

DOI: 10.26693/jmbs03.04.066

УДК 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

Дзись І. Є.¹, Томашевська О. Я.², Дзись Є. І.², Моргун Ю. О.¹

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕГОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ Й ХРОНІЧНОЮ ЛІМФОЦИТАРНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ, ЇЇ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ТА ЗВ'ЯЗОК З ВИЖИВАННЯМ

¹Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

yevhendzis@gmail.com

Метою дослідження було вивчити якість життя хворих на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію, встановити її зв'язок з клініко-лабораторними даними та прогностичне значення. Обстежено 45 пацієнтів: 36 осіб з негоджкінськими лімфомами і 9 з хронічною лімфоцитарною лейкемією, віком 26–80 років (медіана 60 років). Проведено обстеження з визначенням рівня в крові ліпідів, білків, запальних і коагулологічних маркерів; оцінено якість життя пацієнтів за опитувальником EORTC-QLQ-C30 та проведено спостереження впродовж 35 місяців (медіана 23 місяці) з визначенням загального й безпідйного виживання. Встановлено, що хворі на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію характеризуються зниженою якістю життя, особливо низьким загальним станом здоров'я та вираженими проявами втомити з медіаною показників 50,0 кожен. Клініко-лабораторними предикторами погіршення якості життя були пізні стадії хвороби й вищі групи ризику, анемія, системне запалення, гіперкоагуляція, гіпохлестеролемія та знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. Зокрема, показник фізичного функціонування значущо прямо корелював з рівнями в крові альбуміну, а зворотно – з рівнями інтерлейкіну-6, фібриногену й розчинних фібринмономерних комплексів. Між балами ECOG та рівнями гемоглобіну, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності виявлено негативні кореляції. Низькі функціональні показники якості життя та статус ECOG виявилися несприятливими прогностичними чинниками щодо загального й безпідйного виживання цих хворих. В клінічній практиці доцільною є оцінка якості життя пацієнтів з негоджкінськими лімфомами і хронічною лімфоцитарною лейкемією для покращення прогнозування їх перебігу.

Ключові слова: В-зрілоклітинні лімфоїдні новотвори, пов'язана зі здоров'ям якість життя, ста-

тус ECOG, гіперкоагуляція, системне запалення, дисліпідемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» «Встановити комплекс прогностичних факторів для оцінки перебігу та стратифікації лікувальної тактики у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію», № державної реєстрації 0116U000176.

Вступ. Діагноз гематологічного новотвору та його лікування потенційно призводять до симптомів і ускладнень, що впливають на якість життя (ЯЖ) хворих. Потреба в покращенні ЯЖ таких пацієнтів стала актуальнішою із зростанням виживання, і це завдання є особливо важливим для невиліковних хвороб [10]. Не дивлячись на розуміння важливості залежної від здоров'я ЯЖ пацієнтів, відносно небагато досліджень стосуються гематологічних хворих. Хоча, в останні роки їх стало більше, зокрема проводяться дослідження ЯЖ пацієнтів з лімфопроліферативними новотворами. Встановлено, що в цих хворих ЯЖ знижена порівняно з загальною популяцією, як перед призначенням лікування, так і в процесі терапії, а також після проведеного лікування в різні терміни [5]. Аналізуючи дані 24 статей, S. Oerlemans et al. [14] з'ясували, що хворі, які перенесли негоджкінські лімфоми (НГЛ), мають знижене фізичне функціонування й життєздатність, порушення апетиту й поганий фінансовий стан.

Зниження ЯЖ в хворих на гематологічні неоплазії пов'язане з багатьма клінічними чинниками, такими як конкретний діагноз [14, 16], пізня стадія пухлини [11, 18], прогресування хвороби [9], важкість симптомів [18], екстранодальні ураження та підвищений рівень лактатдегідрогенази в сироватці

хворих на лімфоми [11], перенесена хіміотерапія [14] тощо. ЯЖ пацієнтів з лімфопроліферативними хворобами пов'язана з соціодемографічними, соціоекономічними й психосоціальними чинниками [1, 4, 8]. Визначивши ЯЖ в 263 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) перед призначенням хіміотерапії за схемою R-CHOP, H.A. Jung et al. [11] встановили, що рівень ЯЖ є добрим прогностичним маркером, предиктором їх загального виживання. Зв'язок ЯЖ хворих на зрілоклітинні лімфоїдні новотвори з метаболічними й гемостазіологічними показниками не досліджено. Також не вивчено, які саме показники ЯЖ пацієнтів пов'язані з їх виживанням.

Мета дослідження – вивчити ЯЖ хворих на НГЛ і хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), встановити її клінічні й біологічні предиктори та прогностичне значення.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 45 пацієнтів з В-зрілоклітинними лімфоїдними новотворами – 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 років): 36 хворих на НГЛ і 9 хворих на ХЛЛ, серед них 19 пацієнтів із вперше діагностованою хворобою. Критерії виключення з дослідження були такі: інфекційні й інші запальні хвороби, тромбози й тромбоемболії впродовж останніх 3 місяців, лікування антикоагулянтами, хірургічні втручання або променева терапія за останні 2 тижні. Серед хворих на НГЛ більшість становили пацієнти з ДВВКЛ – 23 особи, в інших діагностовано лімфому з малих клітин – в 2, маргінальної зони – в 3, з клітин мантиї – в 2, фолікулярну лімфому – в 2, лімфоплазмацитарну лімфому (ЛЛ) – в 4 пацієнтів. В 30 хворих на НГЛ (після виключення 4 пацієнтів з ЛЛ і 2 хворих з рецидивом) визначено такі стадії хвороби за Ann Arbor: I стадія – в 4 хворих (13,3%), II – в 8 (26,7%), III – в 4 (13,3%), IV – в 14 (46,7%); серед хворих на ХЛЛ II стадію за Rai встановлено в 1 (11,1%), III – в 3 (33,3%) і IV – в 5 (55,6%) осіб.

Дослідження проводили перед початком курсу хіміотерапії. Поряд із загальноклінічним і спеціалізованим гематологічним обстеженням визначали метаболічні показники в крові: протеїнограма, рівні тригліцеридів, загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької й високої щільності (ХС-ЛПВЩ) ферментативними методами. Визначали концентрацію в крові прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин - α (ФНП- α) імуноферментним методом з допомогою набору реагентів А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» та А-8756 « α -ФНО-ИФА-БЕСТ», відповідно. Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу проводили визначення рівня фібриногену, активованого часткового тромбoplastинового часу з

допомогою набору «BIO-KSEL» з використанням коагулометра «СС-3003», концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом реактивами фірми «Технология-Стандарт», D-димеру імуноферментним методом з допомогою набору реагентів D-9120 «D-димер-ИФА-БЕСТ». Підвищені рівні РФМК понад 4 мг/дл та D-димеру понад 250 мкг/л розцінювалося як гіперкоагуляцію.

Оцінювали загальний функціональний стан пацієнтів, використовуючи систему Східної кооперативної групи з онкології – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), яка є одним із способів оцінки ЯЖ [15]. За шкалою ECOG визначають бали від 0 до 5, де 0 означає цілковите здоров'я, а 5 – смерть. Для оцінки ЯЖ в 24 пацієнтів (20 хворих на НГЛ і 4 – на ХЛЛ, 12 чоловіків і 12 жінок віком 26–80 років, медіана 57 років) застосовано опитувальник Європейської організації з дослідження й лікування раку – EORTC-QLQ-C30, версію 3.0 [16]. В результаті математичного опрацювання опитувальника отримано функціональні параметри ЯЖ та показники шкали проявів. Значення показників знаходяться в межах між 0 і 100. Вищий показник для функціональних шкал відповідає кращому рівню функціонування, а вище значення для окремих проявів відповідає важчій симптоматиці й гіршому самопочуттю. В хворих на НГЛ вираховували міжнародний прогностичний індекс (МПІ).

Проводилося спостереження за пацієнтами впродовж 35 місяців (медіана 23 місяці) із визначенням їх загального й безподійного виживання та його зв'язку з показниками ЯЖ на час клініко-лабораторного обстеження. Кінцевими точками загального виживання була смерть від будь-яких причин, а безподійного виживання – рецидив, прогресія й смерть від будь-яких причин. Виживання оцінювали за кривими Каплана-Майєра, які порівнювали з допомогою F-критерію Кокса. Для з'ясування кореляційних зв'язків застосовували критерій тау (τ) Кендалла. Статистичну обробку результатів дослідження проводили, застосовуючи пакет програм «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати досліджень та їх обговорення. За важкістю порушень ЯЖ обстежених пацієнтів її показники розподілялися таким чином (від гірших

до кращих значень) – функціональна шкала: загальний стан здоров'я/ЯЖ, рольове, емоційне, фізичне, пізнавальне й соціальне функціонування; шкала проявів: втома, фінансові труднощі, безсоння, задишка, біль, втрата апетиту, нудота й блювання, закрепи, проноси (табл. 1). Таким чином, з функціональної точки зору хворі оцінювали найнижче свій стан здоров'я, який відображає їх ЯЖ загалом, а найвище – соціальне функціонування. Щодо проявів хвороби, то найважчими були ознаки втоми, а найрідше турбувало пацієнтів порушення функції кишок.

Таблиця 1 – Показники якості життя хворих на негоджінські лімфоми й хронічну лімфоцитарну лейкемію

Показники	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
ЯЖ	50,0	8,3	100	33,3	54,2
ФФ	76,7	6,7	100	36,7	86,7
РФ	58,3	0	100	33,3	83,3
ЕФ	66,7	16,7	100	58,3	83,3
ПФ	91,7	50,0	100	66,7	100
СФ	100	0	100	66,7	100
Вт	50,0	11,1	100	33,3	66,7
Нб	0	0	100	0	16,7
Бі	16,7	0	83,3	0	33,3
Зд	33,3	0	66,7	0	33,3
Бс	33,3	0	100	0	33,3
Ап	0	0	100	0	50,0
Зк	0	0	100	0	0
Пр	0	0	66,7	0	0
Фі	33,3	0	100	33,3	66,7

Примітки: ЯЖ – загальний стан здоров'я/якість життя, ФФ – фізичне, РФ – рольове, ЕФ – емоційне, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування, Вт – втома, Нб – нудота й блювання, Бі – біль, Зд – задишка, Бс – безсоння, Ап – втрата апетиту, Зк – закрепи, Пр – проноси, Фі – фінансові труднощі.

Для з'ясування предикторів погіршення ЯЖ обстежених пацієнтів було вивчено кореляційні зв'язки між значеннями показників ЯЖ та іншими клініко-лабораторними даними. Отримані значущі кореляції подано в таблиці 2. Більшість із виявлених асоціацій може мати логічне пояснення. Наприклад, дослідження С.Л. Lafortuna et al. [13] доводить, що метаболічні чинники можуть незалежно впливати на моторні функції та відчуття втоми в пацієнтів з ожирінням.

У пацієнтів з оціненою ЯЖ встановлено такі стадії хвороби: в хворих на НГЛ I стадія – в 3 хворих (18,8%), II – в 4 (25,0%), III – в 3 (18,8%) і IV – в 6 (37,5%); серед хворих на ХЛЛ III і IV стадії мали

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки між показниками якості життя та клініко-лабораторними даними в пацієнтів з негоджінськими лімфомами й хронічною лімфоцитарною лейкемією

Пари показників		τ	p
СФ	Стадія хвороби	-0,57	0,0006
ПФ	Стадія хвороби	-0,68	0,00008
ПФ	МПІ	-0,67	0,012
ЕСОГ	Гемоглобін	-0,28	0,008
ЕСОГ	ХС-ЛПВЩ	-0,21	0,044
СФ	ЗХС	0,30	0,042
СФ	D-димер	-0,31	0,036
ФФ	РФМК	-0,32	0,033
ФФ	Фібриноген	-0,30	0,039
ФФ	ІЛ-6	-0,44	0,002
ФФ	альбумін	0,43	0,039

Примітки: ФФ – фізичне, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування.

по 2 пацієнти. Бали МПІ та відповідну групу ризику визначено в 10 хворих на НГЛ: 0-1 бал (низький ризик) в 5, 2 бали (низький проміжний ризик) в 2 і 3 бали (високий проміжний ризик) в 3 осіб. Виявлені кореляційні зв'язки свідчать, що функціональні порушення соціального й пізнавального плану в обстежених хворих наростали в міру прогресування хвороби – із збільшенням її стадії та групи ризику за МПІ (табл. 2).

Частота встановлення балів ECOG в пацієнтів з вивченою ЯЖ була такою: 0 балів – в 2 осіб (8,3%), 1 бал – в 15 (62,5%), 2 бали – в 1 (4,2%), 3 бали – в 4 (16,7%) і 4 бали – в 2 хворих (8,3%). Встановлено, що кількість балів ECOG зворотно корелювала з рівнями функціонування рольового ($\tau = -0,30$, $p = 0,041$), пізнавального ($\tau = -0,35$, $p = 0,021$) і соціального ($\tau = -0,54$, $p = 0,0003$). Це підтверджує, що показник загального стану ECOG є одним з функціональних параметрів ЯЖ пацієнтів. Гірший загальний стан за ECOG асоціювався із зниженням рівня гемоглобіну (табл. 2). В 14 обстежених пацієнтів (58,3%) виявлено анемію.

Ці результати відображають зв'язок між погіршенням ЯЖ пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ та іншими маркерами несприятливого прогнозу, такими як вищі стадія хвороби й група ризику за МПІ, а також наявність анемії.

З фізичним функціонуванням виявилася пов'язаною ціла низка лабораторних показників. Його погіршення асоціювалося з активацією системного запалення за зростанням рівнів фібриногену й ІЛ-6 та зниженням рівня альбуміну в крові (табл. 2). За цими показниками системну запальну відповідь організму на пухлину виявлено в 19 пацієнтів (79,2%). Показник фізичного функціонування значущо корелював із важкістю втоми ($\tau = -0,58$,

$p = 0,00008$). Аналіз літератури свідчить, що виникнення тривалої втоми пов'язане з системним запаленням і асоціюється з підвищеним рівнем прозапального цитокіна ІЛ-6 за даними досліджень, проведених в пацієнтів з персистентною радикалопатією [17] та в тих, хто вижив після раку яєчників [7]. З іншого боку, в осіб похилого віку із втратою маси тіла зниження рівня цитокінів внаслідок лікування мегестролу ацетатом корелює з підвищенням рівня альбуміну в крові, покращенням апетиту та ЯЖ [20].

Погіршення фізичного й соціального функціонування асоціювалося із наростанням гіперкоагуляції за підвищенням концентрації, відповідно, РФМК і D-димеру (табл. 2). Гіперкоагуляцію виявлено в 15 з 24 пацієнтів (62,5%). В 45 обстежених хворих загальної групи рівні РФМК і D-димеру прямо корелювали з балами МПІ ($t = 0,43$, $p = 0,019$ і $t = 0,35$, $p = 0,040$, відповідно), а також з рівнями ІЛ-6 ($t = 0,29$, $p = 0,006$) і ФНП- α ($t = 0,25$, $p = 0,016$), відповідно.

Таким чином, зниження функціонування, гіподинамія пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ асоціюється з системним запаленням і гіперкоагуляцією, які пов'язані між собою та мають несприятливе прогностичне значення [2, 6].

Погіршення соціального функціонування хворих на НГЛ і ХЛЛ корелювало із зниженням рівня ЗХС в крові, а погіршення загального стану за ECOG – із зниженням рівня ХС-ЛПВЩ (табл. 2). Концентрація ЗХС $<4,2$ ммоль/л виявлялася в 5 хворих (20,8%), ХС-ЛПВЩ $<1,03$ ммоль/л в чоловіків і $<1,29$ ммоль/л в жінок – в 8 пацієнтів (33,3%). Відомо, що важкий перебіг хронічних і онкологічних хвороб супроводжується гіпохолестеролемією [19]. Дослідження Whitehall II, проведене в 6802 державних службовців, виявило асоціацію між низькою концентрацією ХС-ЛПВЩ в крові та зниженим фізичним функціонуванням за опитувальником SF-36 [12]. Встановлено, що в чоловіків з ожирінням зниження рівня ХС-ЛПВЩ сприяє появі й наростанню втоми [13]. За нашими даними, низький рівень ХС-ЛПВЩ має несприятливе прогностичне значення в хворих на НГЛ і ХЛЛ [3].

За час спостереження 35 місяців в загальній групі 45 хворих на НГЛ і ХЛЛ померло 16 хворих (35,6%), в 4 (8,9%) розвинувся рецидив неоплазії і в 1 (2,2%) хвороба прогресувала. Проаналізовано виживання пацієнтів у зв'язку з показниками їх функціонального стану за шкалою ECOG на час обстеження. Частота встановлення балів ECOG в пацієнтів була такою: 0 балів – в 7 осіб (15,6%), 1 бал – в 27 (60,0%), 2 бали – в 3 (6,7%), 3 бали – в 5 (11,1%) і 4 бали – в 3 хворих (6,7%). Показник ECOG понад 1 бал (в 11 хворих, 24,4%), який означає низьку функціональну спроможність пацієнта, був пов'язаний із значущо гіршим загальним і без-

подійним виживанням (табл. 3). Таким чином, загальний стан хворого на НГЛ і ХЛЛ має значення для прогнозу перебігу хвороби.

Таблиця 3 – Функціональні показники якості життя як предиктори виживання хворих на негоджкінські лімфоми й хронічну лімфоцитарну лейкемію

Предиктори	Кумулятивна частка виживання, %	Предиктори	Кумулятивна частка виживання, %	F-критерій Кокса, p
Загальне виживання				
ECOG > 1	36,4	ECOG 0-1	73,3	0,010
ФФ < 80,0	41,7	ФФ \geq 80,0	83,3	0,008
ПФ < 100	45,5	ПФ = 100	81,8	0,034
Безподійне виживання				
ECOG > 1	18,2	ECOG 0-1	60,6	0,015
ЯЖ < 41,7	20,0	ЯЖ \geq 41,7	66,7	0,041
ФФ < 80,0	33,3	ФФ \geq 80,0	62,5	0,023
РФ < 66,7	32,4	РФ \geq 66,7	66,7	0,049
ПФ < 100	21,8	ПФ = 100	72,7	0,016
СФ < 83,3	20,0	СФ \geq 83,3	71,4	0,013

Примітки: ЯЖ – загальний стан здоров'я/якість життя, ФФ – фізичне, РФ – рольове, ПФ – пізнавальне, СФ – соціальне функціонування.

Серед 24 пацієнтів з оціненою ЯЖ за час спостереження 29 місяців (медіана 27 місяців) померло 9 осіб (37,5%), в 2 (8,3%) розвинувся рецидив і в 1 (4,2%) – прогресування хвороби. Емпірично встановлено порогові точки показників ЯЖ, які дозволили отримати значущу різницю в виживанні пацієнтів із значеннями вищими і нижчими від цих точок (табл. 3). Значення порогових точок окремих показників ЯЖ були близькими до значення їх медіан в обстеженій групі хворих (табл. 1). Визначено, що значущо прогностично несприятливим щодо загального виживання було зниження фізичного й пізнавального функціонування, а щодо безподійного виживання – зниження загального стану здоров'я/ЯЖ, фізичного, рольового, пізнавального й соціального функціонування (табл. 3). Показники проявів не мали значущого зв'язку з виживанням обстежених пацієнтів.

Таким чином, в пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ знижені показники ЯЖ є предикторами погіршення їх виживання, що може бути зумовлене низькою пов'язаних з ЯЖ клініко-лабораторних чинників. В клінічній практиці доцільною є оцінка ЯЖ цих хворих для покращення прогнозування їх перебігу.

Висновки

1. Хворі на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію характеризуються зниженою якістю життя, особливо низьким загальним станом здоров'я та вираженими проявами втоми.

- Клініко-лабораторними предикторами погіршення якості життя цих пацієнтів є пізні стадії хвороби й вищі групи ризику, анемія, системне запалення, гіперкоагуляція, гіпохолестеролемія та знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.
- Низькі функціональні показники якості життя та статус ECOG є несприятливими прогностичними

чинниками щодо загального й безпідйного виживання цих хворих.

Перспективою подальших досліджень є створення прогностичної моделі для хворих на негоджкінські лімфоми і хронічну лімфоцитарну лейкемію із включенням низки клініко-лабораторних показників та параметрів якості життя.

References

- Dzis IYe, Dzis Yel, Tomashevskaya OYa. Sotsiodemohrafichni y klinichni determinanty yakosti zhyttya patsiyentiv z limfoproliferatyvnymy khvorobamy. *Materialy nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu, prysvyachenoї 65-richchyu viddilennya zakhvoryuvan krovotvornoї ta limfoidnoї systemy DU «Instytut hematolohiyi ta transfuziolohiyi NAMN Ukrainy».* Zloyakisni zakhvoryuvannya systemy krovi ta limfoidnoї tkanyny: dosyahnennya i perspektyvy; 2013 Zhovt 10-11; Kyiv. Kyiv: TOV «ZIRKA»; 2013, s. 80-4. [Ukrainian].
- Dzis IYe, Tomashevskaya OYa, Dzis Yel, Danysh OY. Prohnostychno znachennya markeriv systemnoho zapalennya dlya perebihu nehodzhkynskyykh limfom i khronichnoї limfotsytarnoї leykemiyi. *Ukr med chasopys.* 2017 V/VI; 119 (3): 153-6. [Ukrainian].
- Dzis IYe, Tomashevskaya OYa, Dzis Yel, Tomashevskaya NYa. Kholesterol lipoproteyniv vysokoi shchilnosti yak chynnyk prohnozu v khvorykh na nehodzhkynski limfomy y khronichnu limfotsytarnu leykemyu ta yoho zv'yazok z systemnym zapalennyam i yakystyu zhyttya. *Aktualni problemy suchasnoї medytsyny: Visnyk Ukrainскої medychnoї stomatolohichnoї akademiyi.* 2017; 17 (4/60): 98-103. [Ukrainian].
- Allart P, Soubeyran P, Cousson-Gélie F. Are psychosocial factors associated with quality of life in patients with haematological cancer? A critical review of the literature. *Psychooncology.* 2013 Feb; 22 (2): 241-9. PMID: 22287503. DOI: 10.1002/pon.3026.
- Andresen S, Brandt J, Dietrich S, Memmer ML, Ho AD, Witzens-Harig M. The impact of high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplant and conventional chemotherapy on quality of life of long-term survivors with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2012 Mar; 53 (3): 386-93. PMID: 21864036. DOI: 10.3109/10428194.2011.613132.
- Bi XW, Wang L, Zhang WW, Sun P, Yan SM, Liu PP, et al. High pretreatment D-Dimer levels correlate with adverse clinical features and predict poor survival in patients with natural killer/T-Cell lymphoma. *PLoS One.* 2016 Mar 31; 11 (3): e0152842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152842>.
- Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2006 May 1; 12 (9): 2759-66. PMID: 16675568. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2398.
- Dzis Y, Dzis I, Tomashevskaya O. Factors affected quality of life of patients treated for lymphoproliferative diseases. *Zamojskie Studia i Materiały: fizjoterapia.* 2012; 14 (2): 9-20.
- Jensen RE, Arora NK, Bellizzi KM, Rowland JH, Hamilton AS, Aziz NM, et al. Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2013 Feb 1; 119 (3): 672-80. PMID: 22951588. PMCID: PMC3552112. DOI: 10.1002/cncr.27781.
- 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 Aug; 83 (2): 139-48. PMID: 19284418. PMCID: PMC2730555. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01250.x.
- Jung HA, Park S, Cho JH, Kim S, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Prognostic relevance of pretreatment quality of life in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: Results from a prospective cohort study. *Ann Hematol.* 2012 Nov; 91 (11): 1747-56. PMID: 22739576. DOI: 10.1007/s00277-012-1516-0.
- Kumari M, Seeman T, Marmot M. Biological predictors of change in functioning in the Whitehall II study. *Ann Epidemiol.* 2004 Apr; 14 (4): 250-7. PMID: 15066604. DOI: 10.1016/j.annepidem.2003.09.011.
- Lafortuna CL, Prinelli F, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sartorio A. Effect of mechanical and metabolic factors on motor function and fatigue in obese men and women: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 2013 Dec; 36 (11): 1062-8. PMID: 23888331. DOI: 10.3275/9064.
- Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol.* 2011 Sep; 90 (9): 993-1004. PMID: 21670973. PMCID: PMC3150657. DOI: 10.1007/s00277-011-1274-4.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec; 5 (6): 649-55. PMID: 7165009. <https://doi.org/10.1097/0000421-198212000-00014>.
- Priscilla D, Hamidin A, Azhar MZ, Noorjan K, Salmiah MS, Bahariah K. The socio-demographic and clinical factors associated with quality of life among patients with haematological cancer in a Large Government Hospital in Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2011 Jul; 18 (3): 49-56. PMID: 22135601. PMCID: PMC3216227.

17. Starkweather A. Psychologic and biologic factors associated with fatigue in patients with persistent radiculopathy. *Pain Manag Nurs*. 2013 Mar; 14 (1): 41-9. PMID: 23452526. PMCID: PMC3734854. doi: 10.1016/j.pmn.2010.06.004.
18. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-Cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jan; 45 (1): 114-9. PMID: 22917715. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.01.012.
19. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, Donmez A, Cagirgan S, Bolaman Z. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2008 Mar; 87 (3): 223-8. PMID: 17874102. DOI: 10.1007/s00277-007-0375-6.
20. Yeh S, Wu SY, Levine DM, Parker TS, Olson JS, Stevens MR, et al. Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4 (4): 246-51. PMID: 11115810.

УДК 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ЕГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И СВЯЗЬ С ВЫЖИВАНИЕМ

Дзись И. Е., Томашевская А. Я., Дзись Е. И., Моргун Ю. А.

Резюме. Целью исследования было изучить качество жизни больных неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией, установить его связь с клинико-лабораторными данными и прогностическое значение. Обследовано 45 пациентов: 36 больных неходжкинскими лимфомами, и 9 – хронической лимфоцитарной лейкемией в возрасте 26–80 лет (медиана 60 лет). Проведено обследование с определением уровня в крови липидов, белков, воспалительных и коагулологических маркеров; оценено качество жизни пациентов за опросником EORTC-QLQ-C30 и проведено наблюдение в течение 35 месяцев (медиана 23 месяца) с определением общего и бессобытийного выживания. Установлено, что больные неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией характеризуются сниженным качеством жизни, особенно низким общим состоянием здоровья и выраженными симптомами усталости с медианой показателей 50,0 каждый. Клинико-лабораторными предикторами ухудшения качества жизни являлись поздние стадии болезни и более высокие группы риска, анемия, системное воспаление, гиперкоагуляция, гипохолестеринемия и сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. В частности, показатель физического функционирования достоверно прямо коррелировал с уровнем в крови альбумина, а обратно – с уровнями интерлейкина-6, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Между баллами ECOG и уровнями гемоглобина, холестерина липопротеинов высокой плотности обнаружены отрицательные корреляции. Низкие функциональные показатели качества жизни и статус ECOG оказались неблагоприятными прогностическими факторами относительно общего и бессобытийного выживания этих больных. В клинической практике целесообразна оценка качества жизни пациентов с неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией для улучшения прогнозирования их течения.

Ключевые слова: В-зрелоклеточные лимфоидные новообразования, связанное со здоровьем качество жизни, статус ECOG, гиперкоагуляция, системное воспаление, дислипидемия.

UDC 616-006.444/.446-036-07-037-036.864

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, ITS CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS AND ASSOCIATION WITH SURVIVAL

Dzis I. Ye., Tomashevskaya O. Ya., Dzis Ye. I., Morgun Yu. O.

Abstract. Differences in survival outcomes of mature B-cell lymphoid neoplasms depending on patients' quality of life (QoL) are currently unknown.

The purpose of the study was to investigate the QoL of patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) to establish its association with clinical and laboratory data, as well as its prognostic value.

Material and methods. We examined 45 patients: 36 patients with NHL and 9 patients with CLL, aged 26–80 (a median is 60 years). A complete clinical and laboratory examination was conducted with the determination of blood lipids, proteins, inflammatory and coagulation markers. The questionnaire EORTC-QLQ-C30 was used for patients' QoL evaluation. During 35-months of follow-up period (a median is 23 months) overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were analyzed using Kaplan-Meier method and Cox's F-test.

Results and discussion. It was established that patients with NHL and CLL are characterized by low QoL, especially by low global health status/QoL and pronounced fatigue with a median score 50 of each (interquartile

range 33.3-54.2 and 33.3-66.7, respectively). Clinical and laboratory predictors of low QoL included a higher disease stage and risk group, anemia, systemic inflammation, hypercoagulability, hypocholesterolemia and low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch). In particular, a score of physical functioning significantly correlated directly with blood levels of albumin ($\tau = 0.43$, $p = 0.039$), and it correlated indirectly with levels of interleukin-6 ($\tau = -0.44$, $p = 0.002$), fibrinogen ($\tau = -0.30$, $p = 0.039$) and soluble fibrin-monomer complexes ($\tau = -0.32$, $p = 0.033$). There were negative correlations between the ECOG score and hemoglobin ($\tau = -0.28$, $p = 0.008$), HDL-Ch levels ($\tau = -0.21$, $p = 0.044$). The low functional parameters and ECOG status were unfavorable prognostic factors for OS and EFS of these patients. The ECOG score of more than 1 point (2-4 points in 11 patients, 24.4%), which indicates low functional capacity of patients, was associated with significantly worse OS with cumulative proportion surviving (CPS) of 36.4% vs 73.3% in the case of ECOG 0 or 1 point ($p = 0.010$), as well as EFS CPS 18.2% vs 60.6%, respectively ($p = 0.015$). Survival in association with QoL parameters was estimated in 24 patients with follow-up period of 29 months (a median is 27 months). In the case of global health status/ QoL score less than 41.7 and more than 41.7, EFS CPS was 20.0% and 66.7%, respectively ($p = 0.041$). The physical functioning score less than 80 was associated with worse OS and EFS with CPS 41.7% vs 83.3% ($p = 0.008$) and 33.3% vs 62.5% ($p = 0.023$), respectively, in the cases of the score of more than 80. The cognitive functioning score less than 100 was associated with worse OS and EFS with CPS 45.5% vs 81.8% ($p = 0.034$) and 21.8% vs 72.7% ($p = 0.016$), respectively, in the cases of the score of 100.

Conclusions. Patients with NHL and CLL are characterized by low QoL. Clinical and laboratory predictors of worse QoL of these patients are: advanced disease stage and higher risk group, anemia, systemic inflammation, hypercoagulability and dyslipidemia. Low scores of QoL function scales and ECOG status are adverse prognostic factors for OS and EFS of these patients. In clinical practice, it is advisable to evaluate QoL of patients with NHL and CLL to improve prognosis of their course.

Keywords: mature B-cell lymphoid neoplasms, health related quality of life, ECOG status, hypercoagulability, systemic inflammation, dyslipidemia.

Стаття надійшла 24.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування