

І.Є. Дзись¹, О.Я. Томашевська², Є.І. Дзись², О.Й. Даниш¹¹Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Прогностичне значення маркерів системного запалення для перебігу негоджкінських лімфом і хронічної лімфоцитарної лейкемії

Мета дослідження — з'ясувати зв'язок між показниками системного запалення та прогнозом перебігу В-клітинних негоджкінських лімфом (НГЛ) і хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 45 пацієнтів віком 26–80 років: 36 — із НГЛ і 9 — із ХЛЛ, 19 первинних. Визначали рівні інтерлейкіну (ІЛ)-6, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , коагулологічні параметри та показники загальної виживаності за період 35 міс. **Результати.** Встановлено, що системна запальна відповідь асоційована з несприятливим прогнозом перебігу НГЛ і ХЛЛ, зокрема з прогресуванням хвороби, анемією, гіперкоагуляцією та ризиком виникнення тромбозу. Загальна виживаність пацієнтів значущо знижується, якщо до початку курсу лікування в них виявляють маркери активного системного запалення, такі як швидкість осідання еритроцитів >30 мм/год, рівні ФНП- $\alpha \geq 1,45$ пг/мл, ІЛ-6 $>2,0$ пг/мл, фібриногену ≥ 6 г/л, а також анемію з рівнем гемоглобіну <120 г/л та гіперкоагуляцію з рівнем розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) >4 мг/дл. Серед запальних маркерів рівень ІЛ-6 >2 пг/мл є незалежним предиктором смерті від будь-яких причин. **Висновок.** Рівні ІЛ-6, ФНП- α , фібриногену в крові та швидкість осідання еритроцитів, поряд із рівнями гемоглобіну й РФМК, слід застосовувати як додаткові прогностичні критерії перебігу НГЛ і ХЛЛ.

Ключові слова: системне запалення, гіперкоагуляція, анемія, негоджкінські лімфоми, хронічна лімфоцитарна лейкемія, прогноз, загальна виживаність.

Вступ

У структурі захворюваності на злоякісні хвороби крові в Україні частота лімфоїдних неоплазій із зрілих клітин становить 52,1%, зокрема негоджкінських лімфом (НГЛ) — 18,6%, хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) — 22,4% (Новак В.Л. та співавт., 2016). В останні роки прогноз перебігу цих новоутворень значно покращився завдяки застосуванню сучасної поліхіміотерапії та біологічних препаратів. Так, понад половина пацієнтів із дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) можуть розраховувати на тривалу, вільну від хвороби виживаність у разі застосування терапії за схемами CHOP і R-CHOP, однак у 1/3 випадків виникає рецидив або рефрактерність до стандартної терапії (Friedberg J.W., 2011). Несприятливі прогностичні чинники перебігу НГЛ об'єднані в міжнародному прогностичному індексі (МПІ), проте наслідки хвороби в пацієнтів з ідентичними МПІ нерідко різняться. Тому науковці дослідження спрямовані на пошук нових прогностичних біомаркерів, які дозволили б в кожному випадку визначити ступінь ризику, створюючи підстави для індивідуально підбраної терапії (Zhao S. et al., 2016).

Вагому роль для росту й метастазування злоякісних пухлин має їх мікрооточення, клітини якого продукують прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ)-6, -1 α , -8, G-CSF/CSF3, CCL3 та ін. Встановлено, що рівні цитокінів у крові мають велике значення для прогнозування виживаності хворих на гематологічну неоплазію, зокрема на НГЛ і ХЛЛ (Yoon J.Y. et al., 2012; Zhao S. et al., 2016). Це зумовлено впливом цитокінів на проліферацію, диференціацію та міграцію пухлинних і стромальних клітин, а також на регуляцію комунікації між пухлиною і стромою та взаємодію пухлини з позаклітинним матриксом (Balkwill F., Mantovani A., 2001). Прозапальні цитокіни змінюють антикоагулянтні властивості ендотелію на прокоагулянтні (Lee A.Y., 2006), що сприяє утворенню в мікрооточенні пухлинних депозитів фібрину, який забезпечує «риштування» для інвазійного росту злоякісних клітин (Vossaccio S., Comoglio P.M., 2009). Крім того, системна запальна відповідь у пацієнтів з лімфоїдною неоплазією є однією з причин розвитку анемії (анемія запалення, чи анемія хронічних хвороб), яка свідчить

про несприятливий прогноз перебігу новоутворення (Hong J. et al., 2014; Барілка В.А. та співавт., 2015).

Слід відзначити, що зв'язки між рівнем цитокінів та виживаністю вивчають, зазвичай, у пацієнтів із окремими лімфоїдними неоплазіями, наприклад ДВВКЛ (Zhao S. et al., 2016). Щодо пацієнтів із різними типами зрілоклітинних лімфоїдних новоутворень, то таких досліджень не проводили, хоча це було б важливо для з'ясування універсального значення окремих цитокінів у прогнозуванні перебігу цієї категорії хвороб.

Мета дослідження — з'ясувати зв'язки між такими показниками системного запалення, як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівні фібриногену, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини (ФНП)- α у крові, та прогнозом перебігу В-клітинних НГЛ і ХЛЛ.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 45 пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями зі зрілих В-клітин: 36 із НГЛ і 9 із ХЛЛ (26 чоловіків і 19 жінок; вік — 26–80 років, медіана — 60 років), 19 пацієнтів із вперше діагностованою хворобою.

Критеріями виключення з дослідження були: інфекційні чи інші запальні хвороби, тромбоз і тромбоемболія впродовж останніх 3 міс, лікування антикоагулянтами, хірургічні втручання чи променева терапія за останні 2 тиж.

Серед хворих на НГЛ більшість становили пацієнти з ДВВКЛ — 23 особи, в інших діагностовано лімфому з малих клітин — у 2, маргінальної зони — у 3, з клітин мантії — у 2, фолікулярну лімфому — у 2, лімфоплазмочитарну лімфому (макроглобулінемія Вальденстрема) — у 4 пацієнтів.

Серед 30 хворих на НГЛ (після виключення 4 пацієнтів із лімфоплазмочитарною лімфомою і 2 хворих із рецидивом) визначено I стадію хвороби — у 4 (13,3%), II — у 8 (26,7%), III — у 4 (13,3%), IV — у 14 (46,7%) хворих. Серед хворих на ХЛЛ II стадію встановлено у 1 (11,1%), III — у 3 (33,3%) і IV — у 5 (55,6%) осіб.

Пацієнтам проведено комплексне клініко-гематологічне обстеження перед призначенням хіміотерапії. Концентрацію в крові прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α визначали імунофермент-

ним методом за допомогою наборів реагентів А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» та А-8756 « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» фірми «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). Згідно з методикою дослідження, в нормі середня концентрація ІЛ-6 становить 2 пг/мл, діапазон — 0–10 пг/мл, ФНП- α — 0,5 пг/мл (0–6 пг/мл) відповідно. За даними J. Todd та співавторів (2013), які провели співзв'язання прозапальних цитокінів у 125 здорових осіб віком 40–65 років, верхня межа референтних значень для ІЛ-6 становить 4,45 пг/мл, ФНП- α — 2,53 пг/мл.

Визначали коагулологічні параметри: вміст у плазмі крові фібриногену (запальний маркер) та активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) наборами реагентів «Bio-Ksel System PT» та «Bio-Ksel System APTT» (Польща), коагулометром «СС-3003», рівень розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом за допомогою реактивів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія), концентрацію D-димеру імуноферментним методом набором реактивів D-9120 «D-димер-ИФА-БЕСТ» (Росія).

Спостереження пацієнтів проводили впродовж 35 міс із визначенням їх загальної виживаності та її зв'язку з наявністю ознак системної запальної відповіді на час клініко-лабораторного обстеження. Кінцевою точкою загальної виживаності була смерть від будь-яких причин. Її оцінювали за кривими Каплана — Мейєра, які порівнювали за допомогою F-критерію Кокса та критерію χ^2 , а також визначали кумулятивну 1- і 2-річну виживаність за допомогою таблиці дожиття. Проводили регресійний аналіз (Кокс-регресія) та послідовний аналіз Вальда. Для з'ясування кореляційних зв'язків застосовували критерій т-Кендалла. Статистичну обробку результатів дослідження проводили, застосовуючи пакет програм «Statistica for Windows 6.0» («Statsoft», США).

Результати та їх обговорення

У 5 (11,1%) хворих ІЛ-6 у крові не виявлено, в інших 40 (88,9%) його концентрація коливалася в межах 0,08–65,18 пг/мл (медіана — 2,67 пг/мл, міжквартильний інтервал — 1,37–9,40 пг/мл). У 18 (40,0%) хворих рівень ІЛ-6 перевищував референтне значення 4,45 пг/мл (Todd J. et al., 2013). У 35 (77,8%) хворих ФНП- α в крові не виявлено, у 10 (22,2%) рівень цього цитокіну становив 1,45–204,4 пг/мл. У 9 (20,0%) концентрація ФНП- α перевищувала референтне значення 2,53 пг/мл (Todd J. et al., 2013). Рівні запальних маркерів ІЛ-6 та/чи ФНП- α у пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ були підвищеними перед початком лікування у 21 (46,7%) випадку, що узгоджується з даними літератури (Матлан В.Л. та співавт., 2000; Домникова Н.П. і соавт., 2013).

У 28 (62,2%) пацієнтів рівень фібриногену в плазмі крові перевищував 4 г/л. У 20 (44,4%) виявляли підвищену ШОЕ (>15 мм/год). Рівень ШОЕ >30 мм/год, який вважають лабораторною ознакою інтоксикації у хворих на НГЛ і ХЛЛ, спостерігали у 13 (28,9%) пацієнтів. Показник ШОЕ прямо корелював із концентрацією ІЛ-6 ($t=0,27$; $p=0,017$). Ознаками системної запальної відповіді вважали ШОЕ >30 мм/год, рівні ІЛ-6 >4,45 пг/мл, ФНП- α >2,53 пг/мл і фібриногену >4 г/л. У 40 (88,9%) хворих у крові виявляли ті чи інші (зазвичай у поєднанні) лабораторні ознаки системної запальної відповіді.

Із прогресуванням хвороби наростали ознаки системного запалення, як видно із позитивної кореляції між ранговим показником стадії НГЛ і ХЛЛ та рівнем ІЛ-6 ($t=0,35$; $p=0,002$), а також із тенденцією до прямого зв'язку між стадією хвороби та концентрацією ФНП- α ($t=0,21$; $p=0,061$).

За період 35 міс померли 16 (35,6%) хворих. Оцінено виживаність пацієнтів, пов'язану з рівнем у крові прозапального цитокіну ІЛ-6. Встановлено, що кумулятивна частка загальної виживаності хворих є в значущій оберненій залежності від концентрації ІЛ-6 і становить при рівні ІЛ-6 >10 пг/мл — 30,0%, 2,67–10 пг/мл — 66,7%, <2,67 пг/мл — 78,0% ($\chi^2=12,1$; $p=0,002$) (рисунк).

Застосовуючи послідовний аналіз Вальда, визначено, що пороговою точкою концентрації ІЛ-6, яка найкраще передбачала віддалений прогноз, є 2,0 пг/мл. Порівнюючи загальну виживаність у підгрупах пацієнтів із рівнем ІЛ-6, вищим і нижчим від 2,0 пг/мл, встановлено, що кумулятивна частка загальної виживаності була значущо меншою у першій підгрупі (таблиця). Несприятливе прогностичне значення підвищеного рівня ІЛ-6 відображала також тенденція до прямої кореляції між ним та балами МПІ у хворих на НГЛ ($t=0,31$; $p=0,077$).

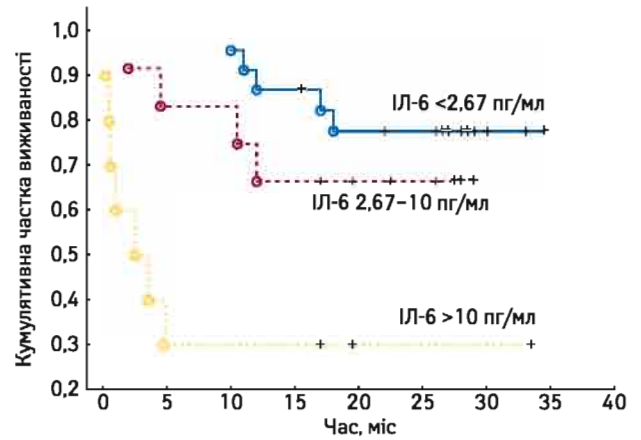


Рисунок. Криві Каплана — Мейєра загальної виживаності хворих на НГЛ і ХЛЛ залежно від рівня ІЛ-6. Повні дані (події) позначено маркером — «О», цензуровані дані — «+».

Таблиця. Загальна виживаність хворих на НГЛ і ХЛЛ залежно від рівня запальних маркерів

Предиктор	Кумулятивна частка виживаності (%) за		F-критерій Кокса, р
	12 міс	24 міс	
ІЛ-6 >2,0 пг/мл	62,6	45,0	0,002
ІЛ-6 <2,0 пг/мл	80,7	70,0	
ФНП- α \geq 1,45 пг/мл	45,8	22,0	0,040
ФНП- α 0 пг/мл	78,7	66,9	
Фібриноген \geq 6 г/л	45,0	—	0,010
Фібриноген <6 г/л	77,1	68,8	
ШОЕ >30 мм/год	45,8	26,0	0,042
ШОЕ \leq 30 мм/год	78,9	67,7	

Оцінено виживаність пацієнтів із НГЛ і ХЛЛ залежно від рівня у крові прозапального цитокіну ФНП- α . Значущо нижчою була загальна виживаність хворих із рівнем ФНП- α \geq 1,45 пг/мл порівняно з пацієнтами, в яких концентрацію ФНП- α у крові не визначено (див. таблицю). Залежність між рівнем ФНП- α і тривалістю життя виявляють і в пацієнтів з іншими гематологічними неоплазіями, зокрема з мієлодиспластичним синдромом (Бойко О.І. та співавт., 2015).

Рівень ФНП- α у крові пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ позитивно корелював із концентрацією β_2 -мікроглобуліну ($t=0,77$; $p=0,029$), подібно, як у дослідженні V. Jurisic та M. Colovic (2002) у хворих на множинну мієлому. Слід відзначити, що β_2 -мікроглобулін може індукувати експресію прозапальних цитокінів та координувати взаємодію між цитокінами та їх рецепторами (Li L. et al., 2016). Підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну безпосередньо пов'язане з пухлинним навантаженням на організм і прогресуванням хвороби та вважається несприятливим прогностичним маркером у пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями, зокрема входить до Міжнародної прогностичної системи балів для макроглобулінемії Вальденстрема (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia — IPSSWM), а також у визначення МПІ для фолікулярних лімфом (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — FLIPI)-2 (Yoo C. et al., 2014). За даними літератури, рівні як β_2 -мікроглобуліну, так і ФНП- α , позитивно асоційовані зі ступенем злоскісності НГЛ (Матлан В.Л. та співавт., 2000; Yoo C. et al., 2014).

Зниження загальної виживаності пацієнтів було пов'язане з рівнем фібриногену \geq 6 г/л (концентрацію встановлено емпірично, вона близька до верхнього міжквартильного значення 5,62 г/л). У 8 (17,8%) пацієнтів із таким рівнем фібриногену кумулятивна частка загальної виживаності впродовж 12 і 24 міс була значущо нижчою, ніж у 37 (82,2%) хворих із рівнем <6 г/л (див. таблицю).

Зниження загальної виживаності також пов'язане з показником ШОЕ >30 мм/год перед початком лікування (див. таблицю). Величина ШОЕ зворотно корелювала з рівнем гемоглобіну й кількістю еритроцитів ($t=-0,41$; $p=0,0003$ і $t=-0,36$; $p=0,002$ відповідно). Також виявлено тенденцію до зворотної кореляції між рівнями ІЛ-6 і гемоглобіну ($t=-0,20$; $p=0,053$). Ці залежності підтверджують, що однією з причин анемії у хворих на НГЛ і ХЛЛ є системне запалення. Зокрема В.А. Барілка та співавтори (2015) показали, що підвищення концентрації ФНП- α може індукувати

розвиток анемії вже на ранніх стадіях ХЛЛ. J. Нопг та співавторами (2014) встановлено, що наявність анемії є несприятливим прогностичним показником для перебігу ДВБКЛ. Знижений рівень гемоглобіну враховують для встановлення стадії ХЛЛ за K. Rai та J. Binet, а також для визначення прогнозу у хворих на макроглобулінемію Вальденстрама (система IPSSWM) та фолікулярну лімфому (індексні FLIPI і FLIPI-2). В обстежених хворих на НГЛ і ХЛЛ між рівнями гемоглобіну та β_2 -мікроглобуліну виявлено зворотну кореляцію ($\tau=-0,87$; $p=0,015$), що відображає взаємозв'язок між біомаркерами, які визначають категорію ризику та прогноз за IPSSWM і FLIPI-2.

Анемію з рівнем гемоглобіну <120 г/л виявлено у 22 (48,9%) пацієнтів із НГЛ і ХЛЛ, переважно легкого ступеня — у 15 (68,2%) з них, у 6 (27,3%) — середньої тяжкості та в 1 (4,5%) — тяжку форму. Оцінено виживаність хворих залежно від рівня гемоглобіну. Загальна виживаність була значущо нижчою в пацієнтів з анемією, про що свідчила її кумулятивна частка впродовж 12 міс — 63,7 і 73,5%, а впродовж 24 міс — 42,9 і 64,4% у пацієнтів із рівнем гемоглобіну, нижчим та вищим за 120 г/л відповідно ($p=0,030$).

Слід відзначити, що за моделлю А.А. Кногапа (2009) анемія з рівнем гемоглобіну <100 г/л пов'язана з підвищеним ризиком тромбозу у хворих на злоякісні пухлини, зокрема на лімфоми. Це можна пояснити виявленим у нашому дослідженні зв'язком між анемією та гіперкоагуляцією, а саме зворотною кореляцією між показником гематокриту та концентрацією D-димеру ($\tau=-0,34$; $p=0,019$), а також тенденцією до кореляції між рівнями гемоглобіну й D-димеру ($\tau=-0,20$; $p=0,059$). Найімовірніше, цей зв'язок опосередкований системним запаленням, яке може бути причиною розвитку як анемії, так і гіперкоагуляції.

Маркери гіперкоагуляції (підвищений рівень РФМК >4 мг/дл і/або D-димеру >250 нг/мл, і/або вкорочений АЧТЧ <30 с) визначали у 31 (68,9%) пацієнта. За даними літератури, гіперкоагуляція є несприятливим прогностичним біомаркером (Rubio-Jurado B. et al., 2015). Це підтверджено виявленою у хворих на НГЛ і ХЛЛ значущо нижчою загальною виживаністю при рівні РФМК у плазмі крові перед початком лікування >4 мг/дл (верхня межа норми), з кумулятивною часткою впродовж 12 міс — 47,7 і 87,7%, а впродовж 24 міс — 34,3 і 73,3% при рівні РФМК, вищому та нижчому за 4 мг/дл відповідно ($p=0,002$).

Застосовуючи метод пропорційної регресії ризиків (Кокс-регресія), проведено багатфакторну оцінку зв'язку з загальною виживаністю хворих на НГЛ і ХЛЛ різних клініко-лабораторних показників, а саме: маркерів системного запалення, гіперкоагуляції, анемії, дисліпидемії та балів загального стану за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group. Встановлено, що рівні ІЛ-6 >2 пг/мл і РФМК >4 мг/дл є незалежними предикторами часу настання події — смерті від будь-яких причин ($\chi^2=20,4$; $p=0,0001$). Отже, наявність системного запалення та гіперкоагуляції визначає несприятливий прогноз у хворих на НГЛ і ХЛЛ незалежно від інших предиктивних маркерів.

В обстежених пацієнтів ознаки системного запалення були пов'язані з гіперкоагуляцією, що підтверджують виявлені значущі прямі кореляції між рівнями ФНП- α та D-димеру ($\tau=0,25$; $p=0,014$), між рівнями ІЛ-6, фібриногену, ШОЕ, з одного боку, та РФМК — з іншого ($\tau=0,27$, $p=0,022$; $\tau=0,40$, $p=0,0002$ та $\tau=0,29$, $p=0,006$ відповідно), а також тенденції до кореляцій між рівнями ІЛ-6 та D-димеру ($\tau=0,18$; $p=0,084$), ІЛ-6 та АЧТЧ ($\tau=-0,18$; $p=0,098$). Подібні дані є й у джерелах літератури (Shorr A.F. et al., 2002).

Встановлено, що гіперкоагуляція може індукуватися злоякісними клітинами як безпосередньо, так і опосередковано через асоційовані з пухлинами цитокини, які продукуються макрофагами чи ендотеліальними клітинами, а ІЛ-6 визначено як ключовий регулятор паранеопластичного тромбоцитозу й гіперфібриногенемії (Kolodziejczyk J., Poncek M. B., 2013). Наявність ІЛ-6 у крові та рівень ФНП- α $>0,285$ пг/мл вважають чинниками, пов'язаними з ризиком венозного тромбоемболізму (Lim S. H. et al., 2016). Отже, запалення є одним із провідних механізмів у розвитку гіперкоагуляції та виникненні тромбів, які можуть спричинити летальний наслідок. У зв'язку з цим проаналізовано протоколи патологоанатомічного дослідження 8 померлих із НГЛ і ХЛЛ. У 4 з них на секції виявлено тромботичні ускладнення: тромбоемболію легеневої артерії в одному випадку та артеріальні тромбози у трьох випадках. В усіх померлих із тромбозом на час обстежен-

ня спостерігали ознаки системної запальної відповіді та гіперкоагуляції.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що системна запальна відповідь організму є несприятливою прогностичною ознакою щодо виживаності хворих на лімфоїдні неоплазії зі зрілих В-клітин НГЛ і ХЛЛ. Її негативні впливи можуть реалізуватися як через безпосереднє стимулювання прозапальними цитокинами пухлинного росту, так і через сприяння розвитку анемії та протромботичних розладів гемостазу. Це зумовлює доцільність визначення рівнів у крові ІЛ-6, ФНП- α , фібриногену й ШОЕ поряд із концентраціями гемоглобіну й РФМК — як прогностичних критеріїв перебігу НГЛ і ХЛЛ.

Висновки

1. У хворих на В-клітинні НГЛ і ХЛЛ системна запальна відповідь асоційована з вищими стадіями хвороби, підвищенням рівня β_2 -мікроглобуліну, анемією та гіперкоагуляцією.

2. Загальна виживаність пацієнтів із НГЛ і ХЛЛ значущо знижується, якщо до початку курсу лікування у крові виявляють маркери активного системного запалення, такі як ШОЕ >30 мм/год, рівні ФНП- α $\geq 1,45$ пг/мл, ІЛ-6 $>2,0$ пг/мл, фібриногену ≥ 6 г/л, а також анемію (рівень гемоглобіну <120 г/л) та гіперкоагуляцію (рівень РФМК >4 мг/дл).

Список використаної літератури

- Барілка В.А., Матлан В.Л., Примак С.В. та ін. (2015) Роль фактора некрозу пухлин і розчинних рецепторів у розвитку мієлосупресії при хронічній лімфоцитарній лейкемії. Гематологія і переливання крові: Міжвідом. зб. (Матеріали VI З'їзду гематологів та трансфузіологів України, 23–25 вересня 2015 р., Львів), 38: 349–350.
- Бойко О.І., Виговська Я.І., Даниш О.Й. та ін. (2015) Вплив прозапальних цитокинів (ІЛ-6 та TNF- α) на загальне виживання пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом. Гематологія і переливання крові: Міжвідом. зб. (Матеріали VI з'їзду гематологів та трансфузіологів України, 23–25 вересня 2015 р., Львів), 38: 354–356.
- Домникова Н.П., Долгих Е.Ю., Дьячкова Ю.А. и др. (2013) Исследование цитокинового баланса при лимфопролиферативных заболеваниях. Сиб. науч. мед. журн., 33(1): 20–27.
- Матлан В.Л., Володько Н.А., Барілка В.А. та ін. (2000) Продукція фактора некрозу пухлин при лімфопролиферативних захворюваннях: взаємодія пухлини та організму. Онкологія, 2(3): 167–171.
- Новак В.Л., Масляк З.В., Войціцький Ю.В. та ін. (2016) Показники діяльності гематологічної служби України в 2015 році. ЗУКЦ, Львів, 44 с.
- Balkwill F., Mantovani A. (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet, 357(9255): 539–545.
- Boccaccio C., Comoglio P.M. (2009) Genetic link between cancer and thrombosis. J. Clin. Oncol., 27(29): 4827–4833.
- Friedberg J.W. (2011) Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2011: 498–505.
- Hong J., Woo H.S., Kim H. et al. (2014) Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunotherapy. Cancer Sci., 105(12): 1569–1575.
- Jurisić V., Colović M. (2002) Correlation of sera TNF-alpha with percentage of bone marrow plasma cells, LDH, beta2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma. Med. Oncol., 19(3): 133–139.
- Khorana A.A. (2009) Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. Ann. Oncol., 20(10): 1619–1630.
- Kolodziejczyk J., Poncek M.B. (2013) The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression. Contemp. Oncol. (Pozn.), 17(2): 113–119.
- Lee A.Y. (2006) Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program: 438–443.
- Li L., Dong M., Wang X.G. (2016) The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. Chin. Med. J. (Engl.), 129(4): 448–455.
- Lim S.H., Woo S.Y., Kim S. et al. (2016) Cross-sectional study of patients with diffuse large B-cell lymphoma: assessing the effect of host status, tumor burden and inflammatory activity on venous thromboembolism. Cancer Res. Treat., 48(1): 312–321.
- Rubio-Jurado B., Tello-González A., Bustamante-Chávez L. et al. (2015) Circulating levels of urokinase-type plasminogen activator receptor and D-Dimer in patients with hematological malignancies. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk., 15(10): 621–626.
- Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. et al. (2002) D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. Chest, 121(4): 1262–1268.

Todd J., Simpson P., Estis J. et al. (2013) Reference range and short- and long-term biological variation of interleukin (IL)-6, IL-17A and tissue necrosis factor-alpha using high sensitivity assays. *Cytokine*, 64(3): 660–665.

Yoo C., Yoon D.H., Suh C. (2014) Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood Res.*, 49(3): 148–153.

Yoon J.Y., Lafarge S., Dawe D. et al. (2012) Association of interleukin-6 and interleukin-8 with poor prognosis in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 53(9): 1735–1742.

Zhao S., Bai N., Cui J. et al. (2016) Prediction of survival of diffuse large B-cell lymphoma patients via the expression of three inflammatory genes. *Cancer Med.*, 5(8): 1950–1961.

Прогностическое значение маркеров системного воспаления для течения неходжкинских лимфом и хронической лимфоцитарной лейкемии

И.Е. Дзись, А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись, О.И. Даныш

Резюме. Цель исследования — выяснить связи между показателями системного воспаления и прогнозом течения В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) и хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ). **Объект и методы исследования.** Обследовано 45 пациентов в возрасте 26–80 лет: 36 — с НХЛ и 9 — с ХЛЛ, из них 19 первичных. Определяли уровни интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , коагулологических параметров и общей выживаемости пациентов за период 35 мес. **Результаты.** Установлено, что системный воспалительный ответ ассоциирован с неблагоприятным прогнозом течения НХЛ и ХЛЛ, в частности с прогрессированием болезни, анемией, гиперкоагуляцией и риском возникновения тромбоза. Общая выживаемость пациентов достоверно ухудшается, если до начала курса лечения у них выявляют маркеры активного системного воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов >30 мм/ч, уровни ФНО- $\alpha \geq 1,45$ пг/мл, ИЛ-6 >2 пг/мл, фибриногена >6 г/л, а также анемию с уровнем гемоглобина <120 г/л и гиперкоагуляцию с уровнем растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) >4 мг/дл. Среди воспалительных маркеров уровень ИЛ-6 >2 пг/мл является независимым предиктором смерти от любых причин. **Вывод.** Уровни в крови ИЛ-6, ФНО- α , фибриногена и скорость оседания эритроцитов наряду с концентрациями гемоглобина и РФМК следует использовать как дополнительные прогностические критерии течения НХЛ и ХЛЛ.

Ключевые слова: системное воспаление, гиперкоагуляция, анемия, неходжкинские лимфомы, хроническая лимфоцитарная лейкемия, прогноз, общая выживаемость.

Prognostic value of systemic inflammation markers in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia

I. Y. Dzisz, O. Ya. Tomashevskaya, Y. I. Dzisz, O. Y. Danysch

Summary. *Objective* — to clarify relationships between markers of systemic inflammation and prognosis in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Object and methods.* We examined 45 patients aged 26–80 years: 36 with NHL and 9 with CLL, including 19 patients with newly diagnosed disease. We determined levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , blood coagulation parameters and overall survival rates during the follow-up period of 35 months. *Results.* It was established that the systemic inflammatory response is associated with negative prognostic markers in patients with NHL and CLL, including the progression of the disease, anemia, hypercoagulability and the risk of thrombosis. There was a significant worsening in the overall survival of patients with detected active systemic inflammation before initiation of treatment, such as erythrocyte sedimentation rate >30 mm/h, levels of TNF- $\alpha \geq 1.45$ pg/mL, IL-6 >2.0 pg/mL, fibrinogen >6 g/L, together with hemoglobin levels <120 g/L and soluble fibrin monomer complex (SFMC) levels >4 mg/dL. Among inflammatory markers, the IL-6 level >2 pg/mL is an independent predictor of death from any cause. *Conclusion.* Levels of IL-6, TNF- α , fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate along with hemoglobin and SFMC should be used as an additional prognostic criteria in patients with NHL and CLL.

Keywords: systemic inflammation, hypercoagulability, anemia, non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, prognosis, overall survival.

Адреса для листування:

Томашевська Олександра Яремівна
79010, Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра внутрішньої медицини № 2 стоматологічного факультету

Одержано 05.05.2017

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Коморбидність между тревожностью, эмоциональными расстройствами и хронической болью

По данным опроса взрослых с тревожностью, а также депрессией и биполярными расстройствами, около половины указанных пациентов отмечают наличие сопутствующей хронической боли. О таких результатах, полученных в новом исследовании и опубликованных в издании «Journal of Affective Disorders» 15 мая 2017 г., сообщили ученые Школы общественного здоровья Дж. Мэйлмана при Колумбийском университете (Mailman School of Public Health, Columbia University), США.

Комментируя работу, ведущий автор исследовательского проекта Сильвия Мартинс (Sílvia Martins), доктор медицинских наук, доцент эпидемиологии Школы общественного здоровья Дж. Мэйлмана, указала на то, что в настоящее время отмечается увеличение количества хронических соматических состояний, сопряженных с эмоциональными расстройствами и тревожностью. В нынешнем исследовании, согласно классификации «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» IV пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV — DSM-IV), проведены комплексная оценка данных обследований пациентов и анализ вероятных взаимосвязей между диагностированными тревожными и эмоциональными расстройствами и хроническими соматическими состояниями среди 5037 взрослых в Сан-Паулу, Бразилия. В ходе работы использованы данные самоотчетов пациентов, а также индивидуальных опросов участников.

В результате исследования выявлено, что среди лиц с эмоциональными расстройствами хронический болевой синдром был наиболее распространен, о чем сообщили 50% обследованных. Кроме того, среди прочих хронических соматических состояний

отмечены респираторные заболевания (33%), сердечно-сосудистые патологии (10%), ревматоидный артрит (9%) и сахарный диабет (7%). В дополнение к этому исследователи установили, что тревожные расстройства были распространены у 45% пациентов с хроническим болевым синдромом, респираторные нарушения — у 45% обследованных, ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания — у 11% лиц с тревожными нарушениями. Также отмечено, что наличие у пациента двух или более хронических заболеваний ассоциировалось с возрастанием риска развития эмоциональных или тревожных расстройств. Помимо этого, ученые показали наличие взаимосвязи между артериальной гипертензией и указанными психическими нарушениями в равной степени у 23% обследованных лиц.

Резюмируя итоги проведенной работы, доктор С. Мартинс отметила, что полученные результаты помогают расширить представление о реалиях взаимосвязи и бремени коморбидности физических и психических нарушений. Хронические заболевания в сочетании с психическими расстройствами должны рассматриваться клиницистами в ракурсе терапевтических задач, требующих безотлагательного и пристального внимания при планировании профилактических, оздоровительных и терапевтических мероприятий, особенно для пациентов с двумя и более хроническими состояниями.

Askari M.S., Andrade L.H., Filho A.Ch. et al. (2017) Dual burden of chronic physical diseases and anxiety/mood disorders among São Paulo Megacity Mental Health Survey Sample, Brazil. *J. Affect. Disord.*, May 15 [Epub. ahead of print].

Columbia University's Mailman School of Public Health (2017) Half of adults with anxiety or depression report chronic pain. *ScienceDaily*, May 31 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170531133242.htm>).

Наталья Савельева-Кулик