DOI 10.31718/2077-1096.21.4.63

УДК: 612.42:616.36:615.28

Скрипник Р.І., Маслова Г.С.

РОЛЬ S-АДЕМЕТІОНІНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНО-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Полтавський державний медичний університет

Проведення хіміотерапії хронічних лімфопрولیферативних захворювань супроводжується ризиком розвитку хіміотерапевтично-індукованих гепатотоксичних реакцій. Мета – дослідити ефективність S-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання. Матеріали і методи. Обстежено 25 пацієнтів із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями. Оцінку стану пацієнтів проводили двічі: до хіміотерапії і після 3-х курсів хіміотерапії. Оцінювали: активність аланінової, аспарагінової амінотрансфераз, гама-глутамілтрансептидази, лужної фосфатази, загального білірубіну, загального білку, креатиніну, сечовини. Пацієнти були розподілені на групи: I (n=14) – хворі, які отримували хіміотерапію; II (n=16) – хворі, яким на фоні хіміотерапії призначали S-адеметіонін в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 500 мг 2 рази на день 20 днів; III (n=20) – контрольна група, у яку склали 20 практично здорових осіб. Результати дослідження і їх обговорення. Під час первинного обстеження порушення біохімічних печінкових тестів за холестатичним типом було виявлено у 38,5% (5/13) хворих I групи і у 25% (3/12) пацієнтів II групи. Під час другого обстеження у I групі гепатотоксичні реакції діагностовано у 76,9% (10/13) хворих, а у II групі – у 2 (16,6%) пацієнтів. Включення до складу терапії супроводу S-адеметіоніну дозволило достовірно знизити загальний ризик гепатотоксичних реакцій (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$) і ризик зростання активності гама-глутамілтранспептидази у сироватці крові (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$). Висновки: включення до складу терапії супроводу S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії сприяє ефективній профілактиці гепатотоксичних реакцій у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання.

Ключові слова: хронічний лімфолейкоз, неходжкінська злоякісна лімфома, хіміотерапія, гепатотоксичні реакції.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр та номер держреєстрації теми 0115U001087.

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) належить до найбільш розповсюдженого виду онкогематологічних захворювань у країнах західного світу із частотою виникнення нових випадків до 4,2 на 100 000 на рік. До того ж захворюваність на ХЛЛ зростає із віком, сягаючи понад 30 випадків на 100 000 населення у категорії старше 80 років [14].

Впродовж останніх десятиліть проводились клінічні дослідження, направлені на визначення тактики лікування хворих на ХЛЛ, яка залежить від віку пацієнта, біологічних характеристик пухлини, розповсюдженості і ознак активності онкологічного процесу, наявності супутніх захворювань [5]. Розробка і впровадження у клінічну практику нових схем хіміотерапії (ХТ) дозволило суттєво покращити показники загальної і безрецидивної виживаності хворих на ХЛЛ [11, 16]. Основним правилом проведення специфічної терапії є дотримання принципу «доза-ефективність». Невідповідність доз і режимів введення цитостатичних препаратів належить до доведених факторів негативного прогнозу, який не залежить від біологічного виду пухлини. З цієї точки зору гостро постає питання вторинних цитостатик-індукованих уражень з боку різних органів і систем [4]. Доведено, що проведення ХТ асоціюється з високим ризиком розвитку уражень печінки, що може стати лімітуючим чинником при проведенні цитостатичної терапії у онкогематологічних хворих [6,7]. З іншого боку

серед причин уражень печінки у хворих онкогематологічного профілю, крім токсичного впливу ХТ, виділяють пухлинну інфільтрацію, порушення метаболізму, інтоксикацію, що зумовлені дією гемобластозу та його інфекційних ускладнень [17]. Отже, для визначення остаточної тактики ведення пацієнта онкогематологічного профілю особливого значення має чітке визначення причини і механізму ураження печінки [3].

Ураження печінки внаслідок проведення ХТ може класифікуватися за трьома типами: гепатоцелюлярне ураження, холестатичне або змішане. Гепатоцелюлярне ураження характеризується підвищеним показником сироваткової аланін амінотрансферази (АЛТ) з мінімальним підвищенням лужної фосфатази (ЛФ), причому підвищення рівня білірубіну при гепатоцелюлярному ураженні є маркером негативного прогнозу. Холестатичне ураження печінки характеризується підвищенням рівня ЛФ та білірубіну з мінімальним підвищенням АЛТ. Змішаний характер ураження характеризується підвищенням як АЛТ, так і ЛФ [12].

Основним фактором, що обумовлює високу частоту розвитку гепатотоксичних реакцій, є особливості метаболізму хіміотерапевтичних препаратів. Головним органом, що відповідає за метаболічну та детоксикаційну функцію, є печінка. Тому під час проведення ХТ, хіміотерапевтичні агенти накопичуються та метаболізуються в найбільшій концентрації саме в печінці. Оскільки

метаболізм ХТ препаратів супроводжується підвищеною продукцією вільних радикалів, саме тяжке окисдаційне ураження є причиною високої частоти розвитку гепатотоксичних реакцій у онкогематологічних хворих при проведенні ХТ [18]. Більше того, саме ураження печінки є головним фактором припинення терапії [12].

Найбільша кількість клінічних досліджень у гематології присвячена вдосконаленню програмного цитостатичного лікування з урахуванням прогностичних факторів, біологічних характеристик пухлини [13]. Питання діагностики і профілактики хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки залишаються недостатньо вивченими [15]. З точки зору превенції цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій особливої уваги заслуговує S-адеметіонін, який широко застосовують у комплексній терапії хронічних дифузних захворювань печінки [9,10]. Рядом клінічних досліджень доведений вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми проліферації пренеопластичних і неопластичних процесів у клітинах печінки [2]. Застосування даного препарату у гематологічній практиці залишається недостатньо вивченим.

Мета

Дослідити ефективність S-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Матеріали та методи

Обстежено 25 пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями: 15 (75%) хворих на В-клітинний ХЛЛ (В-ХЛЛ) та 10 (25%) хворих на В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з малих лімфоцитів (В-НЗЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ПОР» за період з 2018 по 2021 рр., із них 7 (28 %) жінок і 18 (72 %) чоловіків, віком від 30 до 76 років. Всім пацієнтам було встановлено діагноз В-ХЛЛ та В-НЗЛ, зафіксовані покази до ХТ, призначено схему ХТ відповідно до стандартів курації онкогематологічних хворих із діагнозами гострих і хронічних гемобластозів, згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року [8], European Society for Medical oncology [14]. У дослідження включали пацієнтів, загальний стан яких за ECOG відповідав I-II, за індексом Карновського — 60-80%. Оцінку стану пацієнтів проводили двічі: до ХТ і після 3-х курсів специфічної терапії.

Оцінювали показники біохімічного аналізу крові: активність аланінової (АЛТ), аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз, гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину, загального білку, креатиніну, сечовини.

В залежності від включення до складу терапії супроводу S-адеметіоніну пацієнти були розпо-

ділені на групи:

I (n=14) – хворі на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, котрі отримували ХТ;

II (n=16) – хворі на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, які на тлі ХТ отримували S-адеметіонін в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 500 мг 2 рази на день 20 днів.

III (n=20) – контрольна група, яку склали 20 практично здорових осіб (9 (45%) жінок та 11 (55 %) чоловіків віком 22—26 років).

Ступінь тяжкості порушення печінкових і ниркових тестів оцінювали відповідно до критеріїв Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.02. Перед включенням у дослідження всім хворим виключали наявність вірусних гепатитів В і С за скринінговими маркерами.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), яка дозволяє виконувати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. Аналіз відношення ризиків (RR) та його 95% довірчого інтервалу (CI). Використовували формулу: $RR = A(C+D) / C(A+B)$, де A, B, C, D – кількість спостережень в осередках таблиці сполучення [1]. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань під час первинного обстеження пацієнтів виявлено порушення біохімічних печінкових тестів у 38,5% (5/13) хворих I групи і у 25% (3/12) пацієнтів II групи. Так, у хворих I групи зафіксовано у сироватці крові зростання активності АЛТ у 15,4% (2/13), АСТ – у 23,1 % (3/13), ГГТП – у 23,1 % (3/13), вмісту загального білірубину – у 23,1% (3/13) пацієнтів. Подібні зміни виявлені і у пацієнтів II групи, а саме у сироватці крові підвищення активності АЛТ у 16,6% (2/12), АСТ – у 16,6% (2/12), ГГТП – у 16,6% (2/12), ЛФ – у 8,3% (1/12), вмісту загального білірубину – у 16,6% (2/12) хворих. Одночасно вміст креатиніну і сечовини зростав у 23,1% (3/13) пацієнтів I групи і у 16,6% (2/12) хворих II групи. Порушення печінкових і ниркових тестів у хворих I і II груп до проведення ХТ знаходився у межах I ступінь за СТСАЕ.

Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих I і II груп зростали у 1,93 раза

($p=0,003$) та 1,8 рази ($p=0,0049$) відповідно з одночасним підвищенням вмісту загального білірубину у сироватці крові хворих I групи у 2,03 рази ($p=0,02$) порівняно із контрольною III групою (табл. 1, 2). Одночасно у пацієнтів I і II груп до початку специфічної ХТ діагностовано підвищення вмісту креатиніну у сироватці крові хворих I і II груп у 1,75 рази ($p=0,0017$) та у 1,41 рази ($p=0,001$) відповідно та зростання вмісту сечовини у 1,9 рази ($p=0,0025$) та 1,6 рази ($p=0,0086$) відповідно порівняно з контрольною III групою. (табл. 1, 2)

Отже, на момент первинного огляду у хворих

на тлі розгорнутої клінічної картини лімфопроліферативних захворювань було виявлене первинне ураження печінки помірного ступеню переважно за холестатичним типом, що характеризувалося зростанням у сироватці крові пацієнтів активності ГГТП та вмісту загального білірубину порівняно з практично здоровими особами. Наявність порушень біохімічних печінкових тестів може бути фактором ризику розвитку вторинних цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій із потенціюванням останніх за умов наявності уражень нирок.

Таблиця 1
Показники біохімічного аналізу крові у хворих I групи до і після лікування, $M \pm m$

Показники	I (n=13)		III (n=20)
	V1	V2	
Загальний білок, г/л	69,16 $\pm$ 6,35 95%CI 65,32-73,00	67,76 $\pm$ 8,04 95%CI 62,65- 72,87	73,10 $\pm$ 5,17 95%CI 70,68-75,52
Креатинін, мкмоль/л	103,0 $\pm$ 22,80 95%CI 89,26-116,8	89,96 $\pm$ 21,00 & 95%CI 76,61- 103,3	59,00 $\pm$ 6,43 # 95%CI 55,99-62,01
АЛТ, Од/л	25,00 $\pm$ 19,87 95%CI 12,99-37,01	39,67 $\pm$ 16,55 95%CI 29,15- 50,18	14,65 $\pm$ 4,60 # 95%CI 12,50-16,80
АСТ, Од/л	25,69 $\pm$ 14,90 95%CI 16,69-34,69	36,33 $\pm$ 17,13 95%CI 25,45- 47,22	18,75 $\pm$ 3,71 # 95%CI 17,01-20,49
ГГТП, Од/л	40,77 $\pm$ 19,47 * 95%CI 29,00-52,54	67,42 $\pm$ 34,63 & 95%CI 45,41-89,42	21,10 $\pm$ 2,125 # 95%CI 20,11-22,09
ЛФ, Од/л	54,50 $\pm$ 18,08 * 95%CI 43,58- 65,42	96,96 $\pm$ 52,48 95%CI 63,61- 130,3	61,35 $\pm$ 19,25 # 95%CI 52,34-70,36
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,91 $\pm$ 11,49 95%CI 12,96-26,85	16,65 $\pm$ 7,09 & 95%CI 12,14- 21,16	9,800 $\pm$ 2,82 # 95%CI 8,48-11,12
Сечовина, мкмоль/л	7,76 $\pm$ 3,26 95%CI 5,79-9,73	5,65 $\pm$ 2,38 & 95%CI 4,136- 7,16	4,09 $\pm$ 1,255 95%CI 3,50-4,67

Примітка: V1 – перше обстеження, V2 – друге обстеження, * - достовірна різниця між показниками V1 і V2 у хворих I групи ($p<0,05$), &- достовірна різниця між показниками V1 у хворих I групи і III групою ($p<0,05$), # -достовірна різниця між показниками у V2 у хворих I групи і III групою ($p<0,05$).

Таблиця 2
Показники біохімічного аналізу крові у хворих II групи до і після лікування, $M \pm m$

Показники	II (n=12)		III (n=20)
	V1	V2	
Загальний білок, г/л	71,17 $\pm$ 10,25 95%CI 64,65-77,68	70,88 $\pm$ 11,85 95%CI 62,40- 79,36	73,10 $\pm$ 5,17 95%CI 70,68-75,52
Креатинін, мкмоль/л	83,42 $\pm$ 14,99 * 95%CI 73,89-92,94	72,15 $\pm$ 16,20 & 95%CI 60,56- 83,74	59,00 $\pm$ 6,432 95%CI 55,99-62,01
АЛТ, Од/л	31,19 $\pm$ 31,13 95%CI 11,41-50,97	19,20 $\pm$ 8,311 95%CI 13,25- 25,15	14,65 $\pm$ 4,603 95%CI 12,50-16,80
АСТ, Од/л	42,42 $\pm$ 62,01 95%CI 3,016-81,82	20,90 $\pm$ 8,72 95%CI 14,66- 27,14	18,75 $\pm$ 3,71 95%CI 17,01-20,49
ГГТП, Од/л	38,00 $\pm$ 24,79 95%CI 22,25-53,75	31,70 $\pm$ 7,21 & 95%CI 26,54-36,86	21,10 $\pm$ 2,12 # 95%CI 20,11-22,09
ЛФ, Од/л	54,50 $\pm$ 18,08 95%CI 43,58- 65,42	64,91 $\pm$ 25,01 95%CI 49,02- 80,80	57,30 $\pm$ 10,11 95%CI 50,07-64,53
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,60 $\pm$ 11,45 95%CI 10,32-24,88	14,08 $\pm$ 7,555 95%CI 8,65- 19,48	9,80 $\pm$ 2,81 95%CI 8,48-11,12
Сечовина, мкмоль/л	6,43 $\pm$ 2,18 95%CI 5,07-7,82	9,25 $\pm$ 12,18 & 95%CI 0,53- 17,96	4,09 $\pm$ 1,25 95%CI 3,53-4,67

Примітка: V1 – перше обстеження, V2 – друге обстеження,
* - достовірна різниця між показниками V1 і V2 у хворих II групи ($p<0,05$),
&- достовірна різниця між показниками V1 у хворих II групи і III групою ($p<0,05$),
-достовірна різниця між показниками у V2 у хворих II групи і III групою ($p<0,05$).

Після проведення трьох курсів ХТ у пацієнтів I групи, які отримували ХТ без додаткового включення до складу терапії супроводу S-адеметіоніну, порушення біохімічних печінкових тестів діагностовано у 76,9% (10/13) хворих із зростанням активності АЛТ у сироватці крові у 53,8% (7/13) хворих, АСТ – у 30,7% (4/13), ГГТП

– у 61,5% (8/13), ЛФ – у 15,4% (2/13), загального білірубину – у 15,4% (2/13) пацієнтів.

У хворих II групи яким до складу терапії супроводу включали S-адеметіонін, комбіноване підвищення активності АЛТ, АСТ, ГГТП, загального білірубину виявлено у 1 (8,3%) хворого, котрий мав порушення біохімічних печінкових тестів

під час первинного обстеження та у 1 (8,3%) пацієнта зафіксовано ізольоване зростання ГГТП. У всіх пацієнтів I і II груп підвищення активності печінкових ферментів не перевищували I ступінь за СТСАЕ. Таким чином, проведення ХТ у хворих із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями із включенням до складу терапії супроводу S-адеметіоніну дозволяє достовірно знизити загальний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$) і ризик зростання активності ГГТП у сироватці крові (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$).

Середні значення активності ГГТП та ЛФ у сироватці крові хворих I групи підвищувались у 1,6 раза ($p=0,016$) та 1,8 раза ($p=0,0096$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 1). Крім цього, під час другого обстеження активність ГГТП і ЛФ у сироватці крові хворих I групи у 3,2 раза ($p=0,0005$) та 1,6 раза ($p=0,0049$) відповідно перевищували показники III контрольної групи (табл. 1). Одночасно у сироватці крові пацієнтів I групи діагностовано зростання активності АЛТ та АСТ у 2,7 раза ($p=0,003$) та у 1,9 раза ($p=0,016$) відповідно порівняно з контролем (табл. 1).

У хворих II групи, до складу терапії супроводу котрих було включено S-адеметіонін, після проведення трьох курсів ХТ активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 2,07 раза ($p=0,0128$), АсАТ у 1,74 раза ($p=0,0093$), ГГТП у 2,13 раза ($p=0,0195$), ЛФ у 1,5 раза ($p=0,0128$) порівняно із хворими I групи (табл. 1, 2). Проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси, вираженості явищ інтоксикації привело до покращення показників креатиніну і сечовини порівняно із первинним обстеженням. До того ж, у пацієнтів II групи, до складу терапії супроводу яких було включено S-адеметіонін, після трьох курсів ХТ вміст креатиніну і сечовини у сироватці крові достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$) (табл. 2).

Отже, застосування профілактичної терапії у вигляді S-адеметіоніну сприяє ефективній профілактиці порушень функціонального стану печінки та нирок у хворих на лімфопроліферативні захворювання при проведенні ХТ.

Проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси, вираженості явищ інтоксикації привело до покращення показників креатиніну і сечовини порівняно із первинним обстеженням. До того ж у пацієнтів II групи, до складу терапії супроводу яких було включено S-адеметіонін, після трьох курсів ХТ вміст креатиніну і сечовини у сироватці крові достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$) (табл. 2).

Отже, лімфопроліферативні онкогематологічні захворювання супроводжуються формуванням функціональних уражень печінки та нирок, які первинно зумовлені власне онкогематологічного захворювання. Єдиним ефективним методом лікування лімфопроліферативних захворю-

вань в гематології та асоційованих з ними ускладнень є інтенсивна програмна ХТ [14]. Тому, на теперішній час, надзвичайно актуальним є створення умов для проведення ефективної програмної цитостатичної терапії. Причому основною умовою проведення адекватної ХТ є індивідуальний підхід до супровідної терапії, що дозволяє зменшити частоту виникнення потенційно небезпечних побічних ефектів. S-адеметіонін, на сьогоднішній день, розглядається як один з оптимальних препаратів для супровідної терапії при проведенні ХТ, що дозволяє зменшити ризики гепатотоксичних та нефротоксичних реакцій, частоту розвитку хіміотерапевтично-індукованих мукозитів.

Висновки

1. На фоні розгорнутої клінічної картини лімфопроліферативних захворювань порушення біохімічних печінкових тестів виявлено у 38,5% (5/13) хворих I групи і у 25% (3/12) пацієнтів II групи, які холестатичним типом і не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

2. Проведення ХТ у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання супроводжувалось розвитком порушень біохімічних печінкових тестів діагностовано у 76,9% (10/13) хворих, характеризувались підвищенням активності ГГТП та ЛФ у сироватці крові хворих I групи у 1,6 раза ($p=0,016$) та 1,8 раза ($p=0,0096$) відповідно порівняно із первинним обстеженням.

3. Проведення ХТ у хворих із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями із включенням до складу терапії супроводу S-адеметіоніну дозволяє достовірно знизити загальний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$) і ризик зростання активності ГГТП у сироватці крові (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$).

Література

1. Antomonov M.YU. Matematicheskaya obrabotka i analiz medikobioologicheskikh dannykh [Mathematical processing and analysis of medical biological data]. Kiev: Medinform, 2018. 579 s. (Russian).
2. Baranovskii AYU, Raihel'son KL, Marchenko NV. Primenenie S-adenozilmetionina v terapii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom [S-Ademetionine in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii. 2010;1:3-10. (Russian).
3. Domnikova NP, Nepomnyashchikh GI, Teterina NV. Klinicheskie osobennosti porazheniya pecheni u bol'nykh gemoblastozami. [Clinical features of liver injury in patients with hemoblastosis]. Byulleten' SO RAMN. 2008;6(134):41-6. (Russian).
4. Kazyulin AN, Vel'sher LZ, Danilevskaya NN, Maevskaya EA. Lekarstvennaya gepatotoksichnost' pri provedenii protivoopuholevoj terapii onkogematologicheskikh zabolevanij i vozmozhnosti ee korrektsii. [Drug-induced hepatotoxicity during the conduction of chemotherapy and the possibilities of correction]. Farmateka. 2012;8:37-44. (Russian).
5. Kryachok IA, Bebesheko VG. Sovremennyye podhody k terapii hronicheskogo limfolejkoza: vozmozhnosti i perspektivy. [Modern approaches in treatment of chronic leukemia]. Ukrains'kij medichnij chasopis. 2003;4(36):5-20. (Russian).
6. Kurmukov IA. Lekarstvennye porazheniya pecheni pri lechenii onkogematologicheskikh zabolevanij. Klinicheskaya onkogematologiya. [Drug-induced injuries in treatment of hemoblastosis]. 2010;1:60-7. (Russian).
7. Maslova GS, Skrypn'yak IM. Ocinka faktoriv ry'z'ku rozvy'tku urazhen' pechinky u xvory'x na khronichnu limfocy'tarnu lejkeмию v dy'namičnu ximioterapiyu. [The assessment of risk factors of liver injury in patients with chronic lymphocytic leukemia during treatment]. Gastroenterologiya. 2019;53(2):58-62. (Ukrainian).

8. Nakaz MOZ Ukrainy vid 30.07.2010 # 647 "Pro zatverdzhennya klinichny'x protokoliv nadannya medy'chnoyi dopomogy' xvory'm zi special'nosti "Gematologiya" [Clinical guidelines of treatment in Hematology]. (Ukrainian).
9. Skry'pny'k IM, Maslova GS. Vply'v S-ademetoninu na vmist argininu i jogo metabolitiv u xvory'x na khronichnu limfocy'tarnu leikemiyu na foni ximioterapiyi. [The effect of S-ademetonine on the level of arginine and his metabolities in patients with chronic lymphocytic leukemia during chemotherapy]. Simejna medy'cy'na. 2020;3(89):20-3. (Ukrainian).
10. Skry'pny'k IM, Maslova GS. Rol' S-ademetoninu u suprovidnij terapiyi gostry'x miyeloblastny'x leikemij. [The role of S-ademetonine in adjuvant therapy in treatment of acute myeloblastic leukemia]. Svit medy'cy'ny' ta biologiyi. 2019;4(70):159-63. (Ukrainian).
11. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018;131(21): 2357-66.
12. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):806–15.
13. Delgado J, Doubek M, Baumann T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: a prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. Am J Hematol. 2017;92(4):375-80. doi: 10.1002/ajh.24660.
14. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):v78-84.
15. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Journal of hepatology. 2019;70(6):1222-61.
16. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-15.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
18. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. J Pharm Pharmacol. 2013 Feb;65(2):157-70.

Реферат

РОЛЬ S-АДЕМЕТИОНИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Скрыпник Р.И., Маслова А.С.

Ключевые слова. хронический лимфолейкоз, неходжкинская злокачественная лимфома, химиотерапия, гепатотоксические реакции.

Проведение химиотерапии хронических лимфопролиферативных заболеваний сопровождается риском развития химиотерапевтически- индуцированных гепатотоксических реакций. Цель – исследовать эффективность S-адеметионина в профилактике химиотерапевтически-индуцированных поражений печени у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Материалы и методы. Обследовано 25 пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Оценку состояния больных проводили дважды: до химиотерапии и после 3 курсов. Оценивали: активность аланиновой, аспарагиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общий билирубин, общий белок, креатинин, мочевину. Пациенты были распределены на группы: I (n=14) – больные, которые получали химиотерапию; II (n=16) – больные, которым на фоне химиотерапии был назначен S-адеметионин в дозе 1000 мг/сутки внутривенно на протяжении 10 дней , затем 500 мг 2 раза в сутки 20 дней; III (n=20) – контрольная группа, которая включала 20 практически здоровых лиц. Результаты и обсуждение. Во время первичного обследования нарушение биохимических печеночных тестов по холестатическому типу было обнаружено у 38,5% (5/13) больных I группы и у 25% (3/12) пациентов II группы. Во время второго обследования в I группе гепатотоксические реакции диагностировано у 76,9% (10/13) больных, а во II группе – у 2 (16,6%) пациентов. Включение в состав сопроводительной терапии S-адеметионина позволило достоверно снизить общий риск гепатотоксических реакций (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; p<0,05) и риск увеличения активности гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; p<0,05). Выводы. Включение в состав сопроводительной терапии S-адеметионина на фоне химиотерапии способствует эффективной профилактике гепатотоксических реакций у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

Summary

ROLE OF S-ADEMETIONINE IN PROPHYLAXIS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Skrypnyk R.I., Maslova G.S.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's malignant lymphoma, chemotherapy, hepatotoxic reactions.

The chemotherapy for chronic lymphoproliferative disorders is associated with the risk of chemotherapy-induced hepatotoxicity. The objective of this study is to assess the effectiveness of S-ademetonine in the prophylaxis of chemotherapy-induced liver injury in patients with chronic lymphoproliferative disorders. Materials and methods. The study included twenty-five patients with chronic lymphoproliferative disorders. The patients were examined before chemotherapy and after three courses of chemotherapy. We assessed the following biochemical markers: the activity of alanine and asparagine aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, total bilirubin, total protein, creatinine, and urea. Patients were divided into three groups: I (n=14) included patients, who received chemotherapy only; II (n=16) involved patients who received chemotherapy and S-ademetonine in a dose of 1000 mg/day intravenously for 10 days, and then orally 500 mg twice a day for 20 days; III (n=20) was a control group including 20 healthy individuals. Results and discussion. During the initial examination, abnormal biochemical liver markers were found in 38,5% (5/13) of the group I patients and in 25% (3/12) of group II patients that pointed out a cholestatic pattern of liver injury. On the second examination hepatotoxic reactions were determined in 76,9% (10/13) of group I patients, and 2 (16,6%) patients in the group II. Administration of S-ademetonine into the course of adjuvant therapy led to statistically significant reduction in the total risk of hepatotoxic reactions

(RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$) and the increase activity of gammaglutamyl transpeptidase in blood serum (RR=0,21: 95% CI 0,059-0,79; $p<0,05$). Conclusion. S-adenosylmethionine as a component of adjuvant therapy for patients with chronic lymphoproliferative disorders, who undergo chemotherapy, provides the effective prevention of hepatotoxic reactions.

DOI 10.31718/2077-1096.21.4.68

УДК 616-089.8-071-053.9

Телегань В.О.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ПЕРСИСТЕНЦІЇ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ПІЗНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ В ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

Полтавський державний медичний університет

У пацієнтів похилого та старечого віку зміни нейрогуморальної регуляції та емоційного сприйняття ноцицептивних імпульсів спричиняють особливості клінічного перебігу больового синдрому. Останні дослідження свідчать, що більше 10% гериатричних хворих відчують біль не лише як подразнюючий агент, а і як психосоматичний стан. Персистенція больового синдрому в післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку може призводити до його катастрофізації та хронізації в подальшому, що знижує якість життя пацієнтів та підвищує витрати на систему охорони здоров'я внаслідок витрат на забезпечення менеджменту хронічного болю. Тому метою нашого дослідження стало визначити основні предиктори персистування болю в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку. У дослідження було включено 201 пацієнта чоловічої та жіночої статі, яким було проведено оперативне втручання незалежно від хірургічного профілю. Усі обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи відповідно до віку: група 1 ($n=82$) – особи похилого віку, група 2 ($n=21$) – особи старечого віку, контрольна група ($n=98$) – особи молодого віку. Для оцінки наявності та вираженості больового синдрому проводили вимірювання за 100-бальною візуально-аналоговою шкалою на 1 та 7 добу. Детальне вивчення сприйняття післяопераційного болю проводили за опитувальником Мак-Гіл्ला, який використовували лише на 7 добу, оскільки у 1 добу пацієнти могли бути ослабленими після оперативного втручання, а результати спотвореними дією медикаментозних препаратів. Всім обстежуваним пацієнтам проводили вимірювання рівня кортизолу в крові зранку натщесерце на 1 та 7 добу. Процедура забору крові була виконана згідно загальних вимог для проведення медико-біологічних досліджень. Забір крові з вени здійснювався медичною сестрою за безпосередньої присутності лікаря. Концентрацію кортизолу визначали в сироватці крові з застосуванням набору реагентів для кількісного імуноферментного аналізу. Нами визначено, що прогностичне значення щодо ризику персистенції післяопераційного больового синдрому мають вік, бал за шкалою візуально-аналоговою шкалою та евалюативною шкалою опитувальника Мак-Гіл्ला на 7 добу, а також концентрація кортизолу в крові у 1 добу після оперативного втручання. При цьому шанс персистування післяопераційного больового синдрому зростає у 1,1 разів на кожен рік більш старшого віку, у 1,3 разів на кожен бал за візуально-аналоговою шкалою на 7 добу, у 11,4 разів на кожен бал за евалюативною шкалою опитувальника Мак-Гіл्ला та в 2,4 рази на кожен нмоль/л концентрації кортизолу у 1 добу після оперативного втручання. Таким чином факторами ризику персистенції післяопераційного больового синдрому визначено вік хворого, оцінку вираженості болю за візуально-аналоговою шкалою й евалюативною шкалою опитувальника Мак-Гіл्ला на 7 добу та концентрацію кортизолу в крові на 1 добу.

Ключові слова: Післяопераційний період, біль, персистенція болю, кортизол, глюкоза, похилий вік.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету на тему «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін» (№ державної реєстрації 0114U006326).

Вступ

З 2020 року у світі триває пандемія коронавірусної хвороби спричиненої SARS-CoV2 (COVID-19). Основним органом-мішенню на початку вивчення цієї хвороби вважалися легені, однак з часом стало зрозуміло, що цей коронавірус впливає на імунну систему організму та має певний нейротропний ефект (1). Таким чином, процеси, що зумовлені діяльністю нервової системи можуть мати певні відмінності клінічного перебігу та особливості лікування (2).

Одним з таких є біль, який є комплексом психоневрологічних реакцій, що виникають у відповідь на пошкоджуючі фактори, що в еволюційному процесі має значний захисний потенціал. Сприйняття болю – це нейрофізіологічний процес генерації активності периферичних аферентних волокон, індукованих різноманітними стимулами пошкоджуючої інтенсивності, з подальшою передачею інформації у спінальні структури і кору головного мозку (3,4).

Останні дослідження вказують на те, що більше 80% пацієнтів відмічають больовий синд-