

# Клініко-гематологічні особливості діагностики неходжкінських лімфом з інфекційними ускладненнями на первинній ланці медичної допомоги

Л.Ф. Матюха, О.І. Погоріла, Г.В. Бацюра, Н.В. Малютіна, І.І. Сердюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Наведено дані стосовно особливостей перебігу неходжкінських лімфом з інфекційними ускладненнями у порівнянні з хворими без інфекційних ускладнень. Клінічні особливості перебігу та показники периферійної крові дозволяють виділити певні клініко-лабораторні показники для покращення діагностики неходжкінських лімфом на первинній ланці медичної допомоги.

**Ключові слова:** неходжкінські лімфони, інфекційні ускладнення, показники периферійної крові, особливості перебігу та діагностики неходжкінських лімфом на первинній ланці медичної допомоги.

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні лімфопроліферативних захворювань спостерігається зростання показників захворюваності та смертності від неходжкінських лімфом (НХЛ). Інфекційні ускладнення (ІУ) розвиваються досить часто та нерозривно пов'язані зі станом імунітету. ІУ у хворих на НХЛ погіршують загальний стан хворого, впливають на проведення курсової терапії, якість лікування та прогноз [1–5, 7–9].

Факторами, що спричиняють розвиток інфекції у хворих на НХЛ, є порушення фагоцитарного захисту, зниження клітинного та гуморального імунітету, пошкодження фізичних бар'єрів на шляху інфекції [1, 4, 7–12].

Розвиток вірусних інфекцій є актуальним питанням сьогодення. Досить часто гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) мають важкий перебіг та супроводжуються збільшенням периферійних лімфатичних вузлів (ЛВ). Найбільш частими причинами збільшення ЛВ є клітинна проліферація у відповідь на антигенну стимуляцію. Лімфаденопатія розвивається при захворюваннях, які супроводжуються гіперфункцією імунної системи. Збільшення ЛВ також виявляють при гематологічних (НХЛ, лімфогранулематоз, хронічний лімфолейкоз, гострий лейкоз) та негематологічних (рак легень, грудної залози, семінома, меланома) пухлинах. Діагностика збільшених ЛВ заснована на анамнестичних даних, клінічному обстеженні (характеристика ЛВ), інструментальних дослідженнях, біопсії збільшених ЛВ у разі підозри на пухлину або метастази у ЛВ [1, 4, 6, 12–14].

Пізнє звернення пацієнтів з НХЛ з III та IV стадіями захворювання впливає на результати лікування та прогноз в цілому. Пацієнти з НХЛ з приводу ІУ вперше звертаються здебільшого до лікаря первинної ланки медичної допомоги. У зв'язку з цим особливу увагу слід приділяти хворим з інфекційними захворюваннями та проявами лімфопроліферативного процесу.

Таким чином, урахувавши різні причини збільшення ЛВ, розвиток ІУ у хворих на НХЛ, дослідження клінічних та лабораторних показників для покращення діагностики та раннього виявлення НХЛ є актуальним.

**Мета дослідження:** вивчення клініко-гематологічних особливостей перебігу НХЛ з ІУ для виявлення клініко-лабораторних факторів, які покращать діагностику НХЛ на первинній ланці медичної допомоги.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 110 хворих на НХЛ з ІУ (I група). Вік пацієнтів – від 20 до 78 років (у середньому  $56,6 \pm 1,2$  року), чоловіків – 64 (58,2%) та жінок – 46 (41,8%). Для порівняння обстежено 41 хворого на НХЛ без ІУ (II група). Вік цих хворих становив від 22 до 85 років (у середньому  $58,5 \pm 2,4$  року), чоловіків – 27 (65,8%), жінок – 14 (34,1%). Також обстежено контрольну групу донорів ( $n=30$ ). Діагноз встановлено на підставі гістологічного дослідження ЛВ та уражених тканин, тип лімфони – за допомогою імунофенотипового дослідження пухлинних клітин периферійної крові та (або) кісткового мозку. Імунологічні дослідження проведені у відділі цитохімії та імуноцитології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України.

ІУ виявляли на основі клініко-гематологічних та додаткових інструментальних методів дослідження. Проводили аналіз частоти та структури ІУ. Виділення збудників інфекції проводили на живильних середовищах у бактеріологічному відділі централізованої клініко-діагностичної лабораторії Київської обласної клінічної лікарні. Проводили мікробіологічне дослідження посівів із носової порожнини, ротоглотки, сечі. Дослідження показників периферійної крові проводили у клінічному відділі централізованої клініко-діагностичної лабораторії КЗ КОР Київської обласної клінічної лікарні. Морфологічне оцінювання елементів гемопоєзу проводили в мазках периферійної крові, забарвлених за Паппенгеймом. Підрахунок виконано за допомогою гематологічних аналізаторів АВХ Micros 60 та АВХ Pentra XL 80. Математичне оброблення включало наступні методи: розрахунок первинних статистичних показників, виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками (за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера), установлення взаємозв'язку між змінними за допомогою параметричного та непараметричного кореляційного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед хворих I та II групи переважали чоловіки. Вік хворих статистично не відрізнявся. У хворих на НХЛ не виявлено статистичної залежності між показниками статі, віку та ІУ.

При встановленні діагнозу (ВООЗ, 2001) переважали НХЛ В-клітинного походження, що були виявлені у 102 (92,7%) хворих I групи та у 41 (100%) хворого II групи. НХЛ Т-клітинного походження було діагностовано тільки у групі з ІУ у 8 (7,3%)

Таблиця 1

Розподіл хворих на НХЛ за ступенем злоякісності

Варіант НХЛ	I група, n=110		II група, n=41		Усього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
НСЗ	83	75,4	37	90,2	120	79,5
ВСЗ	27	24,6	4	9,7	31	20,5
Усього	110	72,9	41	27,1	151	100

Таблиця 2

Розподіл хворих на НХЛ клінічними стадіями

Стадії захворювання	I група, n=110		II група, n=41		Усього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I	3	2,7	5	12,2	8	5,3
II	8	7,3	7	17,1	15	9,9
III	19	17,2	9	21,9	28	18,5
IV	80	72,7	20	48,8	100	66,2
Усього	110	72,8	41	27,2	151	100

Таблиця 3

Розподіл хворих на НХЛ клінічними стадіями

Показник	I група, n=110	II група, n=41	Контроль, n=30	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Лейкоцити, Г/л	19,07±2,31	13,57±2,34	6,6±0,3	<0,05	<0,001	<0,01
Еритроцити, Т/л	3,96±0,09	4,22±0,12	4,76±0,15	>0,05	<0,05	<0,01
Гемоглобін, г/л	115,51±2,48	123,1±3,49	142,1±2,29	>0,05	<0,01	<0,05
Гематокрит	31,33±0,89	35,69±1,83	40,1±0,7	>0,05	<0,01	<0,05
Тромбоцити, Г/л	208,2±10,82	292,9±41,92	327,9±16,35	<0,01	<0,01	>0,05
Паличкоядерні, %	3,79±0,42	4,02±0,57	2,29±0,31	>0,05	<0,01	<0,01
Сегментоядерні, %	37,01±2,50	51,27±3,50	62±1,32	<0,01	<0,01	<0,05
Лімфоцити, %	51,81±2,80	35,86±3,45	29,52±1,25	<0,01	<0,01	>0,05
Моноцити, %	5,18±0,42	6,40±0,80	4,28±0,50	>0,05	>0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	19,65±1,90	14,75±2,47	7,2±0,73	<0,1	<0,001	<0,01

Примітки:  $p_{1-2}$  – різниця між I та II групою;  $p_{1-3}$  – різниця між I групою та контролем;  $p_{2-3}$  – різниця між II групою та контролем.

хворих ( $\chi^2=5,23, p<0,05$ ). В обох групах переважали лімфоми із зрілих периферійних клітин низького ступеня злоякісності (НСЗ). У групі з ІУ більше виявлено лімфом високого ступеня злоякісності (ВСЗ), що склало 27 (24,6%) осіб, порівняно з групою без ІУ – у 4 (9,7%) пацієнтів ( $\chi^2=4,49, p<0,05$ ), що свідчить про зв'язок лімфом ВСЗ з ІУ (табл. 1).

Відповідно до Міжнародної клінічної класифікації (Ann Arbor, 1971) хворим було встановлено I, II, III та IV стадії захворювання. У більшості обстежених пацієнтів було діагностовано НХЛІ у III–IV стадії (табл. 2).

У 10% пацієнтів I групи було встановлено захворювання I та II стадії, III–IV стадії – у 90% випадків, а у хворих II групи з I та II стадіями – 29,3%, з III–IV стадіями – 70,7% випадків. У міру прогресування захворювання відзначали збільшення частоти інфекційних епізодів, які переважали в III–IV стадії захворювання. Виявлений статистичний зв'язок між стадією захворювання та ІУ ( $\chi^2=10,04; p<0,05$ ).

Симптоми пухлинної інтоксикації (В-симптоми – підвищення температури тіла вище 38°C, нічна пітливість, втрата маси тіла до 10 кг за 6 міс) на початку захворювання частіше виявляли у пацієнтів I групи – 87 (79,1%) проти 22 (53,7%) випадків у II групі ( $\chi^2=9,62, p<0,01$ ), що може свідчити про зв'язок симптомів пухлинної інтоксикації на початку захворювання з ІУ.

Розміри збільшених ЛВ коливались від 1 до 4 см у діаметрі у хворих з I–II стадією та від 3–5 см до великих конгломератів, що досягали 10–15 см у хворих з III–IV стадією. У хворих I групи на початку захворювання регіонарне збільшення периферійних ЛВ та лімфоїдної тканини вальдеєрового кільця виявляли у 12 (10,9%) хворих. У 26 (23,6%) хворих відзначали збільшення периферійних вузлів із залученням шийних, пахвових і пахвинних ділянок. У 10 (9,1%) хворих виявлено збільшення периферійних ЛВ та лімфовузлів медіастинальної ділянки. Збільшення периферійних та ЛВ абдомінальної групи виявляли у 38 (34,5%) хворих. У 10 хворих (9,1%) відзначали генералізоване збільшення ЛВ. У 14 (12,7%) хворих збільшення ЛВ не виявлено. Як видно з наведених даних, у хворих з ІУ переважно виявляли збільшення периферійних ЛВ та поєднання збільшення периферійних ЛВ з абдомінальними ЛВ.

У хворих II групи на початку захворювання регіонарне збільшення периферійних ЛВ та лімфоїдної тканини вальдеєрового кільця спостерігали у 9 (21,9%) хворих. У 7 (17,1%) відзначали системне збільшення периферійних вузлів із залученням шийних, пахвових і пахвинних ділянок. У 6 хворих (14,6%) визначали збільшення периферійних та ЛВ медіастинальної ділянки. Системну лімфаденопатію та

збільшення ЛВ абдомінальної групи виявляли у 9 (21,9%) хворих. У 4 хворих (9,8%) відзначали генералізоване збільшення ЛВ. У 6 (14,6%) хворих збільшення ЛВ не виявлено. Як видно з наведених даних, у хворих без ІУ переважало регіонарне збільшення периферійних ЛВ та поєднання збільшення периферійних ЛВ з абдомінальними ЛВ. Тобто проведені дослідження достовірного зв'язку локалізації збільшених ЛВ з ІУ не виявило ( $p > 0,05$ ).

Гепатомегалія на початку захворювання виявлена у 31 (28,2%) хворого І групи та у 7 (17,1%) ІІ групи. Спленомегалія виявлена у 33 (30%) хворих І групи та у 5 (12,2%) ІІ групи ( $\chi^2 = 5,58$ ;  $p < 0,05$ ). Серед цих хворих гепатоспленомегалію спостерігали у 16 (14,6%) пацієнтів з інфекціями та у 1 (2,4%) без інфекцій ( $\chi^2 = 5,62$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено достовірний зв'язок між показниками спленомегалії, гепатоспленомегалії та інфекційними ускладненнями на початку захворювання ( $p < 0,05$ ).

Інфекції в анамнезі виявлено у 59 (53,6%) хворих І групи та у 6 (14,6%) ІІ групи ( $\chi^2 = 22,93$ ;  $p < 0,001$ ). Хронічні інфекції до початку специфічної терапії виявлено у 52 (47,3%) хворих І групи та у 6 (14,6%) ІІ групи ( $\chi^2 = 15,74$ ;  $p < 0,001$ ). Виявлений статистичний зв'язок між інфекціями в анамнезі, хронічними вогнищами запалення та ІУ у хворих на НХЛ.

До лікування ІУ у пацієнтів із НХЛ виявлено у 48 випадках: одне вогнище інфекції – у 40 (36,4%) та два вогнища інфекції – у 8 (7,3%) хворих. За локалізацією переважали ІУ ЛОР-органів та нижніх дихальних шляхів бактеріального походження. Вірусні інфекції частіше виявляли до проведення специфічної терапії на початку захворювання. Переважно виявляли гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та герпетичну інфекцію (простий, оперізувальний герпес).

Під час дослідження показників периферійної крові на початку захворювання у пацієнтів І групи виявлено збільшення лейкоцитів ( $p < 0,05$ ), зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів гранулоцитів ( $p < 0,01$ ), підвищення кількості лімфоцитів ( $p < 0,01$ ), підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШОЕ) ( $p < 0,1$ ) у порівнянні з ІІ групою (табл. 3).

**Клинико-гематологические особенности диагностики неходжкинских лимфом с инфекционными осложнениями на первичном уровне медицинской помощи**  
**Л.Ф. Матюха, О.И. Погорелая, А.В. Бациора, Н.В. Малютин, И.И. Сердюк**

Приведены данные относительно особенностей течения НХЛ с инфекционными осложнениями в сравнении с больными без инфекционных осложнений. Клинические особенности течения заболевания и показатели периферической крови позволяют выделить определенные клинико-лабораторные показатели для улучшения диагностики НХЛ на первичном уровне медицинской помощи.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, инфекционные осложнения, показатели периферической крови, особенности течения и диагностики неходжкинских лимфом на первичном уровне медицинской помощи.

Під час дослідження клінічного перебігу НХЛ у І та ІІ групах виявлено статистичний зв'язок ІУ з ІІІ–ІV стадіями захворювання, симптомами пухлинної інтоксикації на початку захворювання, ураженням селезінки, гепатоспленомегалією на початку захворювання ( $p < 0,05$ ). Тобто, наведені вище показники свідчили про збільшення частоти розвитку ІУ у хворих на НХЛ.

На основі проведеного дослідження виявлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю ІУ у хворих на НХЛ та інфекціями в анамнезі, хронічними інфекціями, стадією захворювання, рівнем лейкоцитів та лімфоцитів периферійної крові та зворотний – з рівнем гемоглобіну, кількістю тромбоцитів, сегментоядерних нейтрофілів гранулоцитів, моноцитів периферійної крові ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлені клінічні та гематологічні особливості поліпшують діагностику НХЛ з ІУ на первинній ланці медичної допомоги. Сімейному лікарю необхідно приділяти особливу увагу хворим з інфекційними захворюваннями та лімфопроліферативним синдромом.

**ВИСНОВКИ**

1. Інфекційні ускладнення частіше виявляли на ІІІ–ІV стадіях захворювання, у хворих з лімфомами ВСЗ та Т-клітинними лімфомами, з симптомами пухлинної інтоксикації, спленомегалією та гепатоспленомегалією на початку захворювання ( $p < 0,05$ ).

2. Встановлено достовірний зв'язок між інфекціями в анамнезі, хронічними вогнищами запалення та інфекційними ускладненнями у хворих на НХЛ ( $p < 0,05$ ).

3. Під час дослідження показників периферійної крові у хворих з інфекційними ускладненнями на початку захворювання було виявлено збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, підвищення ШОЕ та зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту, сегментоядерних нейтрофілів гранулоцитів, тромбоцитів у порівнянні з хворими без інфекційних ускладнень ( $p < 0,05$ ).

**Clinico-hematological features of the course of non-Hodgkin lymphomas with infectious complications**  
**L.F. Matukha, O.I. Pogorila, A.V. Batsyura, N.V. Maljutina, I.I. Serduk**

The data on the characteristics of NHL with infectious complications compared with patients without infectious complications is given. The clinical course of the disease and the peripheral blood allow to distinguish clinical and hematological features for improving diagnosis of NHL in the primary level of medical care.

**Key words:** non-Hodgkin lymphomas, infectious complications, parameters of peripheral blood, features of the course of disease, diagnosis at the primary level of medical care.

**Сведения об авторах**

**Матюха Лариса Федоровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 288-10-34

**Погорелая Оксана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 288-10-34

**Бациора Анна Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 288-10-34

**Малютин Наталья Викторовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 288-10-34

**Сердюк Инна Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 288-10-34

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гайдукова С.М. Гематологія та трансфузіологія. – К.: «Три крапки», 2001. – 752 с.
2. Інфекційні ускладнення у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Нове в гематології та трансфузіології / Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Карнабеда О.А. та ін. – 2005. – Вип. 3. – С. 38–51.
3. Біологічні функції цитокінів. Нове в гематології та трансфузіології. / Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Попович Ю.Ю. – 2004. – Вип. 1. – С. 9–23.
4. Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М.А. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
5. Птушкин В.В., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 507–528.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: «Полиграф плюс», 2006. – 481 с.
7. Гусева С.А., Петруша А.О. Фебрильная нейтропения: методы профилактики и терапии // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – № 1 (6). – С. 48–57.
8. Матлан В.Л. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у онкогематологічних хворих // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – № 6 (6). – С. 5–15.
9. Семейная медицина: Підручник: у 3-х т. Т. 1 (Загальні питання сімейної медицини) / О.М. Гіріна, Л.М. Пасієшвілі, Г.С. Попік та ін. – К.: Медицина, 2013. – 672 с.
10. Чернобровий В.М. Загальна практика – сімейна медицина: основи інформатики, доказова медицина, скринінг-діагностика, диспансеризація, телемедицина. – Вінниця: ТОВ «Видавництво-друкарня ДІЛО», 2011. – 84 с.
11. Дронова О.М. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991. – 45 с.
12. Інфекційні ускладнення в онкологічній клініці / Дмитрієва Н.В., Петухова І.Н., Смолянська А.З. // Практическая онкология. – 2001. – № 1 (5). – С. 18–20.
13. Choice of empirical therapy and prophylaxis / Del Favero F., Bucaneve G., Furno P. – Hematol. J. – 2004. – № 5. – P. 53–58.
14. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer / Basu S.K., Fernandez I.D., Fisher S.G. et al. – J. Clin. Oncol. – 2005. – № 23. – P. 7958–7966.

Статья поступила в редакцию 11.02.2015

**НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**

**НЕВРОПАТОЛОГИ АКТИВНО ВЫСТУПАЮТ ЗА ВНЕДРЕНИЕ НОВОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТОВ**

Американские Ассоциации кардиологов и невропатологов обнародовали новые рекомендации по лечению ишемических инсультов, в которые включен и метод реваascularизации с помощью специального стента. Ученые отмечают высокую эффективность этого метода.

До последнего времени на протяжении нескольких десятилетий "золотым стандартом" лечения ишемического инсульта являлось введение специального препарата, который называется тканевый активатор плазминогена (tPA). Такое лекарство способствует растворению тромба и восстановлению кровотока.

Но на днях впервые за, как минимум, 20 лет в официальных рекомендациях, адресованных невропатологам США, упомянут и альтернативный метод лечения обширных

ишемических инсультов с помощью стента, обеспечивающего реvascularизацию головного мозга.

Преимущества этого метода особенно проявляются в тех случаях, когда тромб, блокировавший артерию головного мозга, является крупным и практически не растворяется с помощью тканевого активатора плазминогена. Кроме этого, "терапевтическое окно" применения стента больше по сравнению с лекарственной терапией tPA - 6 часов после появления первых симптомов инсульта против максимум 4,5 часов.

При этом больному, которому будут удалять тромб с помощью стента, все равно предварительно следует ввести активатор плазминогена.

Авторы рекомендаций ученые из двух врачебных Ассоциаций США -

кардиологов и невропатологов (American Heart Association и American Stroke Association) решили включить этот метод в новую редакцию рекомендаций после того как ознакомились с результатами 6 исследований, посвященных изучению эффективности этого метода.

При реvascularизации головного мозга после инсульта с помощью стента врач под визуальным контролем с помощью рентгеновского аппарата или компьютерного томографа вводит стент в заблокированную артерию и затем проводит стент в сложенном состоянии через тромб.

После этого стент распрямляется и "всасывает" тромб благодаря созданию отрицательного давления в присоединенном к нему катетере.

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)