 (29- 62,5)	50 (32- 86)	41 (31- 50)	36 (21- 55)	0,27

При порівнянні показника  $ОФВ_1$  між зв'язаними вибірками було виявлено, що після проведення проби з бронхолітиком спостерігався статистично значущий приріст (з 76,3 % до 78 %,  $p=0,02$ ), хоча згідно сучасним критеріям, така обструкція й не вважається зворотною. Показник МОШ25 також статистично значущо збільшився (з 54 % до 57,5%,  $p=0,02$ ). У свою чергу, такі показники, як співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , ПШВ, МОШ50 та МОШ75 достовірно не змінювалися ( $p=0,63$ ,  $p=0,09$ ,  $p=0,07$  та  $p=0,17$  відповідно), однак, все ж відзначалася тенденція до зростання ПШВ і МОШ75 після проби.

Дані, представлені у таблицях 4.2.3 та 4.2.4, вказують на те, що більше половини обстежених пацієнтів із ХЛПЗ мали порушення ВФЛ від легкого до важкого ступеню (52,5 % з них мали обструкцію легкого ступеня, 37,5 % - середньотяжкого та 10 % - важкого) 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 вагомих відмінностей між показниками за різними нозологіями не виявлено.

Таблиця 4.2.3

**Структура порушень ВФЛ 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)	<i>p</i>
Кількість пацієнтів без порушень ВФЛ, n (%)	41 (45,6)	21 (45,7)	13 (56,5)	7 (33,3)	0,37
Кількість пацієнтів з порушенням ВФЛ за рестриктивним типом, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (4,35)	0 (0)	0,25
Кількість пацієнтів з порушенням ВФЛ за обструктивним типом, n (%)	32 (35,6)	18 (39,1)	6 (26,1)	8 (38,1)	0,75
Кількість пацієнтів з порушенням ВФЛ 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 ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції, n (%)	8 (8,9)	2 (4,3)	2 (8,7)	4 (19)	0,15

Таблиця 4.2.4

**Розподіл пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від нозології за ступенем  
обструкції за показником ОФВ<sub>1</sub> серед осіб, що мають ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ  
< 70% (n = 40)**

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

У таблиці 4.2.5 представлені показники виразності респіраторних скарг і їх порівняння у пацієнтів із ММ, ХЛЛ та лімфомами.

Таблиця 4.2.5

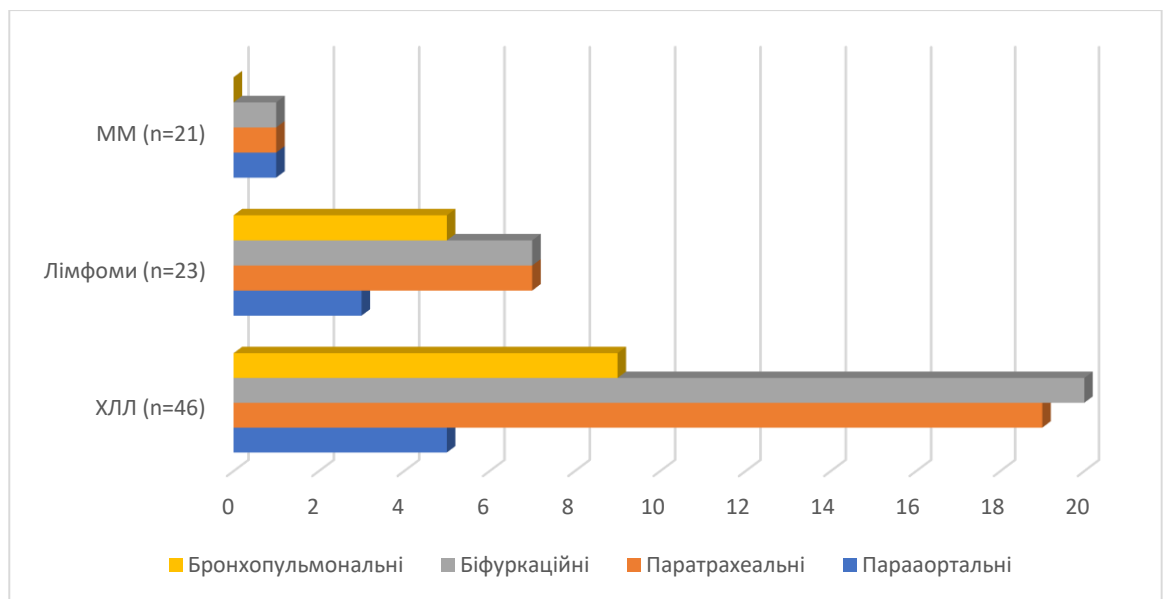
**Виразність респіраторної симптоматики у пацієнтів із ХЛПЗу  
залежності від нозології (n = 90)**

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n = 90)	ХЛЛ (n = 46)	Лімфома (n = 23)	ММ (n = 21)	<i>p</i>
mMRC Me (25 %-75 %), бали	0 (0-1)	0 (0-1) <sup>b</sup>	0 (0-0) <sup>c</sup>	1 (0-1) <sup>b,c</sup>	<b>0,03</b>
CAT Me (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

<sup>a,b,c</sup> *p* < 0,05 при попарному порівнянні груп.

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 із кістково-деструктивними змінами. У той же час, виявлено, що показники респіраторних 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. 4.2.1.



П р и м і т к а: ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз, ММ – множинна мієлома

Рис. 4.2.1 Частота зустрічальності ВГЛАП у пацієнтів з ХЛПЗ у залежності від нозології

Пацієнти з ХЛПЗ, які мали будь-яке з порушень ВФЛ, були більш старшого віку ( $p < 0,001$ ) 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 ВФЛ. У той же час, у пацієнтів з лімфомами, які мали порушення ВФЛ, було встановлено статистично вищий показник ІМТ ( $p=0,02$ ).

Наявність порушень ВФЛ за обструктивним та за змішаним типами з переважанням обструкції ( $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} \leq 0,7$ ), 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  $\text{ОФВ}_1$  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 ВФЛ 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 ( $p=0,58$ ).

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  $\text{ОФВ}_1$  ( $p=0,83$  та  $p=0,24$  відповідно). У той же час, серед пацієнтів з лімфомами наявність ВГЛАП була достовірно асоційована з нижчим показником  $\text{ОФВ}_1$  ( $p=0,02$ ) (рис. 4.2.2); а у пацієнтів з ХЛЛ не була асоційована з нижчим показником  $\text{ОФВ}_1$  ( $p=0,3$ ).

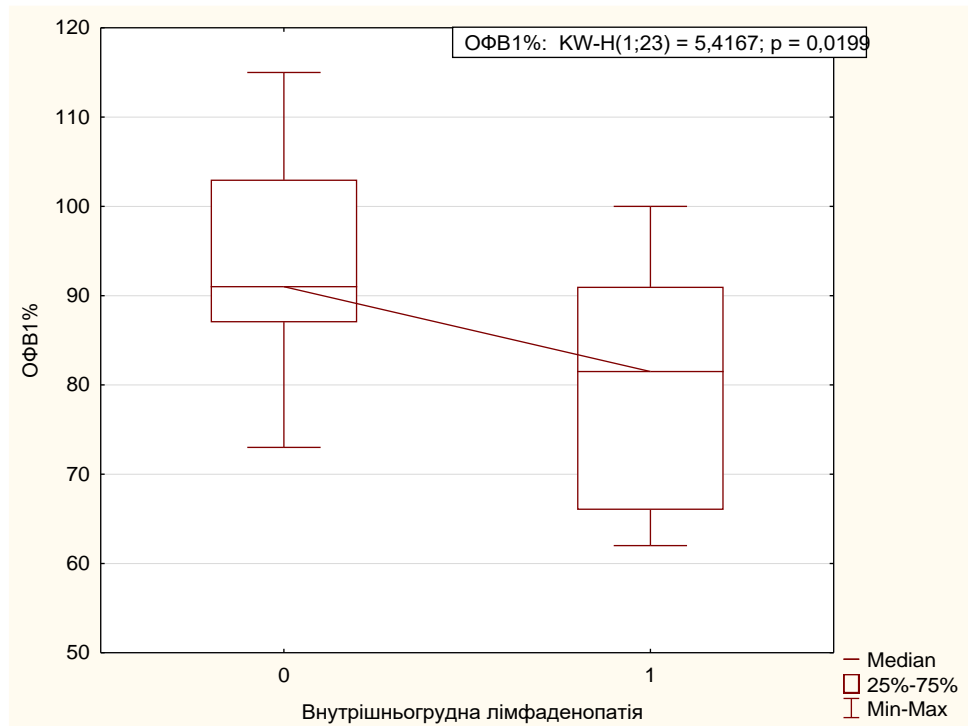


Рис. 4.2.2 Рівень ОФВ<sub>1</sub> у хворих на лімфоми залежно від наявності ВГЛАП

### 4.3 Якість життя та вплив вентиляційної функції легень на її показники у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями

Задачею даного етапу роботи було визначити показники якості життя у хворих на ХЛПЗ у залежності від наявної респіраторної коморбідності, респіраторних симптомів і стану ВФЛ.

У табл. 4.3.1 представлені показники якості життя, обчислені за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36 і їх порівняння у пацієнтів із ММ, ХЛЛ та лімфомами.

Таблиця 4.3.1

## Показники якості життя у пацієнтів із ММ, ХЛЛ та лімфомами (n=90)

Показник, одиниця вимірювання	Разом (n=90)	ХЛЛ (n=46)	Лімфома (n=23)	ММ (n=21)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
SF-36 «ФФ», бали, Ме (25%-75%)	60 (40-75)	67,5 (45-85)	55 (40-70)	50 (15-75)	0,18
SF-36 «РФФ», бали, Ме (25%-75%)	25 (0-100)	50 (0-100) <sup>b</sup>	25 (0-75) <sup>c</sup>	0 (0-0) <sup>b,c</sup>	<b>0,006</b>
SF-36 «Б», бали, Ме (25%-75%)	67,5 (45-90)	82,5 (57,5-100) <sup>b</sup>	67,5 (55-77,5) <sup>c</sup>	45 (22,5-67,5) <sup>b,c</sup>	<0,001
SF-36 «ЗСЗ», бали, Ме (25%-75%)	50 (40-65)	50 (45-65)	50 (40-55)	45 (35-60)	0,15
SF-36 «ФКЗ», бали, Ме (25%-75%)	50,3 (40-73,8)	57,5 (46,3-78,1) <sup>b</sup>	47,5 (43,1-63,8) <sup>c</sup>	42,5 (21,9-43,8) <sup>b,c</sup>	<0,001
SF-36 «ЕВ», бали, Ме (25%-75%)	55 (45-75)	62,5 (50-75) <sup>b</sup>	45 (35-75)	45 (30-55) <sup>b</sup>	<b>0,02</b>
SF-36 «ЕБ», бали, Ме (25%-75%)	60 (48-84)	68 (60-88) <sup>b</sup>	60 (44-76)	48 (40-72) <sup>b</sup>	<b>0,01</b>
SF-36 «СФ», бали, Ме (25%-75%)	62,5 (50-87,5)	87,5 (62,5-100) <sup>a,b</sup>	62,5 (50-87,5) <sup>a</sup>	62,5 (37,5-75) <sup>b</sup>	<b>0,01</b>
SF-36 «РЕФ», бали, Ме (25%-75%)	0 (0-100)	33,3 (0-100)	33,3 (0-100)	0 (0-33,3)	<b>0,05</b>

Примітка: <sup>a,b,c</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп

Продовження табл. 4.3.1

1	2	3	4	5	6
SF-36 «ПКЗ», бали, Ме (25%-75%)	54,6 (39,1- 73,5)	60,9 (47,4- 83,7) <sup>b</sup>	51,4 (38,4- 71,5)	43,4 (32,6- 58,9) <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
SF-36 «ЗЗ», бали, Ме (25%-75%)	50 (25- 75)	50 (25- 75)	50 (25- 75)	25 (0- 75)	0,14
EQ-5D-5L «Р», бали, Ме (25%-75%)	2 (1-3)	1,5 (1- 2) <sup>b</sup>	1 (1-3) <sup>c</sup>	3 (2-3) <sup>b,c</sup>	<b>0,005</b>
EQ-5D-5L «ДС», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-2)	1 (1-1) <sup>b</sup>	1 (1-1) <sup>c</sup>	2 (1-3) <sup>b,c</sup>	<0,001
EQ-5D-5L «ЗПД» », бали, Ме (25%-75%)	2 (1-2)	1 (1-2) <sup>b</sup>	1 (1-2) <sup>c</sup>	3 (2-4) <sup>b,c</sup>	<b>0,001</b>
EQ-5D-5L «БД», бали, Ме (25%-75%)	2 (1-3)	1 (1-2) <sup>b</sup>	1 (1-2) <sup>c</sup>	3 (2-4) <sup>b,c</sup>	<b>0,004</b>
EQ-5D-5L «ГД», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-2)	1 (1-1) <sup>b</sup>	1 (1-2) <sup>c</sup>	2 (1-3) <sup>b,c</sup>	<b>0,008</b>
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали, Ме (25%-75%)	60 (50- 75)	60 (50- 80)	60 (45- 75)	60 (45- 70)	0,4

<sup>a,b,c</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп

При аналізі показників якості життя встановлено, що хворі на ХЛЛ та лімфоми статистично значущо відрізнялися один від одного тільки за доменом «СФ»: хворі на ХЛЛ відзначили найвищий рівень соціального функціонування серед усіх опитаних. Однак, виявлено, що пацієнти із ММ мали статистично достовірно нижчу якість життя у порівнянні з хворими на ХЛЛ та лімфоми за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний (рис.4.3.1а, 4.3.1б, 4.3.1в).



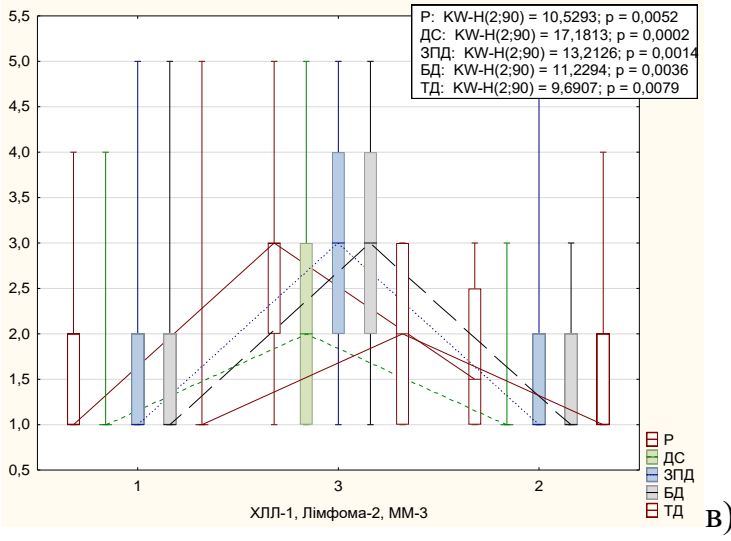
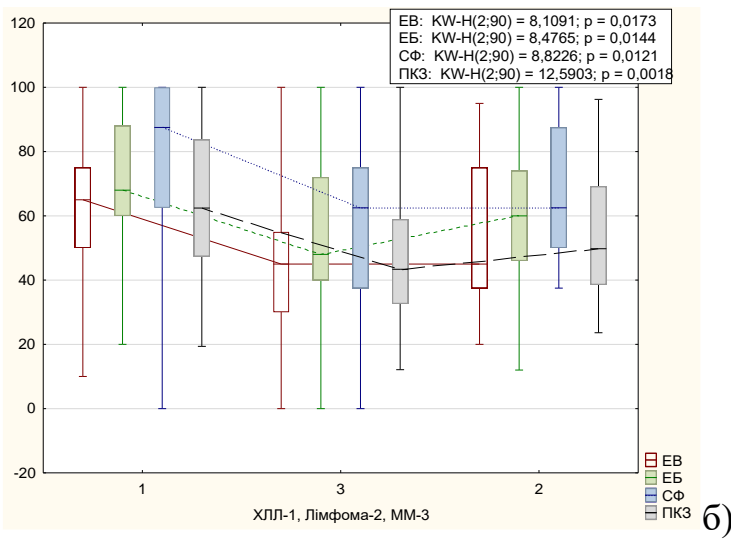
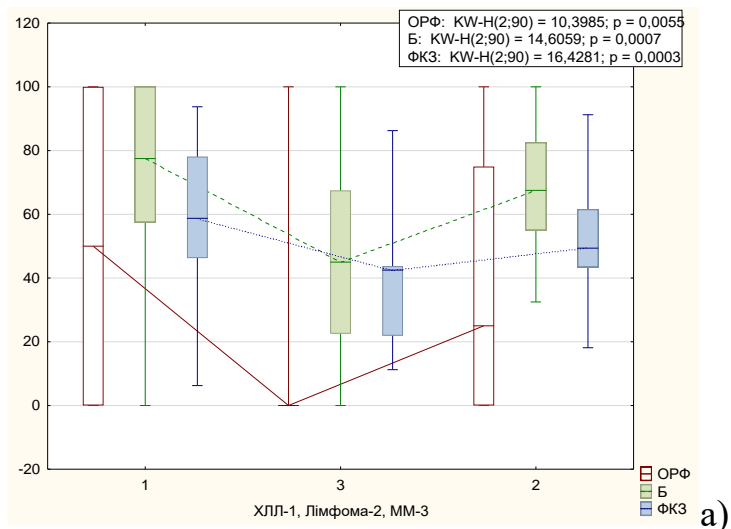


Рис. 4.3.1 а) Фізичний компонент здоров'я (SF-36) пацієнтів із ХЛПЗ; б) Психологічний компонент здоров'я (SF-36) пацієнтів із ХЛПЗ; в) Показники якості життя (EQ-5D-5L) пацієнтів із ХЛПЗ у залежності від нозології

У табл. 4.3.2 представлені показники якості життя, обчислені за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36 і їх порівняння у пацієнтів залежно від наявності респіраторних симптомів та стану ВФЛ.

У пацієнтів, які мали респіраторну симптоматику (кашель, та/або задишка, та/або виділення мокротиння), були гірші показники якості життя за доменами, які відображають стан фізичного здоров'я, а саме «Р», «ДС», «ЗПД», «БД».

Пацієнти із ХЛПЗ, які мали будь-яке з порушень ВФЛ, мали нижчі показники «РФФ» та «ФКЗ» ( $p=0,04$  в обох випадках), нижчий рівень за доменом «ЗЗ» та мали тенденцію до більш низького показника «ЗСЗ» ( $p=0,08$ ). Крім того, у пацієнтів із лімфомами, які мали порушення ВФЛ, було встановлено тенденцію до гіршого показника «ЕВ» ( $p=0,07$ ).

У табл. 4.3.3 представлені показники якості життя, обчислені за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36 і їх порівняння у пацієнтів залежно від типу порушення ВФЛ.

У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції, були найнижчі показники якості життя за доменами «ЗСЗ», «ФКЗ», «ЕВ», «ДС» та «БД». У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням рестрикції, були найнижчі показники якості життя за доменами «ЕБ», «СФ», «ЗЗ», «Р» та «ЗПД». Хворі, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції та з переважанням рестрикції, мали статистично еквівалентну якість життя за обома опитувальниками.

Таблиця 4.3.2

## Показники якості життя у пацієнтів із ХЛПЗ залежно від наявності респіраторних симптомів та стану ВФЛ (n=90)

Показник, одиниці вимірювання	Респіраторні симптоми відсутні (n=56)	Респіраторні симптоми наявні (n=34)	<i>p</i>	Нормальна ВФЛ (n=41)	Наявні порушення ВФЛ (n=49)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6	7
SF-36 «ФФ», бали, Ме (25%-75%)	55 (40-75)	67,5 (35-75)	0,6	65 (45-80)	55 (35-70)	0,2
SF-36 «РФФ», бали, Ме (25%-75%)	25 (0-75)	0 (0-100)	0,5	25 (0-100)	0 (0-50)	<b>0,04</b>
SF-36 «Б», бали, Ме (25%-75%)	16,7 (0-100)	71,3 (45-100)	0,9	67,5 (55-90)	67,5 (45-100)	0,7
SF-36 «ЗСЗ», бали, Ме (25%-75%)	50 (40-65)	50 (45-65)	0,7	55 (45-70)	45 (40-60)	0,08
SF-36 «ФКЗ», бали, Ме (25%-75%)	49 (42,5-64)	52,5 (35-75,6)	0,8	52,5 (43,8-75,6)	45,6 (35-58,8)	<b>0,04</b>
SF-36 «ЕВ», бали, Ме (25%-75%)	55 (40-70)	57,5 (45-85)	0,3	60 (45-75)	50 (35-75)	0,5
SF-36 «ЕБ», бали, Ме (25%-75%)	60 (48-76)	62 (56-88)	0,5	60 (48-72)	64 (48-88)	0,3

## Продовження таблиці 4.3.2

1	2	3	4	5	6	7
SF-36 «СФ», бали, Ме (25%-75%)	62,5 (50-87)	75 (62,5-100)	0,1	75 (50-87,5)	62,5 (50-100)	0,6
SF-36 «РЕФ», бали, Ме (25%-75%)	16,7 (0-100)	0 (0-100)	0,7	33,3 (0-100)	0 (0-100)	0,3
SF-36 «ПКЗ», бали, Ме (25%-75%)	51,2 (38,9-72,5)	56,7 (43,4-79,6)	0,5	54,9 (43,4-72,6)	52,7 (38,8-73,5)	0,7
SF-36 «ЗЗ», бали, Ме (25%-75%)	50 (25-75)	50 (25-75)	0,4	50 (25-75)	50 (25-50)	<b>0,03</b>
EQ-5D-5L «Р», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,09	2 (1-2)	2 (1-3)	0,1
EQ-5D-5L «ДС», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-1)	1,5 (1-2)	<b>0,008</b>	1 (1-2)	1 (1-2)	0,2
EQ-5D-5L «ЗПД», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,07	1 (1-2)	2 (1-3)	0,1
EQ-5D-5L «БД», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-2)	2 (1-3)	<b>0,04</b>	2 (1-2)	1 (1-3)	0,7
EQ-5D-5L «ТД», бали, Ме (25%-75%)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,25	1 (1-2)	1 (1-2)	0,6
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали, Ме (25%-75%)	62,5 (50-75)	60 (40-75)	0,39	60 (50-80)	60 (45-75)	0,2

Таблиця 4.3.3

## Показники якості життя у пацієнтів із ХЛПЗ залежно від типу порушення ВФЛ (n=49)

Показник, одиниця вимірювання	Порушення ВФЛ за обструктивним типом (n=32)	Порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції (n=8)	Порушення ВФЛ за рестриктивним типом та змішаним типом з переважанням рестрикції* (n=9)	Відсутні порушення ВФЛ (n=41)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
SF-36 «ФФ», бали, Ме (25%-75%)	62,5 (45-75)	42,5 (15-65)	50 (35-55)	65 (45-80)	0,2
SF-36 «РФФ», бали, Ме (25%-75%)	12,5 (0-100)	0 (0-0) <sup>b</sup>	0 (0-0) <sup>c</sup>	25 (0-100) <sup>b,c</sup>	<b>0,04</b>
SF-36 «Б», бали, Ме (25%-75%)	76,3 (45-100)	46,3 (27,5-77,5)	65 (45-67,5)	67,5 (55-90)	0,3
SF-36 «ЗСЗ», бали, Ме (25%-75%)	50 (42,5-65) <sup>d</sup>	35 (30-45) <sup>b,d</sup>	45 (40-50)	55 (45-70) <sup>b</sup>	<b>0,04</b>
SF-36 «ФКЗ», бали, Ме (25%-75%)	53,1 (38,4-74,4) <sup>d</sup>	35,9 (22,5-43,8) <sup>b,d</sup>	43,8 (35-46,3) <sup>c</sup>	52,5 (43,8-75,6) <sup>b,c</sup>	<b>0,01</b>
SF-36 «ЕВ», бали, Ме (25%-75%)	67,5 (42,5-85)	45 (30-50) <sup>b</sup>	45 (35-55)	60 (45-75) <sup>b</sup>	0,06

Продовження таблиці 4.3.3

1	2	3	4	5	6
SF-36 «ЕБ»	70 (60-94) <sup>a,e</sup>	52 (40-80)	48 (44-64) <sup>e</sup>	60 (48-72) <sup>a</sup>	<b>0,02</b>
SF-36 «СФ»	75 (50-100) <sup>e</sup>	50 (50-62,5)	50 (37,5-62,5) <sup>c,e</sup>	75 (50-87,5) <sup>c</sup>	<b>0,04</b>
SF-36 «РЕФ»	33,3 (0-100)	0 (0-50)	0 (0-33,3)	33,3 (0-100)	0,4
SF-36 «ПКЗ»	62,7 (41,9-81,8) <sup>e</sup>	41,4 (35,3-47,8)	44,8 (35-46,3) <sup>e</sup>	54,9 (43,4-72,6)	<b>0,04</b>
SF-36 «ЗЗ»	50 (25-62,5)	37,5 (12,5-62,5)	25 (0-25) <sup>c</sup>	50 (25-75) <sup>c</sup>	<b>0,04</b>
EQ-5D-5L «Р»	1 (1-3)	2,5 (2-3) <sup>b</sup>	3 (2-3) <sup>c</sup>	2 (1-2) <sup>b,c</sup>	0,07
EQ-5D-5L «ДС»	1 (1-1,5) <sup>d</sup>	2 (1,5-2,5) <sup>b,d</sup>	1 (1-2)	1 (1-2) <sup>b</sup>	0,05
EQ-5D-5L «ЗПД»	1 (1-3)	2 (2-3,5) <sup>b</sup>	2 (2-4) <sup>c</sup>	1 (1-2) <sup>b,c</sup>	<b>0,03</b>
EQ-5D-5L «БД»	1 (1-3) <sup>d</sup>	3 (2-3,5) <sup>b,d</sup>	2 (1-3)	2 (1-2) <sup>b</sup>	0,05
EQ-5D-5L «ТД»	1 (1-2)	1,5 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,4
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ	62,5 (47,5-80)	55 (35-60)	60 (50-65)	60 (50-80)	0,2

П р и м і т к и : <sup>a,b,c,d,e</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп

\*ізолюване порушення ВФЛ за рестриктивним типом мав тільки один пацієнт

Наявність порушень ВФЛ за обструктивним типом та за змішаним типом з переважанням обструкції ( $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} \leq 0,7$ ), була статистично значущо пов'язана із нижчим рівнем «ЕБ» ( $p=0,03$ ). Нижчий рівень показника  $\text{ОФВ}_1$  був статистично значущо асоційований із більш низькими показниками якості життя, такими як «ЗПД» ( $p=0,01$ ), «ФКЗ» ( $p=0,03$ ), «ЗЗ» ( $p=0,01$ ) та самооцінкою якості життя за ВАШ ( $p=0,01$ ). У той же час, серед пацієнтів з лімфомами наявність обструкції була пов'язана із гіршими показниками якості життя за доменами «БД» ( $p=0,03$ ), «ГД» ( $p=0,05$ ) та «ЕБ» ( $p=0,06$ ), а також, 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 ВФЛ за обструктивним типом була пов'язана із нижчим показником «СФ» ( $p=0,04$ ), та було виявлено тенденцію до більш низьких показників якості життя «ЕВ» ( $p=0,09$ ), «ЕБ» ( $p=0,07$ ), «ПКЗ» ( $p=0,09$ ); однак, не було виявлено зв'язку із наявністю анамнезу куріння ( $p=0,58$ ).

За допомогою регресійного аналізу виявлено, що нижчий показник  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$  є предиктором до нижчого рівня «ФКЗ» (рис. 4.3.2).

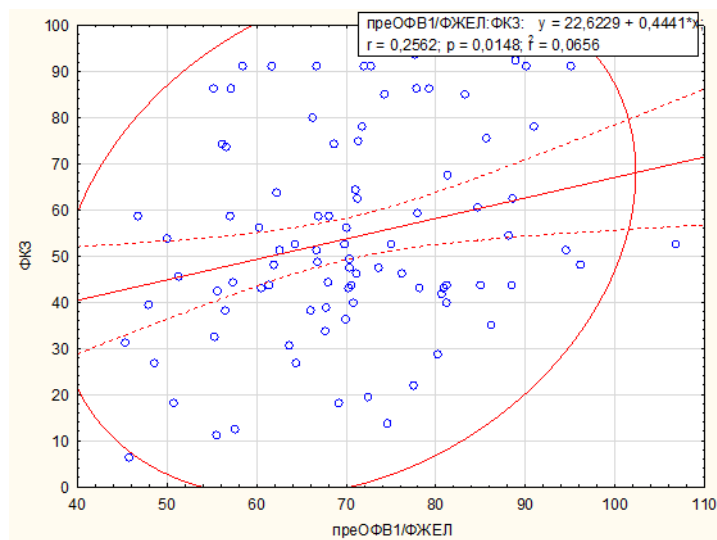
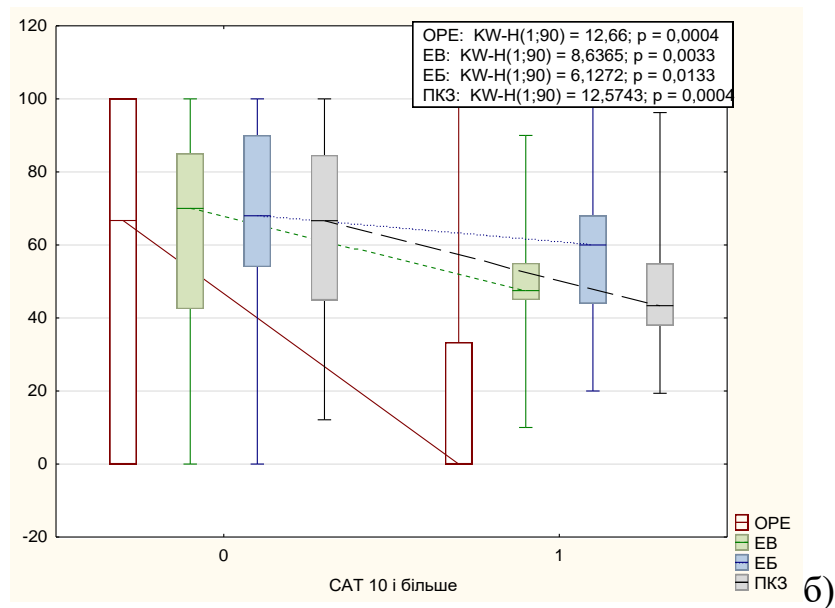
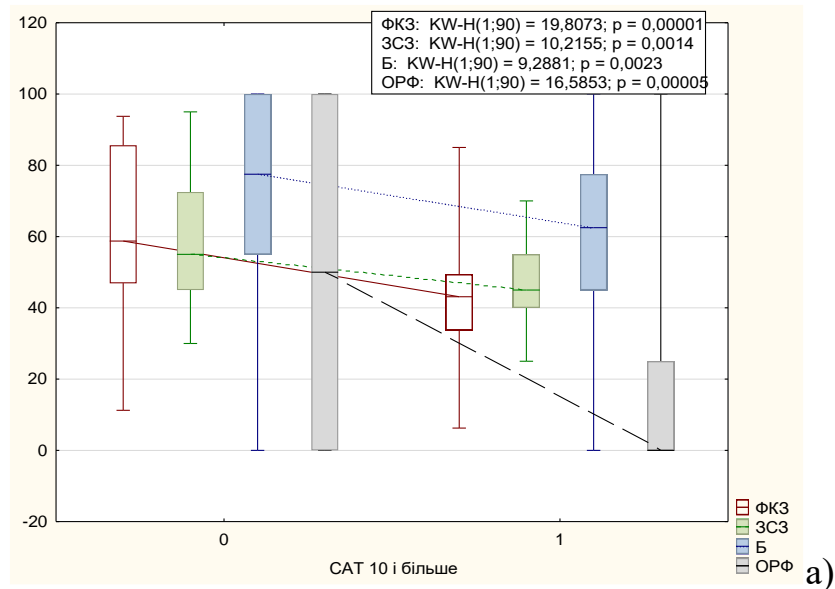


Рис. 4.3.2 Взаємозв'язок між  $\text{преОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$  та фізичним компонентом здоров'я (SF-36)

Було виявлено, що пацієнти, які мають виражені респіраторні симптоми (за опитувальником САТ 10 і більше балів), мають суттєво нижчі показники якості життя за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний (рис. 4.3.3а, 4.3.3б, 4.3.3в).





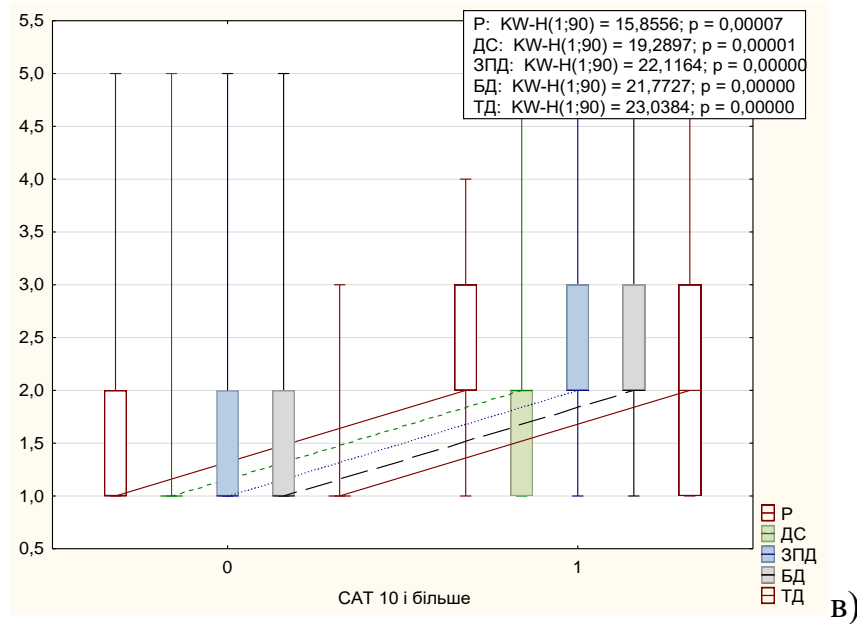


Рис.4.3.3 а) Фізичний компонент здоров'я (SF-36); б) Психологічний компонент здоров'я (SF-36); в) Показники якості життя (EQ-5D-5L) у залежності від балів за CAT

#### 4.4 Узагальнення результатів дослідження

У групі 90 первинних пацієнтів із ХЛПЗ віком від 35 до 80 років переважали особи похилого віку (Me 64 (56-70) роки), з яких 44,4 % – жінки. Більше половини (51,1 %) пацієнтів мали діагноз ХЛЛ (34,8 % хворих – просунуті стадії), 23,3 % пацієнтів – діагноз ММ (33,3 % - сприятливий; 19 % - проміжний; 38,1 % - несприятливий прогноз та у 9,5 % хворих встановити стадію не вдалося), а 25,6 % пацієнтів були хворі на різні патоморфологічні варіанти лімфом (82,6 % хворих мали просунуті стадії).

Хворі на різні види ХЛПЗ були статистично еквівалентні за віком, статтю, антропометричними показниками та анамнезом куріння. За даними анамнезу та медичної документації встановлений діагноз респіраторної патології мали тільки 4,4 % пацієнтів, з них 3/4 ХОЗЛ, 1/4 мала діагноз «хронічний бронхіт». При цьому, респіраторні симптоми були виявлені у 37,8 % пацієнтів: кашель – у 34,4 %, задишка – у 17,8 %, виділення мокротиння

– у 24,4 % пацієнтів. Майже половина (42 %) усіх хворих мали значну вираженість респіраторних симптомів за опитувальником САГ. Одночасно всі три респіраторні симптоми виявлені у 7,8 % пацієнтів. Поширеність встановленої респіраторної патології та респіраторних симптомів була статистично еквівалентної у хворих на різні ХЛПЗ. Хворі на ММ достовірно частіше мали супутні захворювання серцево-судинної та сечовивідної систем. Також, очікувано, серед хворих на ММ частіше зустрічалися кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки.

За даними КТ ВР ОГК при проспективному дослідженні хворих на ХЛПЗ встановлено, що 42 % досліджуваної когорти мали внутрішньогрудну, а 46 % - периферичну лімфаденопатію. Ці ознаки зустрічалися достовірно частіше у пацієнтів із ХЛЛ та лімфомою, однак, внутрішньогрудна лімфаденопатія була виявлена і у 9 % пацієнтів із ММ, що не є характерним для цього захворювання. У той же час, кістково-деструктивні зміни грудної клітки були виявлені тільки у хворих на ММ, що співпадає з класичним представленням хвороби. 62 % пацієнтів мали якнайменш один з видів уражень паренхіми легень, а серед пацієнтів із ММ вони зустрічалися, хоч і не статистично значущо, але частіше, ніж у осіб з ХЛЛ та лімфомами (71,4 % проти 58,7 % та 60,9 % відповідно). Плевральний випіт зустрічався найчастіше, однак, не статистично значущо, у хворих на лімфоми (13 % у порівнянні з 8,7 % при ХЛЛ та 4,8 % при ММ),.

Серед виявлених видів уражень паренхіми легень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих), до якого входили пневмофіброз (31,1 %), вузлики і кальцинати (23,3 % та 8,9 % відповідно), а також потовщення міжальвеолярних перегородок (12,2 %). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %).

Консолідаційний патерн знайдений у 7,8 % усіх пацієнтів. Хоча консолідація виявлялася вдвічі частіше у хворих на ХЛЛ (10,9 %), ніж у хворих на ММ (4,8 %) та лімфоми (4,3 %), ця різниця не була статистично

значущою. Бульозно-емфізематозний патерн було виявлено на КТ ОГК 11,1 % хворих на ХЛПЗ, зі статистично еквівалентними частками за нозологіями.

Серед обстежених пацієнтів із ХЛПЗ, 54,4 % мали порушення ВФЛ, причому, 81,6 % з них мали саме 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 бронходилятаційну пробу. Співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  виявилось достовірно нижчим у пацієнтів із ММ, ніж у пацієнтів з ХЛЛ та лімфомами, що гіпотетично може бути пов'язано із формуванням фіброзу бронхіальної стінки; однак, частки пацієнтів із обструктивними порушеннями ВФЛ були еквівалентні у групах. ВГЛАП була виявлена у 42,2 % пацієнтів. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами була достовірно асоційована із нижчим показником  $ОФВ_1$ , в той же час, у пацієнтів із ХЛЛ, 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  $ОФВ_1$ .

Усі первинні хворі на ХЛПЗ мали порушення якості життя за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний

Пацієнти із ММ мали достовірно нижчу якість життя у порівнянні з хворими на ХЛЛ та лімфоми за доменами, які відображають як стан фізичного здоров'я («РФФ» ( $p=0,006$ ), «Б» ( $p<0,001$ ), «ФКЗ» ( $p<0,001$ ), «Р» ( $p=0,005$ ), «ДС» ( $p<0,001$ ), «ЗПД» ( $p=0,001$ ), «БД» ( $p=0,004$ )), так і психологічного («ЕВ» ( $p=0,02$ ), «ЕБ» ( $p=0,01$ ), «СФ» ( $p=0,01$ ), «ТД» ( $p=0,008$ ), «ПКЗ» ( $p=0,002$ )).

Пацієнти, які мали респіраторну симптоматику, мали гірші показники якості життя за доменами, які відображають стан фізичного здоров'я, а саме, «ДС» ( $p=0,008$ ) та «БД» ( $p=0,04$ ). А пацієнти, які мали виражені респіраторні симптоми (за опитувальником САТ 10 і більше балів), мали достовірно нижчу якість життя за показниками «ФКЗ» ( $p<0,001$ ), «ЗСЗ» ( $p=0,001$ ), «Б» ( $p=0,002$ ), «РФФ» ( $p<0,001$ ), «Р» ( $p<0,001$ ), «ДС» ( $p<0,001$ ), «ЗПД» ( $p<0,001$ ), «БД»

( $p < 0,001$ ), «ПКЗ» ( $p < 0,001$ ), «ЕВ» ( $p = 0,003$ ), «ЕБ» ( $p = 0,01$ ), «РЕФ» ( $p < 0,001$ ), «ТД» ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції, були найнижчі показники якості життя за доменами «ЗСЗ», «ФКЗ», «ЕВ», «ДС» та «БД». У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням рестрикції, були найнижчі показники якості життя за доменами «ЕБ», «СФ», «ЗЗ», «Р» та «ЗПД». Пацієнти із ХЛПЗ, які мали будь-яке з порушень ВФЛ, мали нижчі показники фізичного здоров'я: «РФФ» та «ФКЗ» ( $p = 0,04$  в обох випадках). За допомогою регресійного аналізу виявлено, що зниження співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  є предиктором до нижчого рівня показника «ФКЗ». У той самий час, серед пацієнтів з лімфомами наявність обструкції була пов'язана із гіршими показниками якості життя за доменом «БД» ( $p = 0,03$ ). Серед пацієнтів із ХЛЛ наявність порушень ВФЛ за обструктивним типом була пов'язана із нижчим показником «СФ» ( $p = 0,04$ ).

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових вітчизняних та іноземних виданнях:

1. Гашинова К. Ю., Усенко Г. В. Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Астма та алергія. 2023; 1: 28–35. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-28-35.

2. Гашинова К. Ю., Усенко Г. В. Якість життя пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями залежно від наявності респіраторних симптомів, супутніх захворювань органів дихання та показників функції зовнішнього дихання. Український пульмонологічний журнал. 2023;3:9-15. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-9-15.

## РОЗДІЛ 5

### РОЗРОБКА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ

#### 5.1 Розробка підходу до ведення пацієнтів із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями та бронхообструктивним синдромом

При обстеженні первинних пацієнтів із ХЛПЗ на другому (проспективному) етапі дослідження після вивчення скарг та анамнезу захворювання і життя, аналізу результатів КТ ВР ОГК, загальноклінічного обстеження, заповнювання опитувальників mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L, всім хворим на візиті 1 (день 0) проводили комп'ютерну спірометрію. На другий візит (день 1) запрошували пацієнтів, у яких при проведенні комп'ютерної спірометрії були виявлені порушення ВФЛ за обструктивним типом або за змішаним типом з переважанням обструкції. Цим пацієнтам призначалася бронхолітична терапія у вигляді препарату тіотропію броміду у дозі 5 мкг (2 інгаляції по 2,5 мкг один раз на день за допомогою доставкового пристрою Респімат®). Ця група включала 40 осіб віком від 39 до 80 років, медіана віку 68 (59-72) років, 19 з яких жінки (47,5 %). Серед них хворіли на ХЛЛ 20 (50 %) пацієнтів, на ММ - 12 (30 %) пацієнтів, а на лімфому - 8 (20 %) осіб. Контроль ефективності призначеного лікування проводили на третьому візиті через 6 місяців: пацієнти заповнювали опитувальники mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L для встановлення змін показників якості життя та виразності респіраторних симптомів. Комплаєнтні пацієнти (n = 29) склали підгрупу 1.

На жаль, 11 пацієнтів (27,5 %) не були комплаєнтні та або не починали лікуватися бронхолітиком, або самостійно завершували лікування раніше зазначеного терміну. Тож, ці пацієнти були віднесені до окремої підгрупи 2. Визначення показників якості життя за опитувальниками SF-36, EQ-5D-5L і виразності респіраторних симптомів за опитувальниками mMRC та CAT проводили через 6 місяців також і пацієнтам, які не мали порушень ВФЛ та, відповідно, не отримували бронхолітики (підгрупа 3, n = 50).

Пацієнти усіх виділених підгруп отримували лікування хіміотерапевтичними препаратами відповідно до діагностованої гематологічної патології.

Порівняння основних клініко-анамнестичних характеристик підгруп представлено у табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

**Основні клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів у підгрупах порівняння**

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 (n=29)	Підгрупа 2 (n=11)	Підгрупа 3 (n=50)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Вік, Ме (25 %-75 %), роки	69 (56-72) <sup>a</sup>	65 (61-72)	62 (56-68) <sup>a</sup>	<b>0,04</b>
Жінки, n (%)	14 (48,3)	5 (45,5)	21 (42)	0,9
Кількість осіб з ХЛЛ, n (%)	16 (55,2)	4 (36,4)	26 (52)	0,6
Кількість осіб з лімфомами, n (%)	7 (24,1)	1 (9,1)	15 (30)	0,4

П р и м і т к и: <sup>a,b</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп; ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

## Продовження табл. 5.1.1

1	2	3	4	5
Кількість осіб з ММ, n (%)	6 (20,7) <sup>a</sup>	6 (54,5) <sup>a,b</sup>	9 (18) <sup>b</sup>	<b>0,03</b>
Відношення до куріння: курить або курив у минулому, n (%)	6 (20,7)	0 (0)	11 (22)	0,2

П р и м і т к и: <sup>a,b</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп; ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

Пацієнти, які входили до складу трьох підгруп, були статистично рівні за статтю, часткою хворих на лімфоми та ХЛЛ та анамнезом куріння. Пацієнти підгрупи 1 були старші за віком за пацієнтів підгрупи 3, а серед осіб підгрупи 2 була найбільша частка хворих на ММ.

Порівняння показників якості життя за опитувальниками SF-36 та EQ-5D-5L до початку лікування представлено у табл. 5.1.2. Як видно з даних, наведених у таблиці, пацієнти вищезазначених підгруп були статистично еквівалентні за усіма доменами якості життя за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36.

У табл. 5.1.3 представлено порівняння виразності симптомів, яке оцінювалося за опитувальниками CAT та mMRC, у пацієнтів виділених підгруп на першому візиті та після 6 місяців лікування бронхолітиками (для підгрупи 1) або спостереження (для підгруп 2 та 3).

Таблиця 5.1.2

**Показники якості життя хворих на ХЛПЗ у підгрупах порівняння  
на візиті 1**

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 (n=29)	Підгрупа 2 (n=11)	Підгрупа 3 (n=50)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
SF-36 «ФФ», Ме (25 %-75 %)	60 (35-75)	50 (20-70)	62,5 (45-75)	0,4
SF-36 «РФФ», бали Ме (25 %-75 %)	25 (0-100)	0 (0-0) <sup>a</sup>	25 (0-100) <sup>a</sup>	0,08
SF-36 «Б», бали Ме (25 %-75 %)	70 (45-90)	57,5 (32,5- 100)	67,5 (55-90)	0,9
SF-36 «ЗСЗ», бали Ме (25 %-75 %)	50 (40-60)	45 (35-65)	50 (45-65)	0,5
SF-36 «ФКЗ», бали Ме (25 %-75 %)	51,25 (38,13- 74,38)	44,4 (26,9- 58,8)	50,3 (43,1-75)	0,3
SF-36 «ЕВ», бали Ме (25 %-75 %)	60 (40-75)	45 (30-85)	55 (45-70)	0,9
SF-36 «ЕБ», бали Ме (25 %-75 %)	68 (60-88)	72 (48-96)	60 (48-72)	0,1
SF-36 «СФ», бали Ме (25 %-75 %)	75 (50-100)	62,5 (50-100)	62,5 (50-87,5)	0,6
SF-36 «РЕФ», бали Ме (25 %-75 %)	33,3 (0-100)	0 (0-66,7)	0 (0-100)	0,8
SF-36 «ПКЗ», бали Ме (25 %-75 %)	58 (39,13- 80,13)	63,1 (39,5- 70,3)	50,4 (38,8- 71,5)	0,7

Примітки: <sup>a,b</sup>  $p < 0,05$  при попарному порівнянні груп



## Продовження табл. 5.1.2

1	2	3	4	5
SF-36 «33», бали Ме (25 %-75 %)	50 (25-75)	50 (25-50)	50 (25-75)	0,5
EQ-5D-5L «Р», бали Ме (25 %-75 %)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,7
EQ-5D-5L «ДС», бали Ме (25 %- 75 %)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,3
EQ-5D-5L «ЗПД», бали Ме (25 %- 75 %)	1 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,6
EQ-5D-5L «БД», бали Ме (25 %- 75 %)	1 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-2)	0,2
EQ-5D-5L «ТД», бали Ме (25 %- 75 %)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,9
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали Ме (25 %-75 %)	60 (45-75)	60 (40-80)	60 (50-75)	0,7

Таблиця 5.1.3

**Виразність симптомів за шкалами САТ та mMRC пацієнтів у підгрупах порівняння на візиті 1 та через 6 місяців спостереження**

Показники, одиниці вимірювання	Візит 1	Візит 3	<i>p</i>
<b>Підгрупа 1</b>			
Кількість балів за САТ Ме (25 %-75 %)	9 (3-18)	5 (2-8)	<b>0,0004</b>
Кількість балів за mMRC Ме (25 %-75 %)	0 (0-1)	0 (0-0)	<b>0,04</b>
<b>Підгрупа 2</b>			
Кількість балів за САТ Ме (25 %-75 %)	0 (0-17)	2 (0-15)	0,13
Кількість балів за mMRC Ме (25 %-75 %)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,42
<b>Підгрупа 3</b>			
Кількість балів за САТ Ме (25 %-75 %)	6,5 (3-14)	6 (3-16)	0,2
Кількість балів за mMRC Ме (25 %-75 %)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,5

Виявлено, що у пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували терапію тіотропію бромідом (підгрупа 1), кількість балів за опитувальниками САТ та mMRC через 6 місяців знизилася статистично значущо (з 9 (3-18) до 5 (2-8) балів за САТ ( $p=0,0004$ ) та з 0 (0-1) до 0 (0-0) балів за mMRC ( $p=0,04$ )). У той же час, медіана балів за опитувальником САТ серед пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, хоча і не статистично значущо, але зросла (з 0 (0-17) до 2 (0-15) балів ( $p=0,13$ )). У пацієнтів, які не мали порушень ВФЛ,

кількість балів за опитувальниками CAT та mMRC через 6 місяців спостереження не змінилася.

У табл. 5.1.4 представлено порівняння стану якості життя у пацієнтів підгрупи 1 до початку лікування та через 6 місяців лікування.

Таблиця 5.1.4

**Показники якості життя хворих підгрупи 1 до лікування та через 6 місяців після початку лікування**

Показники, одиниці вимірювання	Візит 1	Візит 3	<i>p</i>
1	2	3	4
SF-36 «ФФ», бали, Ме (25 %-75 %)	60 (35-75)	72,5 (45-90)	<b>0,01</b>
SF-36 «РФФ», бали, Ме (25 %-75 %)	25 (0-100)	37,5 (0-100)	0,35
SF-36 «Б», бали, Ме (25 %-75 %)	70 (45-90)	82,5 (65-100)	<b>0,02</b>
SF-36 «ЗСЗ», бали, Ме (25 %-75 %)	50 (40-60)	55 (45-70)	<b>0,007</b>
SF-36 «ФКЗ», бали, Ме (25 %-75 %)	51,25 (38,13-74,38)	57,8 (41,9-86,3)	<b>0,003</b>
SF-36 «ЕВ», Ме (25 %-75 %), Ме (25 %-75 %)	60 (40-75)	65 (45-85)	0,6
SF-36 «ЕБ», Ме (25 %-75 %)	68 (60-88)	68 (60-92)	0,7
SF-36 «СФ», бали, Ме (25 %-75 %)	75 (50-100)	81,3 (50-100)	1

Продовження табл. 5.1.4

1	2	3	4
SF-36 «PEФ», бали, Me (25 %-75 %)	33,3 (0-100)	41,6 (0-100)	0,6
SF-36 «ПКЗ», бали, Me (25 %-75 %)	58 (39,13-80,13)	57,9 (40,9-93,3)	0,3
SF-36 «33», Me (25 %-75 %)	50 (25-75)	50 (25-75)	0,4
EQ-5D-5L «P», бали , Me (25 %-75 %)	2 (1-3)	1 (1-2)	<b>0,02</b>
EQ-5D-5L «ДС», бали , Me (25 %- 75 %)	1 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,01</b>
EQ-5D-5L «ЗПД», бали, Me (25 %- 75 %)	1 (1-3)	1 (1-2)	<b>0,04</b>
EQ-5D-5L «БД», бали, Me (25 %- 75 %)	1 (1-3)	1 (1-2)	<b>0,01</b>
EQ-5D-5L «ТД», бали, Me (25 %- 75 %)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,6
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали, Me (25 %-75 %)	60 (45-75)	65 (58-80)	<b>0,008</b>

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «ФФ» - з 60 до 72,5 балів,  $p=0,01$ ;

SF-36 «Б» - з 70 до 82,5 балів,  $p=0,02$ ; SF-36 «ЗСЗ» - з 50 до 55 балів,  $p=0,007$ ; SF-36 «ФКЗ» - з 51,25 до 57,8 балів,  $p=0,003$ ; EQ-5D-5L «Р» - з 2 до 1 бала,  $p=0,02$ ; EQ-5D-5L «ДС» - з 1 (1-2) до 1 (0-2) бала,  $p=0,01$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» - з 1 (1-3) до 1 (1-2) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» - з 1 (1-3) до 1 (1-2),  $p=0,01$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 65 балів,  $p=0,008$ .

Порівняння стану якості життя у пацієнтів підгрупи 2 на першому візиті та через 6 місяців спостереження представлено у табл. 5.1.5.

Таблиця 5.1.5

**Показники якості життя хворих підгрупи 2 на першому візиті та через 6 місяців спостереження**

Показники, одиниці вимірювання	На першому візиті	Через 6 місяців	$p$
1	2	3	4
SF-36 «ФФ» бали, Ме (25 %-75 %)	50 (20-70)	60 (50-80)	<b>0,08</b>
SF-36 «РФФ» бали, Ме (25 %-75 %)	0 (0-0)	25 (0-25)	0,35
SF-36 «Б» бали, Ме (25 %-75 %)	57,5 (32,5-100)	100 (77,5-100)	0,1
SF-36 «ЗСЗ» бали, Ме (25 %-75 %)	45 (35-65)	65 (45-65)	0,6
SF-36 «ФКЗ» бали, Ме (25 %-75 %)	44,4 (26,9-58,8)	56,3 (50,6-63,8)	<b>0,09</b>
SF-36 «ЕВ» бали, Ме (25 %-75 %)	45 (30-85)	50 (40-85)	0,7
SF-36 «ЕБ» бали, Ме (25 %-75 %)	72 (48-96)	76 (60-92)	0,8

## Продовження табл. 5.1.5

1	2	3	4
SF-36 «СФ» бали, Me (25 %-75 %)	62,5 (50-100)	87,5 (62,5-100)	0,6
SF-36 «РЕФ» бали, Me (25 %-75 %)	0 (0-66,7)	25 (0-33,3)	0,9
SF-36 «ПКЗ» бали, Me (25 %-75 %)	63,1 (39,5-70,3)	52,1 (43,1-76,5)	0,9
SF-36 «ЗЗ» бали, Me (25 %-75 %)	50 (25-50)	25 (25-50)	0,7
EQ-5D-5L «Р» бали, Me (25 %-75 %)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,22
EQ-5D-5L «ДС», бали, Me (25 %- 75 %)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,68
EQ-5D-5L «ЗПД», бали, Me (25 %- 75 %)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,1
EQ-5D-5L «БД», бали, Me (25 %- 75 %)	3 (1-3)	1 (1-1)	<b>0,03</b>
EQ-5D-5L «ТД», бали, Me (25 %- 75 %)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,6
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали, Me (25 %-75 %)	60 (40-80)	65 (50-80)	0,5

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, мало місце лише статистично значуще покращення якості життя за показником EQ-5D-5L «БД» - з 3 до 1 бала,  $p = 0,03$ , а також простежувалася тенденція до покращення якості життя за показниками SF-36 «ФФ» - з 50 до 60 балів,  $p=0,08$  та SF-36 «ФКЗ» - з 44,4 до 56,3 балів,  $p=0,09$ . За іншими доменами якість життя осіб цієї підгрупи суттєво не змінилася.

У табл. 5.1.6 представлено порівняння стану якості життя у пацієнтів підгрупи 3 на першому візиті та через 6 місяців спостереження.

Таблиця 5.1.6

**Показники якості життя хворих підгрупи 3 на візиті 1 та через 6 місяців спостереження**

Параметр	На візиті 1	На візиті 3	$p$
Me (25 %-75 %)			
1	2	3	4
SF-36 «ФФ», бали, Me (25 %-75 %)	62,5 (45-75)	65 (50-80)	0,4
SF-36 «РФФ», бали, Me (25 %-75 %)	25 (0-100)	45 (25-100)	0,1
SF-36 «Б», бали, Me (25 %-75 %)	67,5 (55-90)	77,5 (67,5-100)	<b>0,07</b>
SF-36 «ЗСЗ», бали, Me (25 %-75 %)	50 (45-65)	55 (45-75)	0,4
SF-36 «ФКЗ», бали, Me (25 %-75 %)	50,3 (43,1-75)	59,4 (50-76,3)	<b>0,04</b>
SF-36 «ЕВ», бали, Me (25 %-75 %)	55 (45-70)	60 (45-70)	0,9

## Продовження табл. 5.1.6

1	2	3	4
SF-36 «ЕБ», бали, Ме (25 %-75 %)	60 (48-72)	60 (48-76)	0,7
SF-36 «СФ», бали, Ме (25 %-75 %)	62,5 (50-87,5)	75 (50-100)	0,5
SF-36 «РЕФ», бали, Ме (25 %-75 %)	0 (0-100)	33,3 (25-100)	<b>0,07</b>
SF-36 «ПКЗ», бали, Ме (25 %-75 %)	50,4 (38,8-71,5)	54,3 (43,5-83,8)	0,5
SF-36 «ЗЗ», бали, Ме (25 %-75 %)	50 (25-75)	50 (25-75)	0,7
EQ-5D-5L «Р», бали, Ме (25 %-75 %)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,6
EQ-5D-5L «ДС», бали, Ме (25 %-75 %)	1 (1-2)	1 (1-1)	<b>0,07</b>
EQ-5D-5L «ЗПД», бали, Ме (25 %-75 %)	2 (1-2)	1 (1-1)	<b>0,04</b>
EQ-5D-5L «БД», бали, Ме (25 %-75 %)	2 (1-2)	1 (1-1)	<b>0,04</b>
EQ-5D-5L «ТД», бали, Ме (25 %-75 %)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,8
Бальна самооцінка якості життя за ВАШ, бали, Ме (25 %-75 %)	60 (50-75)	75 (60-85)	<b>0,03</b>

Серед осіб, які не мали порушень ВФЛ за обструктивним типом та яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «ФКЗ» - з 50,3 до 59,4 балів,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» - з 2 (1-2) до 1 (1-1) бала,



$p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» - з 2 (1-2) до 1 (1-2),  $p=0,04$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 75 балів,  $p=0,003$ .

## 5.2 Узагальнення результатів дослідження

Протягом другого (проспективного) етапу дослідження 90 первинних пацієнтів із ХЛПЗ були поділені на підгрупи у залежності від наявності бронхіальної обструкції за даними компютерної спірометрії та прихильності до призначеної бронхолітичної терапії тіотропію бромідом у дозі 5 мкг (2 інгаляції по 2,5 мкг один раз на день за допомогою доставкового пристрою Респімат®).

Пацієнти були розподілені до підгруп наступним чином: підгрупа 1 – особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом і отримували призначену бронхолітичну терапію ( $n=29$ ); підгрупа 2 - особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували призначену бронхолітичну терапію ( $n=11$ ) та підгрупа 3 - особи, які не мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, і яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія ( $n=50$ ). Пацієнти усіх виділених підгруп отримували лікування основного захворювання хіміотерапевтичними препаратами відповідно до діагностованої гематологічної патології. Контроль ефективності призначеного лікування проводили через 6 місяців: пацієнти заповнювали опитувальники mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L для встановлення змін показників якості життя та виразності респіраторних симптомів.

Пацієнти, які входили до складу трьох підгруп, були статистично рівні за статтю, часткою хворих на лімфому та ХЛЛ та анамнезом куріння, але. дещо відрізнялися за віком та структурою ХЛПЗ. Проте слід зазначити, що на початку даного етапу дослідження пацієнти усіх підгруп були статистично еквівалентні за усіма доменами якості життя за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36.

Виявлено, що у пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували терапію тіотропію бромідом (підгрупа 1), кількість балів

за опитувальниками САТ та mMRC через 6 місяців знизилася статистично значущо (з 9 (3-18) до 5 (2-8) балів за САТ ( $p=0,0004$ ) та з 0 (0-1) до 0 (0-0) балів за mMRC ( $p=0,04$ )). У той же час, медіана балів за опитувальником САТ серед пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, хоча і не статистично значущо, але зросла (з 0 (0-17) до 2 (0-15) балів ( $p=0,13$ )). У пацієнтів, які не мали порушень ВФЛ, кількість балів за опитувальниками САТ та mMRC через 6 місяців спостереження не змінилася. Тож така первинна кінцева точка, як зменшення респіраторної симптоматики, була досягнута лише у підгрупі пацієнтів із наявною бронхообструкцією, які отримували бронхолітичну терапію.

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «ФФ» - з 60 до 72,5 балів,  $p=0,01$ ; SF-36 «Б» - з 70 до 82,5 балів,  $p=0,02$ ; SF-36 «ЗСЗ» - з 50 до 55 балів,  $p=0,007$ ; SF-36 «ФКЗ» - з 51,25 до 57,8 балів,  $p=0,003$ ; EQ-5D-5L «Р» - з 2 до 1 бала,  $p=0,02$ ; EQ-5D-5L «ДС» - з 1 (1-2) до 1 (0-2) бала,  $p=0,01$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» - з 1 (1-3) до 1 (1-2) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» - з 1 (1-3) до 1 (1-2),  $p=0,01$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 65 балів,  $p=0,008$ .

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя лише за показником EQ-5D-5L «БД» - з 3 до 1 бала,  $p=0,03$ . За іншими доменами якість життя осіб цієї підгрупи суттєво не змінилася.

Серед осіб, які не мали порушень ВФЛ за обструктивним типом та яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія, мало місце статистично значуще покращення якості життя лише за чотирма показниками: SF-36 «ФКЗ» - з 50,3 до 59,4 балів,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» - з 2 (1-2) до 1 (1-1) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» - з 2 (1-2) до 1 (1-2),  $p=0,04$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 75 балів,  $p=0,003$ . Таким чином,

кінцева точка покращення якості життя за найбільшою кількістю показників була досягнута у підгрупі 1.

Тож, виходячи з вищенаведених даних, призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного хронічного лімфопроліферативного захворювання позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я, що обґрунтовує доцільність оцінки ВФЛ у хворих на ХЛПЗ задля диференційованого призначення терапії пацієнтам із встановленою бронхіальною обструкцією.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертаційній роботі на першому (ретроспективному) етапі дослідження за даними аналізу 1004 медичних карт стаціонарних хворих на ХЛПЗ, які були госпіталізовані до Міського гематологічного центру протягом двох років (з початку січня 2018 року до кінця грудня 2019 року), встановлено, що особливостями таких пацієнтів є похилий вік (62,9 (9,6) років), приблизно однакова кількість чоловіків та жінок (52,1 % - чоловіки) та наявність ММ (48,7 %), ХЛЛ (32,9 %), лімфоми (13,5 %) та на інших ХЛПЗ (4,9 %) у структурі захворюваності.

За даними медичної документації було виявлено, що 9,3 % пацієнтів із ХЛПЗ мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване хронічне респіраторне захворювання, серед яких переважав хронічний бронхіт (5,2 %), а також були зафіксовані ХОЗЛ (1,8 %), риносинусит - 1,6 %, трахеїт – у 0,4 % та бронхіальна астма – у 0,3 % від усієї когорти пацієнтів із ХЛПЗ. В 5,9 % медичних карт зареєстровано діагноз негоспітальної пневмонії, при чому 1,3 % цих випадків – серед пацієнтів, які мали також і хронічне респіраторне захворювання.

Загалом, наявність респіраторних симптомів була зазначена у 18,3 % пацієнтів, найчастішою скаргою за даними усіх медичних карт була задишка - 14,9 % пацієнтів, 3,3 % мали продуктивний кашель, 1,3 % – непродуктивний кашель; тахіпное було зареєстровано у 1,9 % пацієнтів.

Привернув увагу той факт, що респіраторні симптоми зустрічалися у 16,6 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності.

Далі зі 1004 медичних карт стаціонарних хворих було відібрано 81 медичну карту хворих із вперше діагностованими ХЛПЗ та проаналізовано щодо наявності активних скарг зі сторони дихальної системи та діагностованої супутньої респіраторної патології, а також наявності патологічних змін на КТ ОГК.

Результати ретроспективного етапу проведеного дослідження продемонстрували, що у Дніпровському регіоні серед первинних хворих, які були госпіталізовані у гематологічне відділення, також статистично незначуще переважали чоловіки (56,8 %), медіана віку пацієнтів становила 65 (56-68) років, тобто в основному були представлені пацієнти більш старшого віку, що збігається із сучасними даними наукової літератури (1,3,4,11,13). У структурі гематологічної захворюваності переважала ММ (34,6 %), 28,4 % пацієнтів хворіли на ХЛЛ, 29,6 % – на лімфому та 7,4 % мали інше ХЛПЗ.

13,6 % первинних пацієнтів із ХЛПЗ мали принаймні одне діагностоване та зафіксоване респіраторне захворювання. Найбільш поширеним захворюванням органів дихання серед пацієнтів із вперше діагностованим ХЛПЗ була негоспітальна пневмонія (45,5 % від усіх захворювань органів дихання), причому в більшості випадків саме з ознак пневмонії маніфестувало основне захворювання. 8,6 % від усіх первинних хворих на ХЛПЗ мали принаймні одне хронічне захворювання органів дихання. Найбільш поширеними були хронічний бронхіт – 27,3 % випадків, патологія верхніх дихальних шляхів – 18,2 % випадків, а ХОЗЛ та бронхіальна астма – становили по 9,1 % випадків.

Наявність респіраторних симптомів була зазначена у майже третини пацієнтів. В усіх хворих було одразу дві або три респіраторні скарги, серед яких найчастішою була задишка – 25,9 % випадків. Скарга на кашель була зазначена 7,4 % медичних карт, в тому числі, в 4,9 % кашель був продуктивний, а в решти 2,5 % випадків - непродуктивний; тахіпное було зареєстровано у 2,5 % пацієнтів.

Важливо зазначити, що респіраторні симптоми зустрічалися у два рази частіше, ніж супутні захворювання органів дихання, і ця різниця виявилася статистично значущою ( $p=0,03$ ). Тож, респіраторні симптоми зустрічалися у 25,7 % хворих на ХЛПЗ без задокументованої респіраторної коморбідності. Задишка, продуктивний кашель та тахіпное були зафіксовані в медичній документації в частіше серед пацієнтів із встановленим супутнім ЗОД, однак,

повертає увагу той факт, що різниця не була статистично значущою щодо жодного з симптомів.

Встановлено, що хворі із задишкою статистично значущо частіше мали анемію – поширеність анемії у пацієнтів із задишкою та без складала 95,2 % і 66,7 % відповідно ( $p=0,01$ ). У той же час, поширеність супутньої патології ССС у хворих із задишкою була нижчою, ніж у хворих без задишки (19 % та 43,3 % випадків відповідно ( $p=0,04$ )). Таким чином, відповідно до отриманих даних, наявність задишки у хворих на ХЛПЗ без задокументованої патології органів дихання не може бути пояснена патологією ССС, однак, може зустрічатися при анемії. Такі дані можуть бути підставою для рекомендації дослідження ВФЛ та вимірювання сатурації кисню у всіх хворих на ХЛПЗ з метою диференційної діагностики можливої причини задишки.

Встановлено, що як центральну, так і периферичну лімфаденопатію мають близько третини досліджуваної когорти пацієнтів (33,3 % і 29,6 % відповідно), причому ці симптоми переважають у хворих на ХЛЛ (43,5 % і 50 % відповідно), лімфому (50 % і 52,2 % відповідно) та інші ХЛПЗ (45,8 % і 16,7 % відповідно), на відміну від хворих на ММ (7,1 % і 0 % відповідно). Серед збільшених лімфатичних вузлів, які виявлені на КТ ВР ОГК, переважали лімфовузли середостіння – у 33,3 %, у тому числі парааортальні у 11,1 %, паратрахеальні – у 6,2 %, біфуркаційні – у 4,9 % пацієнтів та прикореневі лімфовузли – у 12,3 % первинних хворих на ХЛПЗ. Наявність таких патологічних змін гіпотетично може викликати обструкцію дихальних шляхів, що, безумовно, є ґрунтовним аргументом на користь необхідності оцінки ВФЛ у пацієнтів із ХЛПЗ задля своєчасної корекції таких порушень.

Ураження легеневої паренхіми виявлено у 45,7 % досліджуваної когорти і частіше зустрічалося у хворих на ММ (67,9 %). Однак, при порівнянні поширеності їх категорій статистично значущих відмінностей виявлено не було. Передбачувано, кістково-деструктивні зміни були статистично достовірно більш поширеними у пацієнтів з ММ, ніж в інших групах пацієнтів із ХЛПЗ ( $p<0,001$ ). У 72,7 % хворих спостерігалися остеолітичні вогнищеві

зміни з переважною локалізацією в шийно-грудному відділі хребта, ребрах, грудині та ключиці. У 54,5 % виявлено переломи, з них у 66,7 % – переломи грудних хребців і у 33,3 % – переломи ребер. У 13,6 % первинних хворих на ХЛПЗ були виявлені вогнища ущільнення в легеневій паренхімі. У 14,8 % пацієнтів визначено потовщення бронхіальної стінки, а у 18,3 % хворих виявлено пневмофіброз. Такі зміни у паренхимі можуть призводити до рестриктивних порушень ВФЛ.

Поодинокі кальцинати в легеневій паренхімі виявлені у 8,6 % пацієнтів розміром до 3 мм, у 2,5 % хворих виявлено множинні кальцинати, локалізовані в ЛНЧ в обох випадках.

Тож, рентгенологічні ознаки уражень органів дихання при КТ ОГК були виявлені майже у половини первинних хворих на ХЛПЗ. Тому КТ ВР ОГК є інформативною на етапі первинного обстеження хворих на ХЛПЗ не лише для клінічної діагностики та стадіювання основного захворювання, а й для діагностики супутніх захворювань органів дихання та прогнозування результату лікування.

Наявність респіраторної симптоматики, в першу чергу задишки, та рентгенологічних ознак ураження органів грудної клітки у хворих на ХЛПЗ потенційно може вказувати на порушення в них ВФЛ, що впливатиме на прогноз у таких пацієнтів. Тому на наступному етапі дослідження оцінка ВФЛ була проведена всім первинним пацієнтам із ХЛПЗ.

Головною сильною стороною цього етапу дослідження є одночасне вивчення поширеності респіраторних симптомів та ознак ураження органів дихання у пацієнтів із різними ХЛПЗ у реальній клінічній практиці. Це перше в Україні дослідження, в якому повідомляється про результати аналізу респіраторних проявів у пацієнтів із ХЛПЗ, а у світових публікаціях такі дані лише поодинокі та суперечливі (8-10, 53, 55, 61). Слід визнати деякі обмеження нашого дослідження. По-перше, моноцентричний дизайн впливає на можливість узагальнення цих висновків, тому дані можна з обережністю екстраполювати на всю популяцію пацієнтів. По-друге, даний етап

дослідження був ретроспективним, тому оцінювалися, зокрема, лише результати КТ ВР ОГК, доступні в медичних картах стаціонарних хворих.

Дані цього дослідження свідчать про необхідність вжиття невідкладних заходів щодо удосконалення використання КТ ВР ОГК на етапі первинного обстеження хворих на ХЗЛ не лише для підтвердження основного діагнозу, а й для діагностики супутнього ураження органів дихання. Це, можливо, допоможе передбачити ускладнення від лікування основного захворювання та покращити прогноз для пацієнтів.

На другому (проспективному) етапі дослідження до аналізу були включені дані 90 пацієнтів віком від 35 до 80 років, Ме 64 (56-70) роки, з яких 44,4 % – жінки. 51,1 % пацієнтів мали діагноз ХЛЛ (34,8 % хворих мали просунуті стадії), 23,3 % пацієнтів – діагноз ММ (33,3 % - сприятливий прогноз; 19 % - проміжний прогноз; 38,1 % - несприятливий прогноз та у 9,5 % хворих встановити стадію не вдалося), а 25,6 % пацієнтів були хворі на різні патоморфологічні варіанти лімфом (82,6 % хворих мали просунуті стадії).

Хворі на різні види ХЛПЗ були статистично еквівалентні за віком, статтю, антропометричними показниками та анамнезом куріння. За даними анамнезу та медичної документації встановлений діагноз респіраторної патології мали тільки 4,4 % пацієнтів, а саме: 75 % пацієнтів мали діагноз хронічного обструктивного захворювання легень 25 % мав діагноз «хронічний бронхіт». При цьому, респіраторні симптоми мали 37,8 % пацієнтів: кашель - 34,4 %, задишку – 17,8 %, виділення мокротиння – 24,4 % пацієнтів. А 42 % усіх хворих мали значну вираженість респіраторних симптомів за опитувальником САТ. Одночасно всі три респіраторні симптоми мали 7,8 % пацієнтів. Поширеність встановленої респіраторної патології та респіраторних симптомів була статистично еквівалентної у хворих на різні ХЛПЗ. Хворі на ММ достовірно частіше мали супутні захворювання серцево-судинної та сечовивідної систем. Також, очікувано, серед хворих на ММ частіше зустрічалися кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки.



При аналізі характеру змін на КТ грудної клітки у осіб досліджуваної когорти виявлено, що 42 % хворих мали внутрішньогрудну, а 46 % - периферичну лімфаденопатію. Ці ознаки зустрічалися достовірно частіше у пацієнтів із ХЛЛ та лімфомою, однак, внутрішньогрудна лімфаденопатія була виявлена і у 9 % пацієнтів із ММ, що не є характерним для цього захворювання. У той же час, кістково-деструктивні зміни грудної клітки були виявлені тільки у хворих на ММ, що співпадає з класичним представленням хвороби.

При аналізі виявлених уражень паренхіми легень було встановлено, що 62 % пацієнтів мали якнайменш один з видів уражень, а серед пацієнтів із ММ вони зустрічалися, хоч і не статистично значущо, але частіше, ніж у осіб з ХЛЛ та лімфомами (71,4 % проти 58,7 % та 60,9 % відповідно). Плевральний випіт зустрічався найчастіше у хворих на лімфоми (13 % у порівнянні з 8,7 % при ХЛЛ та 4,8 % при ММ), однак, не статистично значущо.

Серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих), до якого входили пневмофіброз (31,1 %), вузлики і кальцинати (23,3 % та 8,9 % відповідно), а також потовщення міжальвеолярних перегородок (12,2 %). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %).

Консолідаційний патерн зустрічався у 7,8 % усіх пацієнтів. Хоча консолідація виявлялася вдвічі частіше у хворих на ХЛЛ (10,9 %), ніж у хворих на ММ (4,8 %) та лімфоми (4,3 %), ця різниця не була статистично значущою. Бульозно-емфізематозний патерн було виявлено на КТ ОГК 11,1 % хворих на ХЛЛ, зі статистично еквівалентними частками за нозологіями.

Серед обстежених пацієнтів із ХЛЛ, 54,4 % мали порушення ВФЛ, при чому, 81,6 % з них мали саме 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 бронходилататорну пробу. Співвідношення

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ виявилось достовірно нижчим у пацієнтів із ММ, ніж у пацієнтів з ХЛЛ та лімфомами, що гіпотетично може бути пов'язано із формуванням фіброзу бронхіальної стінки; однак, частки пацієнтів із обструктивними порушеннями ВФЛ були еквівалентні у групах. ВГЛАП була виявлена у 42,2 % пацієнтів. Наявність ВГЛАП у пацієнтів з лімфомами була достовірно асоційована із нижчим показником ОФВ<sub>1</sub>, в той же час, у пацієнтів з ХЛЛ, які у 43,4 % випадків мають бронхіальну обструкцію, наявність ВГЛАП несе тенденцію до формування обструкції або нижчого рівня ОФВ<sub>1</sub>, що може набути і статистичної значущості після включення у дослідження більшої кількості пацієнтів.

В свою чергу, інтерес викликає той феномен, що пацієнти з ММ мали найнижчі показники ВФЛ серед усіх категорій, зокрема, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та МОШ50 до використання бронхолітика були статистично значущо нижчими у пацієнтів з ММ. При цьому частки хворих, які мали порушення ВФЛ за будь-яким типом, були статистично еквівалентні у групах. Як зазначалося раніше (таблиця 4.1), майже половина пацієнтів з ММ мали кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки, що повинно бути враховано при оцінці показників ВФЛ, оскільки це може впливати на виконання маневру форсованого видиху. У той же час, при порівнянні показників ВФЛ між пацієнтами з ММ, які мають кістково-деструктивні зміни з боку грудної клітки та між тими, які їх не 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 ВФЛ на більшій вибірці пацієнтів з ММ для підтвердження або спростування гіпотези щодо впливу наявності кістково-деструктивних змін з боку грудної клітки на показники ВФЛ. 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.

Отримані результати свідчать про необхідність ретельного обстеження органів дихання, включаючи КТ ОГК та спірографію, у всіх хворих на ХЛПЗ, навіть за відсутності відомої респіраторної коморбідності. Згідно отриманих результатів, наявність порушень ВФЛ 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.

Усі первинні хворі на ХЛПЗ мали порушення якості життя за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний.

Пацієнти із ММ мали достовірно нижчу якість життя у порівнянні з хворими на ХЛЛ та лімфоми за доменами, які відображають як стан фізичного здоров'я («РФФ» ( $p=0,006$ ), «Б» ( $p=0,0007$ ), «ФКЗ» ( $p=0,0003$ ), «Р» ( $p=0,005$ ), «ДС» ( $p=0,0002$ ), «ЗПД» ( $p=0,001$ ), «БД» ( $p=0,004$ )), так і психологічного («ЕВ» ( $p=0,02$ ), «ЕБ» ( $p=0,01$ ), «СФ» ( $p=0,01$ ), «ТД» ( $p=0,008$ ), «ПКЗ» ( $p=0,002$ )).

Пацієнти, які мали респіраторну симптоматику, мали гірші показники якості життя за доменами, які відображають стан фізичного здоров'я, а саме, «ДС» ( $p=0,008$ ) та «БД» ( $p=0,04$ ). А пацієнти, які мали виражені респіраторні симптоми (за опитувальником САТ 10 і більше балів), мали достовірно нижчу якість життя за показниками «ФКЗ» ( $p=0,0001$ ), «ЗСЗ» ( $p=0,001$ ), «Б» ( $p=0,002$ ), «РФФ» ( $p=0,00005$ ), «Р» ( $p=0,00007$ ), «ДС» ( $p=0,00001$ ), «ЗПД» ( $p=0,000001$ ), «БД» ( $p=0,000001$ ), «ПКЗ» ( $p=0,0004$ ), «ЕВ» ( $p=0,003$ ), «ЕБ» ( $p=0,01$ ), «РЕФ» ( $p=0,0004$ ), «ТД» ( $p=0,000001$ ). У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням обструкції, були

найнижчі показники якості життя за доменами «ЗСЗ», «ФКЗ», «ЕВ», «ДС» та «БД». У пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за змішаним типом з переважанням рестрикції, були найнижчі показники якості життя за доменами «ЕБ», «СФ», «ЗЗ», «Р» та «ЗПД». Пацієнти із ХЛПЗ, які мали будь-яке з порушень ВФЛ, мали нижчі показники фізичного здоров'я: «РФФ» та «ФКЗ» ( $p=0,04$  в обох випадках). За допомогою регресійного аналізу виявлено, що зниження співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  є предиктором до нижчого рівня показника «ФКЗ». У той самий час, серед пацієнтів з лімфомами наявність обструкції була пов'язана із гіршими показниками якості життя за доменом «БД» ( $p=0,03$ ). Серед пацієнтів із ХЛЛ наявність порушень ВФЛ за обструктивним типом була пов'язана із нижчим показником «СФ» ( $p=0,04$ ).

Отже, серед пацієнтів із ХЛПЗ суттєвий негативний вплив на якість життя мали наявність виразних респіраторних симптомів та порушення вентиляційної функції легень, тож є необхідність розробки лікувальної тактики, яка буде враховувати вплив і на ці показники задля покращення якості життя пацієнтів із ХЛПЗ.

Протягом другого (проспективного) етапу дослідження 90 первинних пацієнтів із ХЛПЗ були поділені на підгрупи у залежності від наявності бронхіальної обструкції за даними компютерної спірометрії та прихильності до призначеної бронхолітичної терапії тіотропію бромідом у дозі 5 мкг (2 інгаляції по 2,5 мкг один раз на день за допомогою доставкового пристрою Респімат®).

Пацієнти були розподілені до підгруп наступним чином: підгрупа 1 – особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом і отримували призначену бронхолітичну терапію ( $n=29$ ); підгрупа 2 – особи, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували призначену бронхолітичну терапію ( $n=11$ ) та підгрупа 3 – особи, які не мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, і яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія ( $n=50$ ). Пацієнти усіх виділених підгруп отримували лікування основного захворювання хіміотерапевтичними препаратами

відповідно до діагностованої гематологічної патології. Контроль ефективності призначеного лікування проводили через 6 місяців: пацієнти заповнювали опитувальники mMRC, CAT, SF-36, EQ-5D-5L для встановлення змін показників якості життя та виразності респіраторних симптомів.

Пацієнти, які входили до складу трьох підгруп, були статистично рівні за статтю, часткою хворих на лімфоми та ХЛЛ та анамнезом куріння, але, дещо відрізнялися за віком та структурою ХЛПЗ. Проте слід зазначити, що на початку даного етапу дослідження пацієнти усіх підгруп були статистично еквівалентні за усіма доменами якості життя за опитувальниками EQ-5D-5L та SF-36.

Виявлено, що у пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували терапію тіотропію бромідом (підгрупа 1), кількість балів за опитувальниками CAT та mMRC через 6 місяців знизилася статистично значущо (з 9 (3-18) до 5 (2-8) балів за CAT ( $p=0,0004$ ) та з 0 (0-1) до 0 (0-0) балів за mMRC ( $p=0,04$ )). У той же час, медіана балів за опитувальником CAT серед пацієнтів, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, хоча і не статистично значущо, але зросла (з 0 (0-17) до 2 (0-15) балів ( $p=0,13$ )). У пацієнтів, які не мали порушень ВФЛ, кількість балів за опитувальниками CAT та mMRC через 6 місяців спостереження не змінилася. Тож така первинна кінцева точка, як зменшення респіраторної симптоматики, була досягнута лише у підгрупі пацієнтів із наявною бронхообструкцією, які отримували бронхолітичну терапію.

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом та отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя за наступними показниками: SF-36 «ФФ» – з 60 до 72,5 балів,  $p=0,01$ ; SF-36 «Б» – з 70 до 82,5 балів,  $p=0,02$ ; SF-36 «ЗСЗ» – з 50 до 55 балів,  $p=0,007$ ; SF-36 «ФКЗ» – з 51,25 до 57,8 балів,  $p=0,003$ ; EQ-5D-5L «Р» – з 2 до 1 бала,  $p=0,02$ ; EQ-5D-5L «ДС» – з 1 (1-2) до 1 (0-2) бала,  $p=0,01$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» – з 1 (1-3) до 1 (1-2) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» – з 1 (1-3) до 1 (1-2),  $p=0,01$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 65 балів,  $p=0,008$ .

У осіб, які мали порушення ВФЛ за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, мало місце статистично значуще покращення якості життя лише за показником EQ-5D-5L «БД» – з 3 до 1 бала,  $p=0,03$ . За іншими доменами якість життя осіб цієї підгрупи суттєво не змінилася.

Серед осіб, які не мали порушень ВФЛ за обструктивним типом та яким, відповідно, не призначалася бронхолітична терапія, мало місце статистично значуще покращення якості життя лише за чотирма показниками: SF-36 «ФКЗ» – з 50,3 до 59,4 балів,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «ЗПД» – з 2 (1-2) до 1 (1-1) бала,  $p=0,04$ ; EQ-5D-5L «БД» – з 2 (1-2) до 1 (1-2),  $p=0,04$ ; та за бальною самооцінкою якості життя за ВАШ – з 60 до 75 балів,  $p=0,003$ . Таким чином, кінцева точка покращення якості життя за найбільшою кількістю показників була досягнута у підгрупі 1.

Тож, виходячи з вищенаведених даних, призначення бронхолітичної терапії тіотропія бромідом у доставковому пристрої Респімат® пацієнтам із порушеннями ВФЛ за обструктивним типом на фоні основного хронічного лімфопрولیферативного захворювання позитивно впливає на виразність респіраторної симптоматики та покращення якості життя, особливо, за доменами фізичного компоненту здоров'я, що обґрунтовує доцільність оцінки ВФЛ у хворих на ХЛПЗ задля диференційованого призначення терапії пацієнтам із встановленою бронхіальною обструкцією. Порівняти результати даного етапу дослідження із світовими даними не представляється можливим, оскільки результатів саме таких досліджень ще не було опубліковано.

Сильною стороною цього етапу дослідження є унікальність вивчення ВФЛ у пацієнтів із ХЛПЗ. Проте проспективний етап дослідження має декілька обмежень, а саме моноцентричний дизайн та відсутність контрольної оцінки ВФЛ у підгрупах дослідження через 6 місяців від початку спостереження. Втім, такі недоліки дизайну пояснюються фактом, що часові рамки дослідження співпали із пандемією COVID-19, під час якої контакти

пацієнтів, а також медичні втручання були суворо обмежені лише життєво необхідними процедурами.

## ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного ретроспективного етапу дослідження показали, що тільки 8,6 % пацієнтів із вперше діагностованими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями мали одне та більше задокументоване хронічне захворювання респіраторної системи, серед яких хронічний бронхіт – 3,7 % випадків, риносинусит – 2,5 % випадків, та хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальна астма по 1,2 %. А у 6,2 % всіх медичних карт було зафіксовано діагноз негоспітальної пневмонії. При цьому, респіраторні симптоми зустрічалися у 25,7 % хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання без задокументованого супутнього захворювання органів дихання. При проспективному дослідженні тільки 4,4 % пацієнтів мали задокументоване хронічне захворювання респіраторної системи в той час, як респіраторні симптоми зустрічалися у 34,8 % хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання без задокументованого супутнього захворювання органів дихання. Таким чином, треба активно виявляти супутні захворювання органів дихання.

2. При аналізі результатів комп'ютерної томографії органів грудної клітки хворих із вперше діагностованими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями встановлено, що, як центральну, так і периферичну лімфаденопатію мають 33,3 % і 29,6 % досліджуваної когорти пацієнтів відповідно. Серед пацієнтів із центральною лімфаденопатією переважали ураження парааортальних та прикореневих лімфовузлів, серед периферичної лімфаденопатії домінувало ураження підпахвових лімфовузлів. Ураження легеневої паренхіми виявлено у 45 % досліджуваної когорти і частіше зустрічалось у хворих на множинну мієлому, як і кістково-деструктивні зміни - 35,7 % хворих на множинну мієлому та 13,6 % усієї досліджуваної когорти хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Серед хворих, включених у проспективний етап дослідження, виявлено, що 62 % пацієнтів мали якнайменше один з видів уражень



паренхіми легень, а серед виявлених видів уражень переважав інтерстиційний патерн (54,4 % усіх хворих). При цьому, пневмофіброз зустрічався статистично значущо частіше у хворих на ММ (52,4 %), ніж у хворих на лімфоми (13 %). Потовщення стінок бронхів зустрічалось у 21 % пацієнтів. 42 % хворих мали внутрішньогрудну лімфаденопатію, наявність якої у пацієнтів з лімфомами асоціювалася з нижчим показником ОФВ<sub>1</sub>, а у пацієнтів з ХЛЛ наявність була пов'язана з тенденцією до формування обструкції та нижчого рівня ОФВ<sub>1</sub>.

3. Дані проведеного дослідження показують, що 66,7 % обстежених пацієнтів із множинною мієломою, 54,3 % із хронічним лімфолейкозом та 43,5 % хворих на лімфоми мали порушення вентиляційної функції легень, переважно, обструктивного характеру (52 % мали обструкцію легкого ступеня, 37 % - середньотяжкого та 10 % - тяжкого ступеня), при тому, що на момент початку спостереження тільки 4 % усіх хворих мали встановлений діагноз респіраторної коморбідності. У той же час, статистично вагомих відмінностей у структурі порушень за різними нозологіями не виявлено. За допомогою регресійного аналізу виявлено, що нижчий показник ОФВ<sub>1</sub> є предиктором до нижчого рівня загального стану здоров'я, а нижчий показник ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ є предиктором до нижчого рівня фізичного компонента здоров'я.

4. Хворі на множинну мієлому мали більшу виразність задишки за шкалою mMRC та достовірно нижче співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, ніж особи з хронічним лімфолейкозом та лімфомами. У той же час, виявлено, що виразність респіраторних симптомів за тестом САТ не відрізнялася у пацієнтів з різними патологіями, однак, 42 % усіх хворих мали значну виразність респіраторних симптомів. Пацієнти із множинною мієломою мали також статистично достовірно нижчу якість життя у порівнянні з хворими на хронічний лімфолейкоз та лімфоми за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний. Було виявлено, що пацієнти, які мають виражені респіраторні симптоми (за

опитувальником CAT  $\geq 10$  балів), мають суттєво нижчі показники якості життя за переважною більшістю доменів, які відображають як фізичний компонент здоров'я, так і психологічний.

5. Призначення бронхолітичної терапії тіотропію бромідом у дозі 5 мкг пацієнтам із порушеннями вентиляційної функції легень за обструктивним типом на фоні основного хронічного лімфопроліферативного захворювання позитивно вплинуло на виразність респіраторної симптоматики, а саме призвело до статистично значущого зниження кількості балів за опитувальниками CAT та mMRC через 6 місяців лікування та покращення якості життя, здебільшого, за доменами фізичного компоненту здоров'я. В той же час, у осіб, які мали порушення вентиляційної функції легень за обструктивним типом, але не отримували бронхолітичну терапію, медіана балів за опитувальником CAT не статистично значущо зросла. Також мало місце покращення якості життя за показником біль/дискомфорт та простежувалася тенденція до покращення якості життя за показниками «фізичне функціонування» та «фізичний компонент здоров'я».

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям, які займаються веденням пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями, при первинному візиті пацієнтів необхідно проактивно проводити ретельне визначення респіраторних скарг та стану органів дихальної системи навіть при відсутності респіраторної патології в анамнезі та призначати проведення оцінки показників вентиляційної функції легень з метою визначення необхідності індивідуального призначення бронхолітиків задля покращення якості життя та контролю респіраторної симптоматики даної когорти пацієнтів.

2. Перед призначенням специфічної терапії пацієнтам із вперше діагностованими хронічними лімфопроліферативними захворюваннями доцільно проводити комп'ютерну томографію органів грудної клітки високого розрішення задля виявлення легневих проявів основного захворювання та/або супутньої патології органів дихання з метою подальшої корекції терапевтичної тактики.

3. Сімейному лікарю при подальшого амбулаторному спостереженні осіб з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями рекомендовано проактивно проводити ретельне визначення респіраторних скарг та стану органів дихальної системи навіть при відсутності респіраторної патології в анамнезі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(1):23–33. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
3. Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, H, Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences*. 2021;9(1):5. DOI: 10.3390/medsci9010005
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
6. 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. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022;22(8):e792–803. DOI: 10.1016/j.clml.2022.04.011
7. 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. DOI: 10.1111/bjh.14785

8. Villavicencio A, Solans M, Zacarías-Pons L, Vidal A, Puigdemont M, Roncero JM, et al. Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(2):701. DOI: 10.3390/ijerph18020701
9. Khanijo S, Tandon P, Sison CP, Koenig S. Thoracic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017;17(4):220–4. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.006
10. Trakada G, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Velentza L, Fotiou D, Ziogas DC, et al. Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome. *Ann Hematol*. 2019;98(6):1427–34. DOI: 10.1007/s00277-019-03641-x
11. Justiz Vaillant AA, Stang CM. Lymphoproliferative Disorders. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537162/>
12. Chen C, Gu YD, Geskin LJ. A Review of Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):121–34. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.003
13. Litz CE, Brunning RD. Chronic lymphoproliferative disorders: classification and diagnosis. *Baillieres Clin Haematol*. 1993;6(4):767–83. DOI: 10.1016/s0950-3536(05)80175-1
14. Hallek, M, Al-Sawaf, O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679-1705. DOI:10.1002/ajh.26367
15. Наказ Міністерства охорони, здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз». 2022.
16. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, Costello C, Devarakonda S, Elsedawy N, Faiman M, Garfall A, Godby

K, Hillengass J, Holmberg L, Htut M, Huff CA, Hultcrantz M, Kang Y, Larson S, Liedtke M, Martin T, Omel J, Sborov D, Shain K, Stockerl-Goldstein K, Weber D, Berardi RA, Kumar R, Kumar SK. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Jan;20(1):8-19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002

17. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464–77. DOI: 10.1001/jama.2022.0003

18. Рак в Україні, 2021-2022 - Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 24 [Інтернет]. Доступний у: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm)

19. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708

20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492

21. Новак ВЛ, Маслак ЗВ, Клименко СВ. Показники діяльності гематологічної служби України в 2016 році. Львів; 2017. 44 с.

22. McMaster ML. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Seminars in Hematology*. 2023;60(2):65-72. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008

23. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Available at: <https://seer.cancer.gov/>

24. Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K,. Familial Waldenström`s macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies - A population-based study from Northern Sweden. *Acta Oncologica*. 2016;55(1):91–8. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1096019

25. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367:826-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
26. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, Elaine S. Jaffe. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
27. Zhao, Hong-li MD; Cui, Hong-hua MD; Jin, Li-fang MD; Zhao, Meng MD; Shen, Wei-zhang. CD103-CD23+ classical hairy cell leukemia: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2021;100(51):e28262. DOI: 10.1097/MD.00000000000028262
28. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k
29. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):139–48. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01250.x
30. Terpos E, Mikhael J, Hajek R, Chari A, Zweegman S, Lee HC, et al. Management of patients with multiple myeloma beyond the clinical-trial setting: understanding the balance between efficacy, safety and tolerability, and quality of life. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(2):40. DOI: 10.1038/s41408-021-00432-4
31. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer*. 2016;16:427. DOI: 10.1186/s12885-016-2410-2
32. Ludwig H, Pönisch W, Knop S, Egle A, Hinke A, Schreder M, et al. Quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma during ixazomib-thalidomide-dexamethasone induction and ixazomib maintenance therapy

and comparison to the general population. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(2):377–86. DOI: 10.1080/10428194.2019.1666381

33. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *European J of Haematology*. 2020;105(6):755–62. DOI: 10.1111/ejh.13503

34. Szeja N, Grosicki S. Quality of life in patients with lymphoproliferative neoplasms at diagnosis and after the first-line treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(11):1207–14. DOI: 10.17219/acem/151640

35. Rosenthal A. Quality of Life and Survivorship in Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(9):1113–20. DOI: 10.1007/s11912-022-01283-3

36. Kang D, Cho J, Kim IR, Kim MK, Kim WS, Kim SJ. Health-Related Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma Survivors: A Prospective Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1051–63. DOI: 10.4143/crt.2017.207

37. Самура ББ. Удосконалення діагностики і профілактики кардіоваскулярних подій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в ремісії [Інтернет] [Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора наук]. [Запоріжжя]: Запорізький державний медичний університет; 2019. Доступний у: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/15611/1/15695678472.pdf>

38. Parker C, Berkovic D, Ayton D, Zomer E, Liew D, Wei A. Patient Perceived Financial Burden in Haematological Malignancies: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2022;29(6):3807–24. DOI: 10.3390/currenol29060305

39. Altice CK, Banegas MP, Tucker-Seeley RD, Yabroff KR. Financial Hardships Experienced by Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(2):djw205. DOI: 10.1093/jnci/djw205

40. Smith GL, Lopez-Olivo MA, Advani PG, Ning MS, Geng Y, Giordano SH, et al. Financial Burdens of Cancer Treatment: A Systematic Review of Risk Factors and Outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(10):1184–92. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7305



41. Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, Lathan CS, Ayanian JZ, Provenzale D. Population-Based Assessment of Cancer Survivors' Financial Burden and Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):145–50. DOI: 10.1200/JOP.2014.001542
42. Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1732–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2232
43. Chino F, Peppercorn J, Taylor DH, Lu Y, Samsa G, Abernethy AP, et al. Self-Reported Financial Burden and Satisfaction With Care Among Patients With Cancer. *Oncologist.* 2014;19(4):414–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0374
44. Bestvina CM, Zullig LL, Rushing C, et al. Patient-Oncologist Cost Communication, Financial Distress, and Medication Adherence. *Journal of Oncology Practice.* 2014;10(3):162-167. DOI: 10.1200/JOP.2014.001406
45. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, Blough DK, Overstreet KA, Shankaran V, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):980–6. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.6620
46. Bessou A, Colin X, De Nascimento J, Sopwith W, Ferrante S, Gorsh B, et al. Assessing the treatment pattern, health care resource utilisation, and economic burden of multiple myeloma in France using the Système National des Données de Santé (SNDS) database: a retrospective cohort study. *Eur J Health Econ.* 2023;24(3):321–33. DOI: 10.1007/s10198-022-01463-9
47. Albarmawi H, Nagarajan M, Sun K, Gandhi AB, Yared J, Keating KN, et al. Costs associated with follicular lymphoma among individuals diagnosed with non-Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis using SEER-Medicare data. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(1):75–83. DOI: 10.1080/10428194.2019.1648804
48. Yu JS, Hansen RN, Valderrama A, Carlson JJ. Indirect costs and workplace productivity loss associated with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(11):2636–43. DOI: 10.3109/10428194.2016.1161187

49. Lafeuille MH, Vekeman F, Wang ST, Kerrigan M, Menditto L, Duh MS. Lifetime costs to Medicare of providing care to patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(6):1146–54. DOI: 10.3109/10428194.2011.643405
50. Kabadi SM, Goyal RK, Nagar SP, Kaye JA, Davis KL. Treatment patterns, adverse events, and economic burden in a privately insured population of patients with chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Cancer Med*. 2019;8(8):3803–10. DOI: 10.1002/cam4.2268
51. Patel H, Wahlstrom SK, DerSarkissian M, Kunzweiler C, Castriota F, Chang R, et al. Time and personnel costs associated with adverse event (AE) management among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(6):651–8. DOI: 10.1080/14737167.2023.2200167
52. Agrawal A, Sikachi RR, Koenig S, Khanijo S. A 68-Year-Old Man With Dyspnea on Exertion and Cough. *Chest*. 2018;153(6):e139–45.
53. Fukada A, Yasui H, Uto T, Suzuki S, Sato J, Imokawa S, et al. Direct pulmonary infiltrates as an initial manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2018;25:282–5.
54. Kaplan JO, Morillo G, Weinfeld A, Ostrov SG. Mediastinal adenopathy in myeloma. *J Can Assoc Radiol*. 1980;31(1):48–9.
55. Ben Ghorbel I, Feki NB, Lamoum M, Hamzaoui A, Khanfir M, Ben Salem T, et al. Pleural myelomatous involvement in multiple myeloma: five cases. *Ann Saudi Med*. 2015;35(4):327–30.
56. Giorgi PD, Schirò GR, Capitani D, D'Aliberti G, Gallazzi E. Vertebral compression fractures in multiple myeloma: redefining the priorities during the COVID-19 pandemic. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1203–6.
57. Al-Ataby H, Al-Tkrit A, Ali S, Seneviratne C, Omballi M. Pleural plasmacytomas in a patient with multiple myeloma relapse. *Respir Med Case Rep*. 2022;40:101777.

58. Iyer H, Anand A, Sryma PB, Gupta K, Naranje P, Damle N, et al. Mediastinal lymphadenopathy: a practical approach. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(10):1317–34.
59. Azour L, Moreira AL, Washer SL, Ko JP. Radiologic and pathologic correlation of anterior mediastinal lesions. *Mediastinum [Интернет].* 2020;4(0). Available at: <https://med.amegroups.org/article/view/5194>
60. Krishna R, Antoine MH, Rudrappa M. Pleural Effusion. B: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448189/>
61. Angirish B, Sanghavi P, Jankharia B. Pulmonary manifestations of lymphoma: A pictorial essay. *Lung India.* 2020;37(3):263–7.
62. Oyake M, Suenobu S, Miyawaki M, Ohchi Y, Ihara K. Airway Emergencies Due to Anterior Mediastinal T-Lymphoblastic Lymphoma Managed With Planned Extracorporeal Membrane Oxygenation and Endotracheal Stent: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 14(2):e21799.
63. Ni R, Amr M, Kalla A. Hodgkin Lymphoma-Associated Superior Vena Cava Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep.* 2021;22:e929437-1-e929437-9.
64. Yogi S, Yamashiro T, Kamiya H, Kamiya A, Miyara T, Moromizato H, et al. Thoracic manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma on chest CT: difference between clinical subtypes. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25(1):55–61.
65. Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung. *Respiration.* 2017;94(2):157–75. DOI: 10.1159/000477740
66. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood.* 2006;107(8):3034–44. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3679
67. Borie R, Cadranel J, Guihot A, Marcelin AG, Galicier L, Couderc LJ. Pulmonary manifestations of human herpesvirus-8 during HIV infection. *European Respiratory Journal.* 2013;42(4):1105–18. DOI: 10.1183/09031936.00154212

68. Borie R, Wislez M, Thabut G, Antoine M, Rabbat A, Couderc LJ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *European Respiratory Journal*. 2009;34(6):1408–16. DOI: 10.1183/09031936.00039309
69. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *European Respiratory Journal*. 2002;20(3):750–62. DOI: 10.1183/09031936.02.00404102
70. Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer*. 1985;56(3):539–52. DOI: 10.1002/1097-0142(19850801)56:3<539::aid-cnrc2820560322>3.0.co;2-d
71. Gozzi L, Cozzi D, Cavigli E, Moroni C, Giannessi C, Zantonelli G, et al. Primary Lymphoproliferative Lung Diseases: Imaging and Multidisciplinary Approach. *Diagnostics*. 2023;13(7):1360. DOI: 10.3390/diagnostics13071360
72. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, Grant N, White T, Jiang L, et al. Lymphomatoid Granulomatosis—A Single Institute Experience: Pathologic Findings and Clinical Correlations. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(2):141. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000328
73. Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, et al. Cutaneous Lymphomatoid Granulomatosis: Correlation of Clinical and Biologic Features. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(9):1111. doi: 10.1097/00000478-200109000-00001
74. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular Lymphoid Hyperplasia of the Lung: A Clinicopathologic Study of 14 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(4):587. DOI: 10.1097/00000478-200004000-00015
75. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646–57. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933

76. Verma S, Nuovo GJ, Porcu P, Baiocchi RA, Crowson AN, Magro CM. Epstein–Barr virus- and human herpesvirus 8-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in the setting of renal transplantation. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2005;32(1):35–9. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2005.00258.x.
77. Guihot A, Couderc LJ, Rivaud E, Galicier L, Bossi P, Oksenhendler E, et al. Thoracic radiographic and CT findings of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):207–11. DOI: 10.1097/01.rti.0000213560.48291.08
78. Schapiro AH, Wikenheiser-Brokamp KA, Wermers JD, Rattan MS, Crotty EJ. Pulmonary lymphoproliferative disorders in children: a practical review. *Pediatr Radiol*. 2022;52(7):1224–33.
79. Carrillo J, Restrepo CS, Rosado de Christenson M, Ojeda Leon P, Lucia Rivera A, Koss MN. Lymphoproliferative lung disorders: a radiologic-pathologic overview. Part I: Reactive disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(6):525–34.
80. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;37(3):463–74.
81. Yell M, Rosado FG. Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2019;143(9):1149–53.
82. Weerakkody Y, Bell D, Hacking C, et al. Follicular bronchiolitis. Reference article, Radiopaedia.org 2022. DOI: 10.53347/rID-16671
83. Keefer K, Bender R, Liao J, Sivik J, Van de Louw A. Characteristics of pulmonary complications in non-Hodgkin’s lymphoma patients treated with rituximab-containing chemotherapy and impact on survival. *Ann Hematol*. 2018;97(12):2373–80.
84. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):653–62.

85. Helman DL, Byrd JC, Ales NC, Shorr AF. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest*. 2002;122(3):785–90.
86. Akosman C, Ordu C, Eroglu E, Oyan B. Development of acute pulmonary hypertension after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and the review of the literature. *Am J Ther*. 2015;22(3):e88-92.
87. Kharel P, Uprety D, Chandra AB, Hu Y, Belur AA, Dhakal A. Bortezomib-Induced Pulmonary Toxicity: A Case Report and Review of Literature. *Case Reports in Medicine*. 2018;2018:e2913124.
88. Bellaiche M, Ategbro S, Krumholz F, Ludwig T, Miqdady M, Abkari A, et al. A large-scale study to describe the prevalence, characteristics and management of functional gastrointestinal disorders in African infants. *Acta Paediatr*. 2020;109(11):2366–73.
89. Galli E, Cuccaro A, Maiolo E, Bellesi S, D’Alò F, Fusco D, et al. Comorbidity assessment to determine prognosis in older adult patients with classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2020;38(2):153–61.
90. Gordon MJ, Duan Z, Zhao H, Nastoupil L, Ferrajoli A, Danilov AV, et al. A novel comorbidity score for older adults with non-Hodgkin lymphoma: the 3-factor risk estimate scale. *Blood Adv*. 2023;7(11):2632–42.
91. Mead M, Cederleuf H, Björklund M, Wang X, Relander T, Jerkeman M, et al. Impact of comorbidity in older patients with peripheral T-cell lymphoma: an international retrospective analysis of 891 patients. *Blood Advances*. 2022;6(7):2120–8.
92. Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, Joosten P, Beerden T, Storm H, et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;165(4):489–96.
93. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

94. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer*. 2015;15:850.

95. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096–107.

96. Pannu B, Iyer V, Chaffee K, Achenbach S, Timothy C, Shanafelt T. Incidence and characteristics of pleural effusions in patients with chronic lymphocytic leukemia- A 16 year experience. *European Respiratory Journal*. 2016;48(suppl 60).

97. Sun J, Li G, Zhang N, Li S, Chen R. [Analysis of lymphoma presenting with pulmonary symptoms: report of 79 cases]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2014;37(8):597–600.

98. Гончарь МО, Сенаторова ГС, Черненко ЛМ. Сучасні принципи діагностики та терапії бронхообструктивного синдрому залежно від етіологічного чинника: Метод. Вказ. для підготовки до диференційованого заліку студентів 5-6 курсів та інтегрованого практично-орієнтованого іспиту випускників медичних вузів III-IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини. Харків, ХНМУ; 2018. 32 с.

99. Liju A, Sharma N, Milburn H. An unusual cause of bronchial obstruction. *Lung India*. 2012;29(2):182–4.

100. Imanishi S, Shinohara T, Naruse K, Ogushi F. Overlapping lung parenchymal and bronchial lesion and hilar lymphadenopathy in pulmonary actinomycosis mimicking lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016216308.

101. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures,

Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016;150(2):426–41.

102. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. B: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>

103. Mediastinal Lymphadenopathy - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mediastinal-lymphadenopathy>

104. Dao A, McDonald MM, Savage PB, Little DG, Schindeler A. Preventing osteolytic lesions and osteomyelitis in multiple myeloma. *J Bone Oncol*. 2022;37:100460.

105. Restrictive Lung Disease - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/restrictive-lung-disease>

106. Bao L, Wang Y, Lu M, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2020. doi:10.1002/cam4.3594

107. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624–1636. doi:10.1001/jama.2022.18331.

108. Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, et al. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 14(2):e22585.

109. Bruce JT, Tran JM, Phillips G, Elder P, Mastronarde JG, Devine SM, et al. Chemotherapeutic agents increase the risk for pulmonary function test abnormalities in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(5):325–9.

110. Franzen D, Ciurea A, Bratton DJ, Clarenbach CF, Latshang TD, Russi EW, et al. Effect of rituximab on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;37:24–9.



111. Myrdal OH, Kanellopoulos A, Christensen JR, Ruud E, Edvardsen E, Kongerud J, et al. Risk factors for impaired pulmonary function and cardiorespiratory fitness in very long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Acta Oncol.* 2018;57(5):658–64.

112. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):185-217. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0006

113. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.00

114. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(11):1218-1230. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0054

115. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020;95(3):316-327. DOI: 10.1002/ajh.25696

116. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021;32(3):309-322. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>

117. Наказ Міністерства охорони, здоров'я України, № 710. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома». 2015.

118. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, № 866. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої),

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна». 2013.

119. Naeim F, Nagesh Rao P, Song SX, Grody WW. 26 - Mature B-Cell Neoplasms—Overview. В: Naeim F, Nagesh Rao P, Song SX, Grody WW, за ред. Atlas of Hematopathology. Academic Press; 2013. p. 325–33. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123851833000267>

120. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219–34.

121. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.

122. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: RP Gale, KR Rai, editors. Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions. 1987;253-264.

123. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242

124. World Health Organization. Resolution WHA57.17. Global strategy on diet, physical activity and health 57th World Health Assembly resolutions and decisions, annexes. 2004.

125. Mannino D, Buist A, Petty T, Enright P, Redd S. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. Thorax. 2003;58(5):388–93.

126. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0676282-06>

127. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0271282-05>

128. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет].. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0356282-09>

129. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет].. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0593282-04>

130. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет].. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0436282-06>

131. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Доступний у: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0555282-13>

132. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021.

133. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34 (3):648-654. DOI: 10.1183/09031936.00102509

134. SO “National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine”, Feshchenko YI, Gavrysyuk VK, Dziublyk AY, Mostovoy YM, Pertseva TA, et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. *UPJ*. 2020;109(3):5–36.

135. Ware JEJ. SF-36 Health Survey Update. *Spine*. 2000;25(24):3130–9.

136. EuroQol Research foundation. EQ-5D-5L User Guide Version 3.0. 2019.

137. Gunstone C. Pulse oximetry in primary care. *Br J Gen Pract*. 2011;61(589):497.

138. Chuchalyn A. H. *Respyratornaia medytsyna*. Litera. 2017;1:640.

139. Miller MR. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319–38.

140. 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.* 22, Квітень 2020;10(4):1–11.

141. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. *Principles of Biostatistics*. CRC Press; 2022. 735 с.

142. Бабієнко ВВ, Мокієнко АВ, Левковська ВЮ. Біостатистика: навчально-методичний посібник [Інтернет]. 2022 [цит. за 27, Січень 2023]. Доступний у: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11378>

143. М. І. Гуменюк, Г. Л. Гуменюк, М. І. Линник, В. І. Ігнат'єва. Можливості комп'ютерної томографії в обстеженні хворих на бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень та в дослідженні мінеральної щільності кісткової тканини. *Астма та Алергія*. 2019;(2):46–55.

144. Lynnik MI, Gumenyuk GL, Musienko NM. Possibilities of multi-slice spiral computed tomography using for patient with chronic obstructive pulmonary disease and asthma examination. *Asthma and Allergy*. 2009;(3–4):55–61.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК А

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гашинова К. Ю., Усенко Г. В. Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Астма та алергія. 2023; 1: 28–35. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-28-35.
2. Гашинова К. Ю., Усенко Г. В. Якість життя пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями залежно від наявності респіраторних симптомів, супутніх захворювань органів дихання та показників функції зовнішнього дихання. Український пульмонологічний журнал. 2023;3:9-15. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-9-15.
3. Гашинова К. Ю., Усенко Г. В. Супутня легенева патологія при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях: реалії проблеми в Дніпровському регіоні. Медичні перспективи. 2021; 26( 4): 62-67. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248090.
4. Usenko G., Gashynova K.. Radiological Findings on Chest Computed Tomography in Patients With the Primary Diagnosed Chronic Lymphoproliferative Diseases. Cureus. 2022; 14(3): e22935. DOI: 10.7759/cureus.22935.
5. Gashynova K, Usenko H. Rate of respiratory symptoms in naïve patients with Chronic lymphocytic leukemia. European Respiratory Journal. 2020 56: 1913. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1913.
6. Usenko G., Gashynova K. P.22 Chest HRCT findings in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.29.
7. Usenko G., Gashynova K.. P.23 Prevalence and structure of pulmonary comorbidity in patients with chronic lymphoproliferative diseases. Abstract book “International Workshop on Lung Health”. 2022;P.30.

8. Gashynova K, Usenko G. Respiratory symptoms (RS) and pulmonary function (PF) in patients (pts) with chronic lymphoproliferative diseases (CLPD). *European Respiratory Journal* Sep 2023, 62 (suppl 67) PA4394; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA4394.

Продовж. дод. А

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

- 1) Конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2020, форма участі – публікація тез, постерна доповідь;
- 2) Конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2022, форма участі – публікація тез, постерна доповідь;
- 3) Конгрес Європейського респіраторного товариства (ERS) 2023, форма участі – публікація тез, постерна доповідь;
- 4) Міжнародна науково-практична конференція “9th International Workshop on Lung Health”, 2022, форма участі – публікація тез, дві постерні доповіді);
- 5) Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», 2021, форма участі – постерна доповідь;
- 6) Всеукраїнська науково-практична конференція «Різдвяні читання», 2021, форма участі – усна доповідь;
- 7) Науково-практична конференція «Ковідна школа», 2022, форма участі – постерна доповідь.

## ДОДАТОК Б

## Опитувальник SF-36

1. Загалом, як би Ви оцінили Ваше здоров'я: (обведіть одне)

Відмінне/ Дуже добре/ Добре/ Задовільне/ Погане

2. У порівнянні з минулим роком, як би Ви в цілому оцінили Ваше здоров'я в даний час? (обведіть одне)

Набагато краще, ніж рік тому/ Трохи краще, ніж рік тому/ Приблизно таке ж, як і рік тому/ Дещо гірше, ніж рік тому/ Набагато гірше, ніж рік тому.

3. Наступні пункти про різні види діяльності, які Ви могли б виконувати протягом звичайного дня. Чи Ваше здоров'я обмежує Вас в даний час у цих видах діяльності? Якщо так, то наскільки?

Вид діяльності (позначте кожен відповідь X)	Так, сильно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
<b>а.</b> Енергійні види діяльності, такі як біг, піднімання важких предметів, участь в активних видах спорту			
<b>б.</b> Заходи з помірним фізичним навантаженням, такі як переміщення столу, штовхання пирососа, боулінг або гра в гольф			
<b>в.</b> Піднімання або носіння бакалії			
<b>г.</b> Сходження на кілька сходових маршів			
<b>д.</b> Сходження на один сходовий марш			
<b>е.</b> Нахили, стояння навколішки або зігнувшись			
<b>є.</b> Проходження відстані більше милі (більше 1,6 км)			



ж. Проходження кількох кварталів			
з. Проходження одного кварталу			
и. Купання або одягання			

4. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з причини Вашого фізичного здоров'я?

(Позначте кожную відповідь X)	Так	Ні
а. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
б. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
в. Були обмежені у здійсненні певного виду роботи або іншої діяльності		
г. Були труднощі при виконанні роботи або іншої діяльності (наприклад, були потрібні додаткові зусилля)		

5. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з причини якихось емоційних проблем (наприклад, почуття депресії або тривоги)?

(Позначте кожную відповідь X)	Так	Ні
а. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
б. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
в. Не виконували роботу або іншу діяльність так само ретельно, як зазвичай		

6. Протягом останніх 4 тижнів наскільки Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашому звичайному соціальному життю з сім'єю, друзями, сусідами або іншими групами? (обведіть одне)

Зовсім не заважало/ Трохи/ Помірно/ Зовсім небагато/ Надзвичайно заважало

7. Протягом останніх 4 тижнів чи відчували Ви фізичний біль? (обведіть одне)

Відсутній/ Дуже легкий/ Легкий/ Помірний/ Сильний/ Дуже сильний

8. Протягом останніх 4 тижнів наскільки біль заважав Вашій нормальній роботі (включаючи роботу і поза домом, і вдома)? (обведіть одне)

Зовсім не заважав/ Трохи/ Помірно/ Досить заважав/ Надзвичайно заважав

9. Ці запитання про те, як Ви почувалися і що було з Вами протягом останніх 4 тижнів. На кожне запитання, будь ласка, дайте одну відповідь, яка є найближчою до того, як Ви почувалися. Кількість часу за останні 4 тижні (позначте кожну відповідь X)

	Весь час	Більшість часу	Велика частина часу	Деякий час	Трохи часу	Зовсім не було
а. Чи почувалися Ви сповненим бадьорості?						
б. Чи були Ви дуже знервовані?						
в. Чи почувалися Ви таким пригніченим, що ніщо не могло підняти Вам настрій?						
г. Чи почувалися Ви спокійно?						
д. Чи були Ви сповнені енергії?						
е. Чи відчували Ви						

сум та спустошення?						
є. Чи почувалися Ви змученим?						
ж. Чи були Ви щасливою людиною?						
з. Чи відчували Ви втому?						

10. Протягом останніх 4 тижнів скільки часу Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашій громадській діяльності (наприклад, відвідування друзів, родичів та ін.)? (обведіть одне)

Весь час/ Більша частина часу/ Частина часу/ Трохи часу/ Не заважало

11. Кожне з наступних тверджень для Вас ІСТИНА чи БРЕХНЯ?

	Безумовно істина	Більше істина, ніж брехня	Не знаю	Більше брехня, ніж істина	Безумовно брехня
а. Здається, мені захворіти легше, ніж іншим людям					
б. Я такий же здоровий, як і будь-хто, кого я знаю					
в. Я очікую, що моє здоров'я погіршиться					
г. Моє здоров'я відмінне					

## ДОДАТОК В

### Опитувальник EQ-5D-5L

Для кожної групи тверджень позначте, будь ласка, ОДНУ клітинку, що найбільш точно передає СЬОГОДНІШНІЙ стан Вашого здоров'я.

#### РУХЛИВІСТЬ

- У мене немає проблем з пересуванням пішки
- У мене є незначні проблеми з пересуванням пішки
- У мене є помірні проблеми з пересуванням пішки
- У мене є серйозні проблеми з пересуванням пішки
- Я не можу ходити пішки

#### ДОГЛЯД ЗА СОБОЮ

- У мене немає проблем із самостійним миттям або одяганням
- У мене є незначні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- У мене є помірні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- У мене є серйозні проблеми із самостійним миттям або одяганням
- Я нездатний(-а) самостійно митися або вдягатися

#### ЗВИЧАЙНА ПОВСЯКДЕННА ДІЯЛЬНІСТЬ *(наприклад, робота, навчання, хатня робота, участь у справах сім'ї або дозвілля)*

- Я можу без труднощів займатися своєю звичайною повсякденною діяльністю
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю помірні труднощі
- Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю серйозні труднощі
- Я нездатний(-а) займатися звичайною повсякденною діяльністю

#### БІЛЬ / ДИСКОМФОРТ

- Я не відчуваю болю або дискомфорту
- Я відчуваю незначний біль або дискомфорт
- Я відчуваю помірний біль або дискомфорт
- Я відчуваю сильний біль або дискомфорт
- Я відчуваю надзвичайно сильний біль або дискомфорт

#### ТРИВОГА / ДЕПРЕСІЯ

- Я не відчуваю тривоги або депресії
- Я відчуваю незначну тривогу або депресію
- Я відчуваю помірну тривогу або депресію
- Я відчуваю сильну тривогу або депресію
- Я відчуваю надзвичайно сильну тривогу або депресію

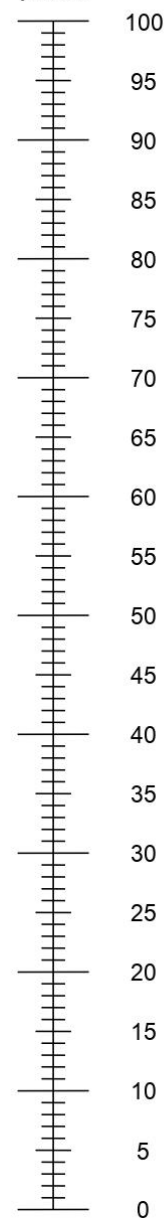
Продовж. дод. В

**Опитувальник EQ-5D-5L (ВАШ)**

- Ми хотіли би дізнатися, наскільки гарний або поганий стан Вашого здоров'я СЬОГОДНІ.
- На шкалі подано значення від 0 до 100.
- 100 відповідає найкращому стану здоров'я, який Ви можете собі уявити.
- 0 відповідає найгіршому стану здоров'я, який Ви можете собі уявити.
- Щоби показати, який у Вас СЬОГОДНІ стан здоров'я, поставте на шкалі хрестик (X).
- У поданій нижче клітинці запишіть, будь ласка, число, яке Ви відмітили на шкалі.

СТАН ВАШОГО ЗДОРОВ'Я СЬОГОДНІ =

Найкращий стан  
здоров'я, який  
Ви можете собі  
уявити



Найгірший стан  
здоров'я, який  
Ви можете собі  
уявити

## ДОДАТОК Г1

## Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор  
 Комунальне підприємство  
 «Регіональний медичний центр  
 родинного здоров'я»  
 Дніпропетровської  
 обласної ради»



Олексій ВЛАСОВ

« 11 » 10 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:  
 Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Гашинова К. Ю., Усенко Г. В.
3. Джерела інформації:  
 Стаття: Стаття: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)  
 Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради», онкогематологічний центр.
5. Загальна кількість спостережень – 32.
6. Строки впровадження: 04.01.2023 по 10.04.2023 рр.
7. Ефективність впровадження: 94%  
 Запропонований спосіб дав змогу діагностувати порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із супутньою хронічною лімфопроліферативною патологією з метою подальшого призначення бронхолітичної терапії для покращення якості життя пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції:  
 Не висувалося

Відповідальна за впровадження  
 медична директорка з педіатрії  
 та онкогематології

Наталія АРТЬОМОВА

**ДОДАТОК Г2**  
**Акти впровадження**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Генеральний директор  
КНП «МКЛ № 4» ДМР  
Бут І.О.  
« 05 » / 10 / 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва впровадження:** «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Гашинова К. Ю., Усенко Г. В.

**3. Джерела інформації:**

Стаття: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, міський гематологічний центр

**5. Загальна кількість спостережень - 46**

**6. Строки впровадження:** 05.01.2022 по 10.04.2023 рр.

**7. Ефективність впровадження: 96%**

Запропонований спосіб дав змогу діагностувати порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із супутньою хронічною лімфопроліферативною патологією з метою подальшого призначення бронхолітичної терапії для покращення якості життя пацієнтів.

**8. Зауваження, пропозиції:**

Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Завідувач  
терапевтичного відділення



Ганна УСЕНКО

**ДОДАТОК ГЗ**  
**Акти впровадження**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Генеральний директор  
КНП «МКЛ № 4» ДМР  
Бут Н.О.  
2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва впровадження:** «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Гашинова К. Ю., Усенко Г. В.

**3. Джерела інформації:**

Стаття: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, відділення терапії

**5. Загальна кількість спостережень - 25**

**6. Строки впровадження:** 05.01.2023 по 10.04.2023 рр.

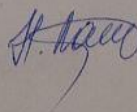
**7. Ефективність впровадження: 96%**

Запропонований спосіб дав змогу діагностувати порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із супутньою хронічною лімфопроліферативною патологією з метою подальшого призначення бронхолітичної терапії для покращення якості життя пацієнтів.

**8. Зауваження, пропозиції:**

Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Завідувач  
терапевтичного відділення



Наталія ЛАКША



## ДОДАТОК Г4

## Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «МКЛ № 4» ДМР

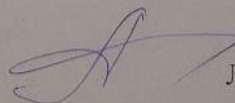
Бут Н.О.

« 04 » / 01 / 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Гашинова К. Ю., Усенко Г. В.
3. Джерела інформації:  
Стаття: Стаття: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)  
КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, Міський центр по лікуванню професійних захворювань.
5. Загальна кількість спостережень – 32.
6. Строки впровадження: 04.01.2023 по 10.04.2023 рр.
7. Ефективність впровадження: 94%  
Запропонований спосіб дав змогу діагностувати порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із супутньою хронічною лімфопроліферативною патологією з метою подальшого призначення бронхолітичної терапії для покращення якості життя пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції:  
Не висувалося

Відповідальний за впровадження  
Завідувач міського центру по лікуванню  
професійних захворювань



Людмила ГЛИНЯНА

## ДОДАТОК Г5

### Акти впровадження

#### ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного медичного  
університету

д. мед. н., професор Гудар'ян О. О.



10 2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор К. Ю. Гашинова; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Г. В. Усенко.
3. Джерело інформації: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету.
5. Термін впровадження: 2022-2023 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням захворювань дихальних шляхів, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів діагностики порушень функції зовнішнього дихання.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Відповідальна за навчальний процес  
на кафедрі

к. мед. н., доцент

Катерина ДМИТРЕНКО

## ДОДАТОК Г6

### Акти впровадження

#### ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного медичного  
університету

д. мед. н., професор Гудар'ян О. О.



10 2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».
2. Ким та коли запропонований: Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор К. Ю. Гашинова; аспірант кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету Г. В. Усенко.
3. Джерело інформації: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету.
5. Термін впровадження: 2022-2023 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням захворювань дихальних шляхів, що дозволяє покращувати опанування студентами принципів діагностики порушень функції зовнішнього дихання.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Відповідальна за навчальний процес  
на кафедрі

к. мед. н., доцент

Валерія ДМИТРИЧЕНКО

## ДОДАТОК Г7

## Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

/ Генеральний директор  
КНП «Міська лікарня № 9»  
Кам'янської міської ради

А.К. Каграманян

« 14 » 12 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Діагностика порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:  
Дніпровський державний медичний університет, 49033, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Гашинова К. Ю., Усенко Г. В.
3. Джерела інформації:  
Стаття: Стаття: Респіраторні симптоми та функція зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями/ К. Ю. Гашинова, Г. В. Усенко // Астма і алергія. – 2023. - №1. – С. 28-35.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)  
КНП «Міська лікарня № 9» Кам'янської міської ради, гематологічне відділення.
5. Загальна кількість спостережень – 32.
6. Строки впровадження: 04.01.2023 по 10.04.2023 рр.
7. Ефективність впровадження: 94%  
Запропонований спосіб дав змогу діагностувати порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із супутньою хронічною лімфопроліферативною патологією з метою подальшого призначення бронхолітичної терапії для покращення якості життя пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції:  
Не висувалося

Відповідальна за впровадження  
Завідувачка гематологічним відділенням

І.М. Ющенко