

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

МАСЛОВА ГАННА СЕРГІЇВНА

УДК:616.36-002:616.155.02-006-056.52

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ
ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ НАДМІРНОЮ ВАГОЮ
І ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття ступеня доктора медичних наук

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

Г.С. Маслова

(підпис)

Науковий консультант:
СКРИПНИК Ігор Миколайович
доктор медичних наук, професор
Заслужений діяч науки і техніки України

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Маслова Г.С. Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «внутрішні хвороби». – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

Захист відбудеться в Українській медичній стоматологічній академії, м. Полтава, 2021.

Актуальність. Проведення хіміотерапії хворим на гострі і хронічні гемобластози продовжує залишатись складною проблемою, що зумовлено високим ризиком розвитку вторинних уражень з боку органів і систем організму, у тому числі і печінки. У пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями гепатотоксичні реакції можуть розвиватись внаслідок інфільтрації пухлинними клітинами тканин печінки, пухлинної інтоксикації, впливу препаратів цитостатичного ряду, вторинних інфекцій. Надмірна вага і ожиріння належать до факторів ризику формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, що можуть бути спричиненими наявністю у даної категорії пацієнтів неалкогольної жирової хвороби печінки. З цієї точки зору особливого значення має вивчення факторів ризику, основних клінічних характеристик уражень печінки у хворих на гемобластози з урахуванням впливу надмірної ваги і ожиріння з метою покращення своєчасної діагностики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Потребують розробки алгоритми профілактики уражень печінки на фоні хіміотерапії у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою і ожирінням.

Мета дослідження. Обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки на фоні хіміотерапії у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

Завдання дослідження. Розробити експериментальну модель неалкогольного стеатогепатиту на щурах. Вивчити патогенез доксорубіцин-індукованого ураження печінки на розробленій експериментальній моделі неалкогольного стеатогепатиту. Вивчити ефективність експериментальної терапії доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту із застосуванням S-адеметіоніну. Дослідити предиктори розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози та вивчити її вплив на характер порушень біохімічних печінкових тестів. У порівняльному аспекті вивчити фактори ризику, частоту розвитку і характер уражень печінки у хворих на гемобластози на фоні прогресії гемобластозів з урахуванням ролі надмірної ваги і ожиріння. Визначити характер змін показників аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного балансу на фоні прогресії гемобластозів в залежності від надмірної ваги і ожиріння. Дослідити вплив програмної хіміотерапії на частоту і характер уражень печінки у хворих на гемобластози в залежності від індексу маси тіла. Оцінити ефективність застосування S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії у хворих на гострі лейкемії з нормальною вагою з метою профілактики уражень печінки. Обґрунтувати комбіноване призначення S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на гострі лейкемії з надмірною вагою і ожирінням в динаміці хіміотерапії з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки. Проаналізувати ефективність S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з нормальною вагою з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки. Вивчити вплив S-адеметіоніну у поєднанні з урсодезоксихолевої кислоти у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з надмірною вагою і ожирінням в динаміці хіміотерапії задля профілактики гепатотоксичності. Дослідити ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату у хворих на множинну мієлому з нормальною вагою з метою профілактики уражень печінки. Обґрунтувати комбіноване

призначення L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою у хворих на множинну мієлому з надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики гепатотоксичних реакцій.

Методи дослідження. Аналіз архівного матеріалу, загально-клінічні методи дослідження, оцінка загального стану хворого за Eastern Cooperative Oncology Group та індексом Карновського, показники загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), показники біохімічного аналізу крові (активність аланінової амінотрансферази, аспарагінової амінотрансферази, гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази, вмісту загального білку, загального білірубину і його фракцій, сечовини), біохімічні дослідження: показника перекисного окислення ліпідів (концентрація реактантів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові), системи антиоксидантного захисту (активність каталази сироватки крові), показники аргінін/цитрулінового циклу (вміст аргініну, цитруліну, активність аргінази, орнітиндекарбоксилази).

З метою вивчення провідних патогенетичних механізмів формування уражень печінки під дією хіміотерапії залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння проведено моделювання неалкогольного стеатогепатиту, моделювання цитостатик-індукованих уражень печінки у щурів із нормальною вагою та надмірною вагою і ожирінням з наступною оцінкою характеру патогістологічних змін, визначенням активності печінкових ферментів аланінової і аспарагінової амінотрансфераз у сироватці крові, показника перекисного окислення ліпідів (концентрації реактантів тіобарбітурової кислоти у гомогенаті печінки), системи антиоксидантного захисту (активність каталази у гомогенаті печінки), показників аргінін/цитрулінового циклу (вмісту аргініну, цитруліну, активність аргінази у гомогенаті печінки і сироватці крові, орнітиндекарбоксилази у гомогенаті печінки). Методи математико-статистичного аналізу.

Результати. На експериментальній моделі неалкогольного стеатогепатиту доведено, що застосування дієти із 42,8% вмістом жирів

приводить до зростання ваги і індексу маси тіла щурів із накопиченням вісцерального жиру, розвитку помірно вираженої жирової дистрофії печінки з маловираженою осередковою білковою дистрофією гепатоцитів. Експериментальна модель неалкогольного стеатогепатиту супроводжується розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті печінки та порушеннями показників аргінін/цитрулінового циклу.

Введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньочеревинно щурам з модельованим неалкогольним стеатогепатитом призводить до активації процесів вільнорадикального окислення, порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функції печінки, що гістоморфологічно характеризується розвитком вираженого тотального (центролобулярного і перипортального) підгострого некрозу печінки на тлі помірно вираженої жирової дистрофії.

Введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів з неалкогольним стеатогепатитом дозволяє зменшити прояви оксидативного стресу та запобігти дистрофічним змінам у гепатоцитах порівняно з інтактними.

Формування пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози зумовлює зростання активності лужної фосфатази, що за умов гострих лейкемій асоціюється із збільшенням кількості лейкоцитів ($r=+0,66$; $p=0,009$) і бластних клітин ($r=+0,69$; $p=0,006$) у гемограмі, а на фоні хронічних лімфопроліферативних захворювань – з активністю гамаглутамілтранспептидази ($r=+0,89$, $p=0,001$).

У хворих на гострі лейкемії на фоні надмірної ваги і ожиріння спостерігається зростання ризику розвитку уражень печінки порівняно із хворими з нормальною вагою. Визначальним фактором ураження печінки у хворих на гострі лейкемії є лейкоцитоз, що асоціюється із активністю лужної фосфатази за умов нормальної і надмірної ваги у хворих на гостру

мієлобластну лейкемію ($r=+0,69$; $r=+0,53$; ($p<0,05$) відповідно) та гостру лімфобластну лейкемію ($r=+0,67$; $r=+0,44$; ($p<0,05$).

Прогресія гострих і хронічних гемобластозів супроводжується розвитком оксидативного стресу, який має максимальну вираженість у хворих на гостру мієлобластну лейкемію із надмірною вагою та ожирінням, що потенціює порушення у аргінін/цитруліновому циклі.

Максимальною гепатотоксичністю володіють схеми індукції ремісії гострих мієлобластних лейкемій, що реалізуються у хворих із надмірною вагою та ожирінням, призводячи до зростання частоти розвитку гепатотоксичних реакцій ($RR=1,36$; $95\% CI=1,00-1,85$; $p<0,05$), що супроводжується поглибленням оксидативного стресу.

У пацієнтів із нормальним індексом маси тіла ризик гепатотоксичних реакцій знижувався на фоні призначення S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії гострих мієлобластних лейкемій ($RR=0,30$; $95\% CI=0,11-0,81$; $p<0,05$) та хронічних лімфопроліферативних захворювань ($RR=0,14$; $95\% CI=0,02-0,96$; $p<0,05$), що супроводжувалось зменшенням проявів оксидативного стресу, порушень аргінін/цитрулінового циклу.

За умов наявності надмірної ваги і ожиріння S-адеметіонін і його комбінація з урсодезоксихолевою кислотою зменшують ризик гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії у хворих на гостру мієлобластну лейкемію ($RR=0,33$; $95\% CI=0,15-0,74$; $RR=0,27$; $95\% CI=0,10-0,71$; $p<0,05$), гостру лімфобластну лейкемію ($RR=0,60$; $95\% CI=0,36-0,99$; $RR=0,27$; $95\% CI=0,10-0,71$; $p<0,05$) та попереджують цитостатик-індуковані ураження печінки у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями; усувають прояви оксидативного стресу за одночасного зниження активності аргінази, орнітиндекарбоксилази та вмісту цитруліну у сироватці крові.

Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому із нормальним індексом маси тіла і надмірною вагою і ожирінням із додатковим застосуванням L-орнітину-L-аспартату і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою впливало на провідні патогенетичні механізми

формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій: сприяло нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу, усуненню оксидативного стресу.

Висновки. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у розкритті основних патогенетичних механізмів формування уражень печінки у хворих на гемобластози та розробці диференційованого підходу до їх профілактики в динаміці хіміотерапії з урахуванням надмірної ваги і ожиріння на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблена модель неалкогольного, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні використання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревинно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше запропонований спосіб профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом, що передбачає введення S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревинно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів з метою профілактики антрациклін-індукованого ураження печінки.

Уперше встановлений взаємозв'язок між активацію оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом на фоні введення доксорубіцину та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки.

Уперше доведений протективний ефект S-адеметіоніну щодо розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і орнітиндекарбоксилази

у сироватці крові і печінці та морфологічних змін у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом на фоні введення доксорубіцину.

Дістало подальшого розвитку вивчення частоти розвитку і факторів ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини та особливостей її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на гострі і хронічні лейкемії. Доведено, що зростання активності лужної фосфатази, особливо за умов її поєднання із активністю гамаглутамілтранспептидази, аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, доцільно використовувати у якості опосередкованого маркера пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну і лімфобластну лейкемії потенціює ризик уражень печінки, зумовлених гемобластозом.

Дістало подальший розвиток вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на гострі і хронічні лейкемії та встановлена асоціація гострої мієлобластної лейкемії із активацією оксидативного стресу, що потенціює порушення аргінін/цитрулінового циклу із зростанням активності аргінази, орнітиндекарбоксилази, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові пацієнтів.

Продовжено подальше дослідження токсичності схем хіміотерапії, які застосовуються для лікування хворих на гострі і хронічні гемобластози та встановлена висока її токсичність, вагомим механізмом розвитку якої є оксидативний стрес.

Уперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії хворих на гостру мієлобластну і лімфобластну лейкемії і хронічні лімфопроліферативні захворювання із нормальною вагою, що знижує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення S-адеметіоніну з урсодезоксихолевою кислотою на фоні хіміотерапії у хворих на гостру

мієлобластну і лімфобластну лейкемії і хронічні лімфопрولیферативні захворювання із надмірною вагою і ожирінням, що сприяє зниженню частоти гепатотоксичних реакцій за рахунок впливу на провідні патогенетичні механізми їх виникнення.

Вперше продемонстрований вплив L-орнітину-L-аспартату на провідні патогенетичні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії та патогенетично обґрунтовано призначення комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою у хворих на множинну мієлому із надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині. Дослідження мало можливість визначити фактори ризику розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння і, відповідно, категорію пацієнтів, що повинні розглядатись як кандидати проведення профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії. З урахуванням виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння обґрунтований диференціальний підхід до профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, застосування якого допомагає проведенню хіміотерапії у відповідності до вимог протоколів із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків. Застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою та ожирінням на фоні хіміотерапії дозволяє оптимізувати супровідну терапію та покращити кінцеві результати лікування основного захворювання. Комбінована ад'ювантна терапія L-орнітин-L-аспартатом і урсодезоксихолевою кислотою у хворих на множинну мієлому із надмірною вагою і ожирінням на фоні хіміотерапії розширює терапевтичні можливості цитостатичного лікування, ефективно запобігаючи розвитку гепатотоксичних ускладнень.

Ключові слова: гемобластози, хіміотерапія, гепатоксичність, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, S-адеметіонін, L-орнітину-L-аспаратат, урсодезоксихолева кислота.

ABSTRACT

Maslova G.S. Pathogenetic substantiation of a differentiated approach to the prevention of liver injury in patients with hemoblastosis with overweight and obesity. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.02 «Internal Medicine». – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2021.

The defence will be held in Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2021.

Relevance. Conduction of chemotherapy in patients with acute and chronic hemoblastosis is still a difficult issue caused by the high risk of secondary injury of different organs and body systems, including liver. Hepatotoxic reactions in patients with oncohematological diseases can be developed due to liver tissue infiltration with tumour cells, tumour intoxication, an influence of cytostatic drugs, secondary infections. Overweight and obesity refer to risk factors of cytostatic-induced hepatotoxic reactions, that can be provoked by the presence of nonalcoholic fatty liver disease in this category of patients. From this perspective, there is a considerable significance of risk factors and main clinical features of liver injury studying in patients with hemoblastosis taking into account the influence of overweight and obesity to improve timely cytostatics-induced hepatotoxic reactions diagnostics. Algorithms of liver injury prophylaxis in case of chemotherapy in patients with acute and chronic hemoblastosis with overweight and obesity need to be developed.

The aim of the research. To substantiate a differentiated approach to liver injury prophylaxis in case of chemotherapy in patients with hemoblastosis and overweight and obesity through a complex study of its pathogenetic mechanisms based on experimental and clinical research.

Aims of the research. To develop an experimental nonalcoholic steatohepatitis model in rats. To study the pathogenesis of doxorubicin-induced liver injury in the developed experimental nonalcoholic steatohepatitis model. To study the effectiveness of experimental therapy of doxorubicin-induced liver injury with S-ademethionine. To study the predictors of tumour liver infiltration in patients with hemoblastosis and its influence on the character of biochemical liver tests changes. In comparative aspect to evaluate risk factors, frequency and character of liver injury in patients with hemoblastoses in case of hemoblastosis progression taking into account the role of overweight and obesity. To establish the character of arginine/citrulline cycle and prooxidant-antioxidant balance changes in case of hemoblastosis progression depending on overweight and obesity. To study the influence of program chemotherapy on the frequency and character of liver injury in patients with hemoblastoses depending on body mass index. To assess the efficacy of S-ademetionine as an adjuvant to chemotherapy in patients with acute leukemia with normal weight aimed to prevent liver injury. To substantiate combined prescription of S-ademetionine and ursodeoxycholic acid in patients with acute leukemias and overweight and obesity in the dynamics of chemotherapy aimed to prevent liver injury onset and further progression. To analyse S-ademetionine efficacy as an addition to chemotherapy in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-cell non-Hodgkin malignant lymphoma, and normal weight aimed to prevent liver injury onset and progression. To study the influence of S-ademetionine in combination with ursodeoxycholic acid in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-cell non-Hodgkin malignant lymphoma with overweight and obesity in dynamics of chemotherapy for hepatotoxicity prophylaxis. To investigate the efficacy of L-ornithine-L-aspartate in patients with multiple myeloma and normal weight aimed to prevent liver injury. To substantiate combined prescription of L-ornithine-L-aspartate with ursodeoxycholic acid in patients with multiple myeloma and overweight or obesity to prevent hepatotoxic reactions.

Methods of the research. Archived materials analysis, general clinical methods of examination, general patients' state assessment by using ECOG and

Karnofsky index scales, complete blood count values (erythrocytes, haemoglobin, leukocytes, platelets), biochemical blood test values (alanine aminotransferase, asparagine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase activities, total protein, total bilirubin and its fractions, urea contents), biochemical investigations: indicators of lipid peroxidation (blood serum concentration of thiobarbituric acid reactants), antioxidant defence system (blood serum catalase activity), arginine/citrulline cycle (arginine, citrulline contents, arginase, ornithine decarboxylase activities).

To investigate prominent pathogenetic mechanisms of liver injury formation under chemotherapy depending on overweight and obesity, nonalcoholic steatohepatitis, cytostatic-induced liver injury were modelled in rats with normal weight, overweight, and obesity with following evaluation of pathohistological changes, blood serum liver enzymes activities, namely alanine and asparagine transferases, signs of lipid peroxidation (thiobarbituric acid reactants concentration in liver tissue homogenate), antioxidant defence system (catalase activity in liver tissue homogenate), arginine/citrulline cycle (arginine, citrulline contents, arginase activity in liver tissue homogenate and blood serum, ornithine decarboxylase activity in liver tissue homogenate). Methods of mathematical and statistical analysis.

Results. It was proved on the experimental model of nonalcoholic steatohepatitis that the use of diet with 42.8% fat content results in weight and body mass index increase in rats with simultaneous visceral fat accumulation, moderate liver fatty dystrophy with mild localised protein dystrophy of hepatocytes. The nonalcoholic steatohepatitis experimental model is followed by a prooxidative-antioxidative imbalance in liver tissue homogenate and arginine/citrulline cycle disturbances.

Doxorubicin intraabdominal administration in cumulative dose of 15 mg/kg in rats with modelled nonalcoholic steatohepatitis leads to free radical oxidation process, disturbances in detoxification and protein synthesis liver function. These changes are morphologically characterised by severe total (centrilobular and periportal) subacute liver necrosis with moderate liver dystrophy.

S-adenosylmethionine intraabdominal implementation in the dose of 100 mg/kg, aimed to prevent doxorubicin-induced liver injury in rats with nonalcoholic steatohepatitis, allows to decrease signs of oxidative stress and to prevent dystrophic changes in hepatocytes compared to intact animals.

Tumour liver infiltration in patients with acute and chronic hemoblastosis causes the rise of alkaline phosphatase, which in case of acute leukaemia associates with white blood cells rise ($r=+0.66$; $p=0.009$) and blasts increase ($r=+0.69$; $p=0.006$) in hemogram, and in case of chronic lymphoproliferative disorders – with the activity of gamma-glutamyl transpeptidase ($r=+0.89$, $p=0.001$) in blood serum.

The risk of liver injury increases in patients with acute leukemias who have overweight and obesity in comparison to those with normal weight. The remarkable factor of liver injury in patients with acute leukemias is leukocytosis, which associates with alkaline phosphatase activity in case of both normal weight and overweight in patients with acute myeloblastic leukemia ($r=+0.69$; $r=+0.53$; ($p<0.05$) and acute lymphoblastic leukemia ($r=+0.67$; $r=+0.44$; ($p<0.05$).

Acute and chronic hemoblastoses progression is followed by oxidative stress development, which is the most remarkable in patients with acute myeloblastic leukemia and overweight or obesity, that induce arginine/citrulline cycle disturbances.

The most significant hepatotoxicity was observed in schemes of remission induction of acute myeloblastic leukemias, which take place in patients with overweight and obesity, causing the rise of hepatotoxic reactions frequency ($RR=1.36$; $CI=1.00-1.85$; $p<0.05$), that are associated with worsening of oxidative stress.

In patients with normal body mass index, the risk of hepatotoxic reactions was decreased in case of S-adenosylmethionine prescription to chemotherapy of acute myeloblastic leukemia ($RR=0.30$; $CI=0.11-0.81$; $p<0.05$) and chronic lymphoproliferative disorders ($RR=0.14$; $CI=0.02-0.96$; $p<0.05$), that was associated with decreased oxidative stress signs and arginine/citrulline cycle disturbances.

In case of overweight and obesity presence, S-adenosylmethionine and its combination with ursodeoxycholic acid decrease the risk of hepatotoxic reactions in case of chemotherapy in patients with acute myeloblastic leukemia (RR=0.33; CI=0.15-0.74; RR=0.27; CI=0.10-0.71; $p<0.05$), acute lymphoblastic leukemia (RR=0.60; CI=0.36-0.99; RR=0.27; CI=0.10-0.71; $p<0.05$) and prevent cytostatic-induced liver injury in patients with chronic lymphoproliferative disorders; eliminate signs of oxidative stress with simultaneous decrease of arginase, ornithine decarboxylase activities and citrulline content in blood serum.

Chemotherapy with additional use of L-ornithine-L-aspartate and its combination with ursodeoxycholic acid in patients with multiple myeloma and normal body mass index, overweight, and obesity affected the prominent pathogenetic pathways of cytostatic-induced hepatotoxic reactions: contributed normalization of arginine/citrulline cycle parameters, elimination of oxidative stress.

Conclusions. Theoretical generalization and new solution of the scientific problem, namely the explanation of the main pathogenetic mechanisms of liver injury in patients with hemoblastosis and development of the differentiated approach to their prophylaxis in the dynamics of chemotherapy considering patients' overweight and obesity based on experimental clinical studies, were described in the dissertation work.

The scientific novelty of the obtained results. The model of nonalcoholic steatohepatitis, based on the use of high-calorie diet with 42.8% fat content and 4% fructose water solution as the only source of liquid during 63 days, was firstly invented.

At the first time, a method of modelling doxorubicin-induced liver injury with nonalcoholic steatohepatitis in rats was developed. The method consists in intraabdominal doxorubicin administration in the dosage of 5 mg/kg/day for 3 days.

The way of doxorubicin-induced liver injury prophylaxis in rats with experimentally modelled nonalcoholic steatohepatitis in rats was proposed for the first time. It includes intraabdominal S-adenosylmethionine injection in the dose of 100

mg/kg of mass with simultaneous doxorubicin administration during 3 days aimed to prevent anthracycline-induced liver injury.

For the first time the connection between oxidative stress activation and disturbances in arginine/citrulline cycle in rats with modelled nonalcoholic steatohepatitis induced by doxorubicin administration was found and histomorphological peculiarities of liver tissue were investigated.

The protective effect of S-adenosylmethionine was firstly proved towards oxidative stress development, arginase and ornithine decarboxylase activities reduction in blood serum and liver, morphological changes in rats with modelled nonalcoholic steatohepatitis by doxorubicin injection.

There was a further investigation of frequency and risk factors of liver infiltration with tumour cells and biochemical blood tests peculiarities of its manifestation in patients with acute and chronic leukemias. It was demonstrated that increased activity of alkaline phosphatase, especially in case of simultaneous rise of gamma-glutamyl transpeptidase, alanine and asparagine aminotransferases, can be effectually used as an indirect marker of tumour liver infiltration in patients with acute and chronic hemoblastosis progression.

For the first time, it was proved that overweight and obesity in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias potentiate the risk of liver injury caused by hemoblastosis.

The features of prooxidant-antioxidant status in patients with acute and chronic leukemias continued to be studied. It was established that an association of acute myeloblastic anaemia and oxidative stress activation potentiates disturbances in arginine/citrulline cycle with the rise of arginase and ornithine decarboxylase activities, citrulline and arginine content in patients' blood serum.

Further investigation of chemotherapy toxicity of different schemes which are used for the treatment of patients with acute and chronic hemoblastosis was conducted. High toxicity of chemotherapy was revealed, with a powerful role of oxidative stress in its development.

Prescription of S-adenosylmethionine was firstly substantiated in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias and chronic lymphoproliferative disorders who undergo chemotherapy and have normal weight. This measure decreases risk of hepatotoxic reactions, suppresses activity of oxidative stress, and deals with arginine/citrulline cycle disturbances.

Combined prescription of S-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias and chronic lymphoproliferative disorders, who undergo chemotherapy and have overweight or obesity, was substantiated for the first time. Such prescription promotes decreased frequency of hepatotoxic reactions through the influence on their main pathogenetic pathways.

For the first time, the influence of L-ornithine-L-aspartate on the prominent pathogenetic mechanisms of hepatotoxic reactions occurring in the case of chemotherapy was demonstrated. Also, the prescription of L-ornithine-L-aspartate and ursodeoxycholic acid combination in patients with multiple myeloma and overweight or obesity, aimed to prevent cytostatic-induced hepatotoxic reactions, was pathogenetically substantiated.

The practical significance of obtained results. The obtained results have theoretical and practical significance in the next medical fields: internal medicine, haematology, gastroenterology, family medicine. The research allowed to detect the risk factors of liver injury in patients with acute and chronic hemoblastoses depending on the presence of overweight and obesity and, accordingly, to distinguish the category of patients who should be considered as candidates for hepatotoxic reactions prevention in case of chemotherapy. A differentiated approach to liver injury prevention was substantiated in patients with acute and chronic hemoblastoses, taking into account their type of hemoblastosis, overweight, and obesity. It helps in the conduction of chemotherapy with appropriate cytostatics doses and regimens implementation, as required by guidelines. The use of S-adenosylmethionine and ursodeoxycholic acid in patients with acute and chronic hemoblastoses with overweight and obesity undergoing

chemotherapy allows to optimize adjuvant therapy and to improve main disease's treatment outcomes. Combined therapy with L-ornithine-L-aspartate and ursodeoxycholic acid widens therapeutic abilities of cytostatic treatment, effectively preventing hepatotoxic complications in patients with multiple myeloma and overweight or obesity, who undergo chemotherapy.

Key words: hemoblastosis, chemotherapy, hepatotoxicity, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, S-adenosylmethionine, L-ornithine-L-aspartate, ursodeoxycholic acid.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – концепція статті, редакція висновків і тексту).*

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-6. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-21> *(Здобувачем проведено літературний пошук, набір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – концепція статті, редакція статті і висновків).*

3. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29> *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – редакція тексту)*

статті і висновків; Р.І. Скрипник – обстеження хворих, проведення тесту визначення мінімальної печінкової енцефалопатії).

4. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. Сучасна гастроентерологія. 2019;4(108):5-11. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-5> *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Т.В. Лиманець – обстеження хворих).*

5. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).*

6. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію групи стандартного ризику. Український терапевтичний журнал. 2019;1:57-62. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-57> *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).*

7. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на гострі лейкемії у динаміці хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.1(69):23-8. DOI:<https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.23> *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн*

дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень визначення вмісту ТБК-реактантів, активності каталази у сироватці крові).

8. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Роль оксидативного стресу в патогенезі формування уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Сучасна гастроентерологія. 2020;1(111):11-6. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-11> (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень).

9. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Львівський клінічний вісник. 2020;2(30):8-13. Doi:10.25040/lkv2020.02.008 (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Т.В. Лиманець – обстеження хворих).

10. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Щербак ОВ. Роль урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці уражень печінки на фоні хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії із супутнім ожирінням. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):77-80. (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.В. Щербак – статистична обробка отриманих результатів).

11. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2020;2:14-9. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-14> (Здобувачем проведено

літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

12. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту у щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;Том19,2(72):11-8.

DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.2> (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, обстеження хворих, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

13. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70):156-61. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156> (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Р.І. Скрипник – проведення експериментального дослідження, виконання біохімічних методів дослідження).

14. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7.

DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11> (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Р.І. Скрипник – проведення експериментального дослідження, виконання

біохімічних методів дослідження; О.В. Щербак – статистична обробку отриманих результатів).

15. Маслова ГС. Роль оксидативного стресу у формуванні доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):128-32. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

16. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Сімейна медицина. 2020;3(89):20-3. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).*

17. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль змін активності аргінази і орнітин-декарбоксилази у патогенезі уражень печінки у хворих на гострі лейкемії із супутнім ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2(94)):63-9. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.45> *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, проведення біохімічних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).*

18. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/Citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92. *(Scopus)* *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень, Р.І. Скрипник – проведення експериментального*

дослідження, виконання біохімічних методів дослідження; Т.В. Лиманець – статистична обробка отриманих результатів).

19. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Роль S-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій. Світ медицини та біології. 2019;4(70):159-63. (*Web of Science*) (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, біохімічні методи дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

20. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив хіміотерапії на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію із супутнім ожирінням. Медичні перспективи. 2020;25(2):103-8. doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206378 (*Web of Science*) (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

21. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. Світ медицини та біології. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192 (*Web of Science*) (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень, Р.І. Скрипник – проведення експериментального дослідження, виконання біохімічних методів дослідження).

22. Maslova GS, Skrypnyk IM, Yeroshenko GA. Morphological features of doxorubicin-induced liver damage associated with nonalcoholic steatohepatitis. Світ медицини та біології. 2020;3(73):189-94. DOI 10.26724/2079-8334-2020-3-73-189-194 (*Web of Science*) (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих

результатів, оформлення статті. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; Г.А. Єрошенко – виконання гістологічних методів дослідження).

Наукові праці,

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Skrypnyk I, Maslova A. Is essential phospholipids and s-ademethionine therapy effective in drug-induced liver injury in acute leukemia? Gut. 2010. (18th UEGW Barcelona, 2010 Abstract Issue); Vol. 59 (Suppl. III):211-. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

2. Skrypnyk I, Maslova A, Lymanets T. Ursodeoxycholic acid and ademethionine as an effective combination for the anthracycline-induced liver injury treatment. Gut. 2012;61(Suppl 3):A343. (Abstr. of the 20th UEG Week (20-24 October 2012, Amsterdam, The Netherlands) *(Здобувачем проведено статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез; Т.В. Лиманець – обстеження хворих).*

3. Skrypnyk I, Maslova G. The decreasing of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients and the ways of its pharmacological correction. Challenges of liver cirrhosis and tumors: prevent it, treat it, manage consequences; P. 73. Abstr. of Falk Symposium 186 (5-6 October 2012, Mainz, Germany) *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

4. Skrypnyk I, Maslova G. Methods of the drug-induced liver injury correction in leukemia acute patients. J. of Gastroenterology and Hepatology. 2013;28(3):445-6. Abstr. Asian Pacific Digestive Week 2013 | World Congress of Gastroenterology. (21-24 September 2013, Shanghai, China) *(Здобувачем проведено обстеження*

хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).

5. Skrypnyk I.N, Maslova G.S. Role of the s-ademethionine in hepatotoxicity prophylaxis in leukemia acute patients. Hepatology today: XIX Russian Congress (Moscow, 24-26.03.2014):128. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

6. Skrypnyk I, Kharchenko N, Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, 12-14.06.14); Prague, 2014. P.44. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження; Н.В. Харченко – редакція тексту тез).*

7. Skrypnyk I, Maslova G. The role of non-alcoholic steatohepatitis in potentiating risk of drug-induced liver injury in patients with acute leukemia. Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. of Falk Symposium 199 (October, 14-15, 2015; Freiburg) 2015: P. 59. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

8. Skrypnyk I, Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of anthracycline-induced liver injury. Highlights from hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma; P. 75. Abstr. of Falk Symposium 199 (14-15 October 2015, Freiburg, Germany) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

9. Skrypnyk I, Maslova G. The S-ademetionine role in the prevention of liver injury in patients with acute leukemias in the polychemotherapy dynamics. J. Hepatology.2017; (66), Suppl. 1:S. 398 / Abstr. of International Liver Congress (19-23.04.2017, Amsterdam, The Netherlands) *(Здобувачем проведено відбір хворих,*

статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).

10. Skrypnyk I, Maslova G. S-adenosine methionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia. J. Hepatology. 2018;(68):S365. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

11. Skrypnyk I, Maslova G. The overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of acute leukemia. Sharing the future of digestive health. UEG Week. 2018; Abstr. of the 26 UEGW (October, 20-24, 2018); Vienna, Austria, 2018. S.401-2. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

12. Skrypnyk I, Maslova G. Evaluation of cytostatic-induced liver injury risk in patients with acute myeloid leukemia. UEG journal.2018;(6), Suppl. 8:A. 552-3. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку і інтерпретацію результатів дослідження, оформлення тез; Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

13. Skrypnyk I, Maslova G. The overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of chronic leukaemia. J. Hepatology 2019; Vol. 70:e429. (Abstr. The international liver congress (10-14 April, 2019, Vienna, Austria) *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).*

14. Skrypnyk I, Maslova G. How to improve the effectiveness of hepatotoxic reactions prevention in patients with cytostatic-induced liver injury? Turk J Gastroenterol. 2019;30(Suppl 3):S585-6. Abstr. Proceedings of the World Congress of Gastroenterology (21-24 September 2019, Istanbul, Turkish) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих*

результатів, оформлення тез. Співавтор проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез).

15. Maslova G, Skrypnyk I, Lymanets T. The role of arginine/citrulline cycle disorders in the liver injury pathogenesis in acute myeloid leukemia patients with concomitant obesity. *Annals of Oncology Journal* 2020 (31), Iss. S4: S655-6. (Здобувачем проведено біохімічні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез. Співавтори проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту тез; Т.В. Лиманець – обстеження хворих).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №115-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с. (Здобувачем проведено відбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Співавтори проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування тексту).

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гопко ОФ, Щербак ОВ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №116-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с. (Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація отриманих результатів. Співавтори проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування тексту; О.Ф. Гопко – статистична обробка отриманих результатів; Т.В. Лиманець – відбір хворих).

3. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с. (Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та інтерпретація

отриманих результатів. Співавтори проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування тексту; Т.В. Лиманець – відбір хворих).

4. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ, Непорада КС, Гопко ОФ. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 146771 Україна, МПК (2006.01) G09В 23/28. № u 2020 05715, заявл. 04.09.2020; опубл. 17.03.2021. Бюл. №11.

5. Маслова ГС, Скрипник РІ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Позитивне рішення на корисну модель «Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту» (корисна модель u 2020 05713 від 22.02.2021).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	34
ВСТУП.....	36
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ	47
ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ	
У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ СУПУТНЬОЮ	
НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ ТА МЕТОДИ ЇХ	
ПРОФІЛАКТИКИ (огляд літератури)	
1.1. Сучасні погляди на провідні механізми розвитку уражень	47
печінки у хворих на гемобластози.....	
1.2. Роль хіміотерапії у розвитку уражень печінки у хворих на	59
гемобластози із надмірною вагою і ожирінням.....	
1.3. Складні аспекти діагностики і профілактики уражень печінки у	75
хворих на гемобластозами, які отримують хіміотерапію.....	
1.4. Сучасні погляд на роль неалкогольного стеатогепатиту як	81
підґрунтя для формування цитостатик-індукованих уражень печінки	
в експериментальних дослідженнях.....	
1.5. Основні патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-	85
індукованих уражень печінки та методів їх профілактики у	
експериментальних дослідженнях.....	
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	90
2.1. Матеріали і методи експериментальних досліджень.....	90
2.2. Характеристика груп хворих ретроспективного дослідження	95
даних аналізу архівного матеріалу (дані аутопсії).....	
2.3. Характеристика груп хворих клінічного дослідження.....	97
2.4. Біохімічні методи досліджень.....	104
2.5. Морфологічні методи експериментальних досліджень.....	108
2.6. Методи математико-статистичного аналізу.....	108

РОЗДІЛ III. ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ	109
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО	
СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФОНІ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ	
(експериментальні дослідження)	
3.1. Особливості антропометричних показників щурів із	109
модельованим неалкогольним стеатогепатитом.....	
3.2. Структурні зміни печінки на фоні висококалорійної дієти.....	111
3.3. Роль оксидативного стресу і змін аргінін/цитрулінового циклу у	116
порушенні активності ферментів печінки у щурів із неалкогольним	
стеатогепатитом.....	
РОЗДІЛ IV. ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ	121
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ДОКСОРУБІЦИН-	
ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ	
НЕАЛКОГОЛЬНОГО STEАТОГЕПАТИТУ (експериментальні	
дослідження)	
4.1. Особливості структурних змін тканин печінки на фоні введення	121
доксорубіцину у щурів с неалкогольним стеатогепатитом.....	
4.2. Роль оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового	126
циклу у формуванні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у	
щурів з урахуванням супутнього неалкогольного стеатогепатиту....	
РОЗДІЛ V. РОЛЬ S-АДЕМЕТИОНІНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ	133
ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ	
(експериментальні дослідження)	
5.1. Роль S-адеметіоніну у превенції структурних доксорубіцин-	133
індукованих змін тканин печінки у щурів з урахуванням	
неалкогольного стеатогепатиту.....	
5.2. Вплив S-адеметіоніну на прооксидантно-антиоксидантний	138
дисбаланс і показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із	
доксорубіцин-індукованим ураженням печінки	

5.3. Вплив S-адеметіоніну на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс і показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки із супутнім неалкогольним стеатогепатитом.....	142
РОЗДІЛ VI. ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РОЗВИТКУ ПУХЛИННОЇ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ (ретроспективне дослідження архівного матеріалу за даними аутопсій)	148
6.1. Клінічні і біохімічні особливості проявів пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гострі лейкемії.....	148
6.2. Клінічні і біохімічні особливості проявів пухлинної інфільтрації печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання...	158
РОЗДІЛ VII. ОЦІНКА ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ, БІОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ (клінічне дослідження)	175
7.1. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	175
7.2. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	185
7.3. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію і В-клітинну неходжкінську злюкисну лімфому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	196

7.4. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на множинну мієлому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	204
7.5. Оцінка ролі прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у формуванні уражень печінки у хворих на гемобластози.....	212
7.6. Значення змін аргінін/цитрулінового циклу у формуванні уражень печінки у хворих на гемобластози.....	218
РОЗДІЛ VIII. РОЛЬ ПРОГРАМНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ФОРМУВАННІ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ (клінічне дослідження)	228
8.1. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	228
8.2. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	239
8.3. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфоми з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	248
8.4. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на множинну мієлому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.....	257
РОЗДІЛ IX. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ (клінічне дослідження)	269

9.1. Вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих нелімфобластних лейкемій у пацієнтів із нормальною вагою.....	269
9.2. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою на патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих нелімфобластних лейкемій у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням.....	281
9.3. Вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих лімфобластних лейкемій у пацієнтів із нормальною вагою.....	295
9.4. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих лімфобластних лейкемій у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням.....	308
9.5. Вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми формування уражень на фоні хіміотерапії В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми у пацієнтів із нормальною вагою.....	323
9.6. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з УДХК на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням.....	334
9.7. Вплив L-орнітину-L-аспартату на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на показники біохімічних печінкових тестів на фоні хіміотерапії множинної мієломи у пацієнтів із нормальною вагою.....	348
9.8. Вплив L-орнітину-L-аспартату і його комбінації з УДХК на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на	357

показники біохімічних печінкових тестів на фоні хіміотерапії
множинної мієломи у пацієнтів із надмірною вагою і
ожирінням.....

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..	375
ВИСНОВКИ.....	411
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	415
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	416
ДОДАТКИ.....	472

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АОЗ – антиоксидантний захист
БЗ – білірубін загальний
БН – білірубін непрямий
БП – білірубін прямий
ВМН – верхня межа норми
В-ХЛЛ – В-клітинна лімфоцитарна лейкемія
В-НЗЛ – В-клітинна неходжкінська злоякісна лімфома
ВРО – вільнорадикальне окислення
ГГТП – гамаглутамілтранспептидаза
ГСК – гемопоетичні стовбурові клітини
ГЛ – гостра лейкемія
ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія
ГМЛ – гостра мієлобластна лейкемія
ГХ – гіпертонічна хвороба
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛФ – лужна фосфатаза
МАТ – метіонін-аденозилтрансферази
ММ – множинна мієлома
МХД-дієта – метіонін-холін дефіцитна дієта
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
ОДК – орнітиндекарбоксилаза
ПЕ – печінкова енцефалопатія
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
РФК – реактивні форми кисню
ТБК-реактанти – реактант тіобарбітурової кислоти

УДХК – урсодезоксихолева кислота
ХЛ – хронічна лейкемія
ХЛПЗ – хронічне лімфопроліферативне захворювання
ХТ – хіміотерапія
ЦД – цукровий діабет
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO – European Society for Medical oncology
ISS – International staging system
NO – оксид азота
NOS – синтаза оксиду азота
SAdMe – S-адеметіонін
LOLA – L-орнітин-L-аспартат

ВСТУП

Актуальність теми. Впродовж останніх десятиліть в усьому світі спостерігається чітка тенденція до зростання захворюваності на гострі і хронічні гемобластози, показник якої широко коливається залежно від вікового розподілу і етнічної групи [120, 159, 172, 206, 212, 236, 297].

Ожиріння належить до доведених факторів ризику захворюваності і смертності від усіх видів раку, збільшуючи їх на 52% для чоловіків і на 62% – для жінок [117, 120, 310]. Воно асоціюється з відносним ризиком захворюваності та смертності від усіх видів лейкемій [121, 145, 284, 433, 310, 311].

Показники безрецидивної і загальної виживаності хворих на гострі і хронічні гемобластози залежать від дотримання основного правила проведення хіміотерапії (ХТ) – «доза-ефективність». У цьому аспекті гостро постають питання гепатотоксичності ХТ, яка є одним з лімітуючих чинників дотримання протоколів специфічного лікування [71, 93, 95]. 40% пацієнтів із ожирінням проводять редукцію хіміотерапевтичної дози і розраховують препарати цитостатичного ряду на ідеальну площу тіла 2,0 м², що знижує ефективність ХТ [197, 310, 311].

Ураження печінки у хворих на гемобластози у більшості випадків обумовлені впливом онкогематологічного захворювання, ХТ та розвитком інфекційних ускладнень [15, 23, 103]. Цитостатик-індуковані гепатотоксичні реакції в онкогематологічній практиці реєструють у понад 10% випадків [15], а ризик їхнього розвитку у хворих із ожирінням асоціюється з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [64, 93], розповсюдженість якої у розвинених країнах сягає 20-40% серед дорослого населення [66, 180, 408]. Понад 95% хворих на НАЖХП мають надмірну вагу і ожиріння [66, 72].

Згідно з сучасними уявленнями, до прогресуючої форми НАЖХП належить неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у патогенезі якого вагому роль відіграє оксидативний стрес, що потенціює процеси запалення і фіброгенезу [60, 66, 228]. З цієї точки зору потребують детального вивчення

основні механізми розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою і ожирінням. Активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО) відіграє вагомую роль у патогенезі онкогематологічних захворювань, НАСГ і цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій [8, 49, 261, 274, 332, 391].

Показники аргінін/цитрулінового циклу, а саме активність аргінази і орнітиндекарбоксилази (ОДК), відображають порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функцій печінки [33, 116, 183, 306]. Існують поодинокі дослідження, які висвітлюють динаміку показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні канцерогенезу [238, 276, 348, 432]. Пухлинні клітини здатні продукувати аргіназу, яка створює дефіцит аргініну, сприяючи порушенню метаболізму клітин мікрооточення і призводячи до формування імуносупресивного середовища у кістковому мозку, що забезпечує прогресування гемобластозу [80, 82, 141, 250, 304].

Одним із механізмів протипухлинного ефекту цитостатиків є створення дефіциту аргініну у злоякісних клітинах із вторинним порушенням синтезу оксиду азота і поліамінів [214, 250, 409, 432]. Потребують подальшого вивчення особливості змін аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гострі і хронічні гемобластози із супутньою надмірною вагою і ожирінням, що може мати значення у прогнозуванні ранніх і віддалених результатів ХТ.

Дослідження вищезазначених факторів ризику, патогенетичних механізмів, біохімічних особливостей дозволить чітко визначити категорію ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій і обґрунтувати методи їх медикаментозної профілактики у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою і ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему: «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ держреєстрації

0115U001087). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Мета дослідження – обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки на фоні ХТ у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Розробити експериментальну модель НАСГ на щурах.
2. Вивчити патогенез доксорубіцин-індукованого ураження печінки на розробленій експериментальній моделі НАСГ.
3. Вивчити ефективність експериментальної терапії доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ із застосуванням S-адеметіоніну (SAMe).
4. Дослідити предиктори розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози та їх вплив на характер порушень біохімічних печінкових тестів.
5. У порівняльному аспекті вивчити фактори ризику, частоту розвитку і характер уражень печінки у хворих на гемобластози на їх прогресування з урахуванням ролі надмірної ваги і ожиріння.
6. Визначити характер змін прооксидантно-антиоксидантного балансу та показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні прогресії гемобластозів у залежності від надмірної ваги і ожиріння.
7. Дослідити вплив програмної ХТ на частоту і характер уражень печінки у хворих на гемобластози в залежності від індексу маси тіла (ІМТ).
8. Оцінити ефективність застосування SAMe на фоні ХТ у хворих на гострі лейкемії (ГЛ) із нормальною вагою з метою профілактики уражень печінки.
9. Обґрунтувати комбіноване призначення SAMe і урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у хворих на ГЛ із надмірною вагою і ожирінням у динаміці ХТ з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки.

10. Проаналізувати ефективність застосування SAME на фоні ХТ у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ), В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому (В-НЗЛ) з нормальною вагою з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки.

11. Вивчити вплив SAME у поєднанні з УДХК у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням у динаміці ХТ задля профілактики гепатотоксичності.

12. Дослідити ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату (LOLA) у хворих на множинну мієлому (ММ) із нормальним ІМТ з метою профілактики уражень печінки.

13. Обґрунтувати доцільність комбінованого призначення LOLA і УДХК у хворих на ММ з надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики гепатотоксичних реакцій.

Об'єкт дослідження: ураження печінки у хворих на гемобластози, експериментальне доксорубіцин-індуковане ураження печінки на фоні НАСГ, розробка індивідуального підходу до їхньої профілактики з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.

Предмет дослідження: фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку, біохімічні характеристики уражень печінки у хворих на гемобластози, клініко-експериментальне обґрунтування диференційованого проведення профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки з урахуванням надмірної ваги і ожиріння.

Методи дослідження – аналіз архівного матеріалу, загально-клінічні методи дослідження, оцінка загального стану хворого за Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) та індексом Карновського, визначення показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (активність аланінової амінотрансферази (АЛТ), аспарагінової амінотрансферази (АСТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вмісту загального білку, загального білірубину і його фракцій, сечовини), дослідження стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)

за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у сироватці крові, системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за активністю каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну, активності аргінази та ОДК у сироватці крові.

З метою вивчення провідних патогенетичних механізмів формування уражень печінки на фоні ХТ, залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння, проведено моделювання НАСГ, цитостатик-індукованих уражень печінки у щурів із нормальною вагою та надмірною вагою і ожирінням з наступною оцінкою характеру патогістологічних змін у тканинах печінки, визначенням активності печінкових ферментів АЛТ і АСТ, концентрації ТБК-реактантів у гомогенаті печінки, активності каталази у гомогенаті печінки, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну, активність аргінази у гомогенаті печінки і сироватці крові, ОДК у гомогенаті печінки. Застосовані методи математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблена модель НАСГ, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним НАСГ, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше запропонований спосіб профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментально модельованим НАСГ, що передбачає введення SAME із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів з метою профілактики антрациклін-індукованого ураження печінки.

Уперше встановлений взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у щурів із модельованим

НАСГ на фоні введення доксорубіцину та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки.

Уперше доведений протективний ефект SAME щодо розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і ОДК у сироватці крові і печінці та морфологічних змін у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину.

Дістали подальшого вивчення частота розвитку і фактори ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини та особливостей її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на ГЛ і хронічні лейкемії (ХЛ). Доведено, що зростання активності ЛФ, особливо за умов її поєднання із активністю ГГТП, АЛТ і АСТ, доцільно використовувати у якості опосередкованого маркера пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну (ГМЛ) і лімфобластну (ГЛЛ) лейкемії потенціє ризик уражень печінки, зумовлених гемобластозом.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на ГЛ і ХЛ. Встановлено, що асоціація ГМЛ із активацією оксидативного стресу потенціє порушення аргінін/цитрулінового циклу із зростанням активності аргінази, ОДК, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові. Досліджена токсичність схем ХТ гемобластозів та доведена провідна роль оксидативного стресу у патогенезі їх гепатотоксичності.

Уперше обґрунтовано призначення SAME на фоні ХТ хворих на ГМЛ, ГЛЛ і хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) із нормальною вагою, що знижує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення SAME та УДХК на фоні ХТ у хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням, що сприяє

зниженню частоти гепатотоксичних реакцій за рахунок впливу на патогенетичні механізми їхнього виникнення.

Вперше продемонстрований вплив LOLA на провідні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ та патогенетично обґрунтовано превентивне призначення комбінації LOLA з УДХК хворим на ММ із надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики їх виникнення.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині.

За результатами дослідження визначені фактори ризику розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння і, відповідно, категорію пацієнтів, котрі повинні розглядатись як кандидати для проведення профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ.

З урахуванням виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння обґрунтований диференціальний підхід до профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, застосування якого допомагає проведенню ХТ у відповідності до вимог протоколів із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків.

Застосування SAME і УДХК у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою та ожирінням на фоні ХТ дозволяє оптимізувати супровідну терапію та покращити кінцеві результати лікування основного захворювання.

Комбінована ад'ювантна терапія LOLA і УДХК у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням на фоні ХТ розширює терапевтичні можливості цитостатичного лікування, ефективно запобігаючи розвитку гепатотоксичних ускладнень.

Впровадження результатів досліджень у практику. Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи гематологічних відділень КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.

Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», клініки гематології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України.

Результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, військової терапії Української військово-медичної академії, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована сучасна література з проблеми, яка вивчається. Експериментальна частина роботи з відтворення моделей НАСГ та доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів з НАСГ проводила сумісно з очним аспірантом кафедри внутрішньої медицини №1 Скрипником Р.І. Здобувачем особисто проведений аналіз архівного матеріалу з оцінкою даних аутопсій пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами, клінічне обстеження хворих на гемобластози впродовж 2011-2018 рр, оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки на

фоні ХТ, на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій розроблений диференційований підхід до їх профілактики залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація та математико-статистичний аналіз.

Морфологічне дослідження виконане професором кафедри гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії д.мед.н., проф. Єрошенко Г.А. Разом із науковим консультантом спланований дизайн дослідження, сформульовані мета і завдання.

У друкованих роботах, які опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних і клінічних досліджень, аналізі і інтерпретації результатів, їх систематизації, підготовці наукових статей до друку. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Чернівці, 2011), «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики», присвяченої 50-річчю ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ, 2014), «Коморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря» (Дніпро, 2016), «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2017), «Адаптивні та ушкоджуючі механізми розвитку стресу» (Полтава, 2017), «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2017), «Актуальні питання післядипломної медичної освіти та клінічної медицини» (Полтава, 2018), «Проблемні питання та діагностичні складності гастроентерологічних захворювань» (Полтава, 2018), «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2018), «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 2018), «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (Дніпро, 2019), V і VII з'їздах ГО «Українська

гастроентерологічна Асоціація» (Київ, 2014, 2017), IV з'їзді сімейних лікарів України з міжнародною участю (Полтава, 2015), III та VI наукових сесіях Інституту гастроентерології «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 2015, 2018), VI, VIII - XIII Українських гастроентерологічних тижнях (Полтава, 2013; Дніпропетровськ, 2015; Харків, 2016; Дніпро, 2018; Одеса, 2019; Дніпро, 2020), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я людини» (Київ, 2020), XXII Національній Школі гастроентерологів та гепатологів України «Профілактична гастроентерологія та дієтологія з позицій доказової медицини» (Київ, 2020), 20, 24, 25, 26 United European Gastroenterology Week (Amsterdam, 2012; Vienna, 2016; Barcelona, 2017; Vienna, 2018), International Liver Congress 2017 – 52nd Annual Meeting of the EASL (Amsterdam, 2017), World Congress of Gastroenterology (Istanbul, 2019), Falk Symposium 185 «Interfaces and controversies in gastroenterology» (Mainz, 2012), Falk Symposium 186 «Challenges of liver cirrhosis and tumors: prevent it, treat it, manage consequences» (Mainz, 2012), Falk Symposium 195 «Challenges and management of liver cirrhosis» (Freiburg, Germany, October 10-11, 2014), Falk Symposium 199 «Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma» (Freiburg, 2015), Symposium 201 «Gut – Liver Interactions: From IBD to NASH» (Innsbruck, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 22 статті: 21 – у фахових наукових виданнях України; з яких 4 – у виданнях, що входять до наукометричної бази *Web of Science*, 1 – у закордонному виданні, яке входить до наукометричної бази *Scopus*, 15 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 робота надрукована без співавторів. Видано 3 інформаційні листи, отримано 1 патент України на корисну модель і 1 позитивне рішення про державну реєстрацію корисної моделі.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 336 сторінках основного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу й

узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 448 найменувань, із них 71 кирилицею, 377 латиницею. Робота ілюстрована 119 таблицями, 21 рисунком. Дисертація містить додатки.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ СУПУТНЬОЮ НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на провідні механізми розвитку уражень печінки у хворих на гемобластози

За даними сучасної літератури в усьому світі спостерігається зростання захворюваності на гострі і хронічні гемобластози [94, 159, 188, 206, 212, 236, 297]. ГМЛ становить до 80% всіх випадків ГЛ [88, 172, 206, 230]. У країнах Європи та США спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ГМЛ з 3,48 на 100 000 населення у 1976 році до 5,06 на 100 000 населення у 2013 році [172].

Серед дорослого населення ГЛЛ зустрічається значно рідше, ніж ГМЛ. Частота діагностики нових випадків ГЛЛ і лімфобластних лімфом в Європі складає 1,28 випадків на 100 000 населення з відмінностями у різних вікових категоріях: 0,53 у віковому діапазоні 45-54 роки, 1,0 – у віці 55-74 роки, 1,45 – у віці 75-99 роки [131, 140, 212, 218, 368].

В-ХЛЛ належить до одних із найбільш розповсюджених видів ХЛ, що у віковому діапазоні старше 50 років займає до 30% у структурі онкогематологічних захворювань у країнах Європи та Північної Америки [94, 159]. За даними реєстрів у країнах Європи захворюваність на ХЛЛ коливається у діапазоні 1,8-3,0 на 100 000 населення, а у США – 3,5 на 100 000 населення: 5,0 – для чоловіків і 2,5 – для жінок. Щорічно кількість вперше встановлених випадків ХЛЛ у США сягає 15 000 хворих [28, 159].

ММ складає 1% всіх злжкісних захворювань і більше 10% всіх гемобластозів [236]. Частота нових випадків ММ у країнах Європи коливається від 4,5 до 6,0 на 100 000 населення із медіаною віку 72 роки.

Одночасно смертність від ММ складає 4,1 на 100 000 населення на рік [236, 297, 340].

Ураження печінки, які визначають як підвищення активності трансаміназ та/або білірубіну більше ніж у 2 рази, реєструють у 10-58% хворих на гемобластози [15, 16, 23, 48, 71]. Важливо, що розвиток гепатотоксичних реакцій у даному випадку напряму залежить від тяжкості стану пацієнтів сягаючи 58% саме у хворих онкогематологічного профілю, які госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії [15]. Отже, за даними окремих клінічних досліджень ураження печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, у першу чергу, асоційовані саме з злоякісним захворюванням системи кровотворення і його прогресуванням [15, 16, 48]. Серед етіологічних чинників виникнення уражень печінки у хворих на ГЛ і ХЛ виділяють інтоксикацію, пухлинну інфільтрацію тканин печінки, гепатотоксичність препаратів цитостатичного ряду, а також супровідної терапії, у першу чергу, антибактеріальних, протигрибкових, противірусних засобів [129, 239, 240, 257- 259, 274, 374]. Особливе місце серед причин формування уражень печінки у хворих на гемобластози можна виділити хронічні вірусні гепатити, сепсис, грибові і бактеріальні ураження, реакція «трансплантат проти хазяїна» і т. д. [128, 155, 186]. Також ураження печінки можуть бути пов'язаними з явищами інтоксикації на фоні самого онкогематологічного процесу, інфекційних ускладнень, а також на тлі синдрому лізису пухлини [34, 35, 56, 63, 71].

Печінка є основним органом, який приймає участь у метаболізмі лікарських засобів, у підтримці гомеостазу в організмі, участі у процесах кровотворення [6-8, 12, 30, 233]. Печінка бере участь у проміжному обміні амінокислот, вуглеводів, жирів, холестерину, метаболізмі білірубіну і жовчних кислот. Для печінки характерна наявність значного функціонального резерву, що дозволяє тривалий час компенсувати порушення функціональних можливостей органу [30]. У печінці розміщуються поліпотентні клітини, що здатні до диференціації у ретикулоендотеліальні, мієлоїдні та лімфоїдні

клітини, що вторинно на фоні ураження кісткового мозку можуть перетворюватись у злоякісні клітини лейкемії/лімфоми [71].

Інфільтрація печінки клітинами пухлини займає вагоме місце у структурі причин розвитку гепатотоксичних реакцій у пацієнтів онкогематологічного профілю [15, 16, 443]. За даним клінічних досліджень інфільтрацію тканин печінки клітинами пухлинних клітин гемобластозів виявляють у 15-22% випадків [15, 36, 443]. Проте на фоні пухлинної інфільтрації печінки рідкою мірою розвивається печінкова недостатність. Відповідно до аналізу 4020 випадків гострої печінкової недостатності у хворих на гострі і хронічні гемобластози за період 1975-1995 роки, пухлинна інфільтрація печінки стала причиною її розвитку тільки у 0,44% хворих із діагнозом неходжкінських злоякісних лімфом і лімфогранулематозу [15].

На імовірність пухлинної інфільтрації печінки впливає морфологічний субстрат та об'єм пухлинної маси. Під час первинного цитостатичного впливу ХТ пухлинна інфільтрація тканин печінки створює передумови до масивного руйнування гепатоцитів. Остаточну діагностику інфільтрації печінки пухлиною можна провести тільки за допомогою гістологічного дослідження. Проте по причині наявності у даної категорії хворих геморагічного синдрому, що викликаний тромбоцитопенією, зниженням вмісту факторів згортання крові, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, ризик розвитку ускладнень під час проведення біопсії печінки достатньо значущий [15, 16, 34, 47]. Додатковим фактором, який підвищує ризик ускладнень біопсії печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози є тяжкий загальний стан пацієнтів. Так, за даними клінічного дослідження із 18 пацієнтів із неходжкінською злоякісною лімфомою, яка перебігала із пухлинною інфільтрацією печінки, що була підтверджена даними біопсії, 17 пацієнтів померли внаслідок специфічної ХТ [15].

На даний момент існують лише поодинокі дослідження морфологічних змін печінки у хворих онкогематологічного профілю. Так, вивчені особливості ураження печінки у хворих на гемобластози на підставі співставлення

клінічної симптоматики, результатів об'єктивного обстеження пацієнтів, показників біохімічного аналізу крові з морфологічними змінами тканин печінки [16]. У дослідження було включено 60 пацієнтів із захворюваннями системи кровотворення, у структурі яких ГЛЛ – 11 випадків, гострі нелімфобластні лейкемії – 16, злоякісні лімфоми – 26, парапротінемічні гемобластози – 7 випадків. Матеріал для патоморфологічного дослідження отриманий у 57 пацієнтів на аутопсії і у 3-х пацієнтів під час біопсії печінки. Даний факт має особливе значення для правильної трактовки результатів дослідження, оскільки авторами були обстежені пацієнти у термінальній стадії захворювання. Пухлинну інфільтрацію печінки було виявлено у 73% (44/60) хворих на гемобластози. За оцінкою клінічних проявів авторами доведено, що у хворих з пухлинною інфільтрацією печінки частіше мали місце клінічно-лабораторні синдроми, обумовлені значним об'ємом пухлинної маси, пухлинної інтоксикації і депресії кровотворення.

Гепатомегалію виявляли у 2,5 рази частіше у пацієнтів із пухлинною інфільтрацією печінки. За даними біохімічного аналізу крові у хворих на ГЛ і ХЛПЗ цитолітичний і холестатичний синдроми ураження печінки частіше спостерігались у хворих з пухлинною інфільтрацією печінки. Під час співставлення результатів клінічних і морфологічних досліджень виявлено, що у 33 % випадків наявність масивних некрозів гепатоцитів поєднувалось з синдромом гепатоцелюлярної недостатності, у 66% – з гіпербілірубінемією, у 33% випадків – з вираженим цитолітичним синдромом (збільшення активності трансаміназ у 5 разів і більше). У 2/3 пацієнтів із масивними некрозами паренхіми печінки мали місце супутні інфекційні ураження печінки: бактеріальні, вірусні, грибові. Також під час патоморфологічного дослідження наявність внутрішньоклітинного холестазу виявлено у 82% хворих з пухлинною інфільтрацією печінки проти 31% пацієнтів без пухлинної інфільтрації [16].

Частота розвитку і характер інфільтрації печінки пухлиною залежить від виду гемобластозу [34, 36, 48, 54, 71]. Виявлено, що на фоні ГЛ і ХЛПЗ

спостерігаються структурні зміни паренхіми, строми та системи мікроциркуляції печінки, які обумовлені передусім інфільтрацією пухлиною тканин печінки. На фоні волосняноклітинної лейкемії пухлинна інфільтрація тканин печінки зустрічається у 100% випадків, при гострих нелімфобластних лейкеміях – у 94%, при неходжкінських злоякісних лімфомах – у 85%, при ГЛЛ – у 64% випадків, при парапротейінемічних гемобластозах – у 57% випадків [48]. На фоні ГЛ і волосняноклітинної лейкемії має місце дифузна пухлинна інфільтрація тканин печінки, на фоні ГЛЛ і промієлоцитарної лейкемії – інфільтрація портальних трактів, на тлі мієлобластного і мієломонабластного варіанту ГЛ – інфільтрація портальних трактів і синусоїдів. У хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми спостерігається дифузно-вогнищевий характер інфільтрації печінки [48].

За даними інших клінічних досліджень [15, 16, 34, 48, 71, 443], у хворих на гострі і хронічні гемобластози спостерігаються масивні ділянки інфільтрації пухлиною тканин печінки і зони некрозу. До того ж зони некрозу не обмежуються ділянками пухлинної інфільтрації печінки. Причинами розвитку масивних некрозів у тканинах печінки може бути інфільтрація пухлиною печінкових венул із розвитком гепатоцелюлярного ішемічного ушкодження, синусоїдів, що призводить до миттєвої ішемії, а також інфільтрація дрібних жовчних проток із виникненням холангіту і вторинно некрозу холангіоцитів.

У термінальних стадіях гострих і хронічних гемобластозів внутрішньопечінкова обтурація дрібних жовчних проток розвивається часто. Для даного виду уражень характерний розвиток холестазу, який не супроводжується жовтяницею [71]. Внутрішньоклітинний холестаз виявляють у 82% хворих онкогематологічного профілю [15]. Інфільтрація печінки пухлиною розвивається у ділянках з найменш диференційованою сполучною тканиною, а саме у області глісонової капсули та адвентиції судин [17, 71].

Ризик розвитку пухлинної інфільтрації печінки асоціюється із загальноновизнаними універсальними негативними прогностичними факторами

для кожного виду гемобластозу [76, 85, 102, 110, 140, 215, 229, 291, 368, 442]. Так, для ГЛ негативним прогностичним фактором вважають високу кількість лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ у дебюті захворювання, що асоціюється не тільки із ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій, а і з зниженням тривалості первинно досягнутої клініко-гематологічної ремісії [10, 133, 188, 198, 206, 218, 291, 390]. Високий лейкоцитоз асоціюється із формуванням скупчення гемоцистобластів і мієлоцитів у просвітах розширених капілярів із формуванням лейкостазів [10, 71, 81].

Особливу категорію складають пацієнти із монобластним і мієломонобластним варіантами ГЛ, оскільки клітини моноцитарно-макрофагальної системи здатні до хемотаксису, фагоцитозу і бактерицидної активності [10, 30, 34]. Однією із найбільш важливих функцій даних клітинних елементів є здатність до синтезу біологічно активних речовин, а саме, інтерлейкінів, інтерферонів, лізоциму, фактору активації нейтрофілів та інших, які приймають активну участь у регуляції гемопоезу, гострій фазі запалення, метаболічних процесах у печінці. Так, у сироватці крові хворих на ГЛ мієломонобластного і монобластного варіантів виявляють зростання концентрації лізоциму із підвищенням ризику формування поліорганних ускладнень, у тому числі і з боку печінки [10]. У термінальний період ГЛ інфільтративний тип уражень печінки зустрічається найбільш часто [71].

Морфологічні зміни тканин печінки на фоні онкогематологічних захворювань не обмежуються пухлинною інфільтрацією тканин печінки [48, 356, 442]. У хворих на ГЛ і ХЛПЗ має місце дифузна дистрофія гепатоцитів, поліморфізм ядер гепатоцитів, зниження регенераторного потенціалу паренхіми за рахунок зменшення кількості гепатоцитів з гіперхромними ядрами, двоядерних і поліплоїдних гепатоцитів. У 2/3 випадків ГЛ і ХЛПЗ у гістологічних зразках виявляють ліпідну дистрофію гепатоцитів, частіше за рахунок мікроезичулярного стеатозу. До того ж вираженість стеатозу може бути від мінімальної до тотальної. Формуванню ліпідної дистрофії у пацієнтів

онкогематологічного профілю, що отримували ХТ, був тривалий прийом глюкокортикоїдів, вплив алкоголю і хронічні вірусні гепатити [48].

Крім цього, під час оцінки ймовірних ризиків формування уражень печінки на фоні гострих і хронічних гемобластозів слід враховувати первинну відповідь на ХТ індукції, що дозволяє виділяти резистентні форми захворювання, які дозволяють віднести даних пацієнтів до групи негативного прогнозу [10, 50, 390-392, 407].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) розвивається на фоні порушень функції печінки або метаболізму амонію та характеризується неврологічними змінами широкого діапазону від субклінічних проявів до коми і смерті пацієнта [52, 203, 314, 326, 436]. Гіперамоніємія і пов'язані з нею неврологічні ушкодження можуть бути первинними, тобто зумовленими вродженими розладами метаболізму амонію, так і носити вторинний характер. Серед основних етіологічних чинників вторинної гіперамоніємії виділяють хронічні захворювання печінки, шлунково-кишкові кровотечі, хвороби нирок, інфекції сечової системи, парентеральне харчування, ХТ, медикаменти, трансплантація кісткового мозку, септичний шок [203]. Злоякісні пухлини, їх лікування із застосуванням ХТ та таргетної терапії провокують розвиток гіперамоніємії шляхом поєднання комплексу механізмів, серед яких особливого значення мають інфільтрація печінки метастазами пухлини, токсичність цитостатиків, реактивація вірусних гепатитів, портосистемне шунтування [52, 314, 436]. У кожному конкретному випадку питання причини розвитку ПЕ необхідно виокремлювати індивідуально.

З точки зору патофізіології, етіологічне значення інфільтрації тканин печінки метастазами пухлини у формуванні ПЕ залишається недостатньо зрозумілим. Проте, за результатами патогістологічних досліджень, гострі ураження печінки у даної категорії пацієнтів підтверджуються і характеризуються обструкцією печінкових вен, синусоїдальною інфільтрацією з наступною ішемією або некрозом гепатоцитів [314]. Важливо, що за наявності тяжкої ПЕ гострі ураження печінки у вигляді дифузної

інфільтрації печінкової тканини завжди підтверджуються патогістологічно [356].

Згідно з результатами окремих клінічних досліджень [52, 203, 314, 326, 356, 436], розвиток ПЕ зростає у хворих на ГЛ, неходжкінські злоякісні лімфоми, ММ, на фоні яких має місце високий ризик інфільтрації тканин печінки. У першу чергу, це стосується лімфобластного, мієломобластного та монобластного варіантів ГЛ, а також випадків ГЛ із великим об'ємом пухлинної маси. У клінічній практиці у вище наведеної категорії хворих виявляються порушення функціонального стану печінки із зростанням активності АЛТ та АСТ, ЛФ, ГГТП, загального білірубину і його фракцій та значно рідше сечовини [34-39, 51-57, 356, 436]. Діагностиці ПЕ приділяється недостатньо уваги. Проте, дане ускладнення онкологічного процесу та цитостатичного лікування може мати тяжкий характер, загрозливий для життя пацієнта.

Загальновідомо, що амоній є азотистим залишковим продуктом катаболізму амінокислот, який переважно продукується кишковою мікрофлорою шляхом розпаду амінокислот та сечовини. Амоній, що продукується у кишечнику, транспортується через порталну систему до печінки, у якій за нормальних умов 90% амонію перетворюється у нетоксичну гідрофільну сечовину, яка, у свою чергу, екскретується нирками. Даний процес також відомий як цикл синтезу сечовини, функціонування якого залежить від нормального рівня наступних ферментів: N-ацетилглутамат синтази, карбамілфосфат синтази, орнітинтранскарбамілази, аргініносукцинат синтази, аргініносукцинат ліази та аргінази, що наявні у гепатоцитах перипортальних зон ациноса [203, 314].

Основною мішенню токсичності амонію є центральна нервова система. У мозку надлишковий амоній через глутамінсинтазу астроцитів перетворюється в глутамін. Накопичення осмотично активного глутаміну спричинює інтраастроцитарний набряк та зміни подібні хворобі Альцгеймера типу II, переважно в лобній та потиличній білій речовині, блідій кулі, лушпині,

в передній ніжці внутрішньої капсули, які у подальшому ускладнюються розвитком оксидативного стресу. Причинами нейротоксичності у даному випадку є комбінований ефект астроцитарного набряку та оксидативного стресу, що призводить до порушення загальної функції астроцитів та експресії генів, що змінюють нормальну гліоневральну комунікацію, руйнування синаптичної пластичності з наступним формуванням енцефалопатії [314].

З клінічної точки зору мають значення дані щодо розвитку гіперамоніємічної ПЕ у хворих на ММ, яка є надзвичайно серйозним, хоча й досить рідкісним ускладненням даного захворювання, що зазвичай виникає на пізніх стадіях хвороби. Про імовірність даного діагнозу можна думати за умов втрати свідомості у хворих на ММ, особливо за умов відсутності інших причин розвитку симптоматики. Рівень амонію в крові у хворих на ММ з гіперамоніємічною ПЕ може перевищувати 100 мкмоль/л. Проте, наявність ПЕ не виключена і за менших значень. Більш того, рівень амонію вище 100 мкмоль/л свідчить про несприятливий прогноз у даній категорії хворих [52, 203, 314]. Зростання імовірності формування ПЕ на фоні ММ може бути пояснена поєднанням декількох патогенетичних механізмів: інфільтрацією печінкової тканини плазматичними клітинами, що призводить до порто-системного шунтування крові, а також продукцією амонію плазматичними клітинами внаслідок підвищення рівня білкового синтезу. Проте, слід зазначити, що даний механізм має значення за умов великого об'єму пухлинної маси, яка здатна продукувати кількість амонію, яка перевищує функціональні можливості печінкової тканини [203, 314, 356].

У розвитку уражень печінки на фоні гемобластозу вагоме значення має оксидативний стрес [49, 74, 156, 261]. Реактивні форми кисню (РФК) відіграють значну роль у функціонуванні системи гемопоезу. Гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) володіють подвійними властивостями, а саме здатністю до самовідновлення і мультилінійного диференціювання з утворенням широкого спектру клітин крові, кожна з яких виконує в організмі власну функцію. Згідно з сучасними уявленнями, ГСК здатна підтримувати

сталий склад за рахунок симетричного ділення з утворенням двох ГСК без ознак диференціювання або двох комітованих гемопоетичних клітин та асиметричного ділення з утворенням однієї ГСК та однієї комітованої гемопоетичної клітини [363, 401, 416].

На фізіологічні процеси функціонування ГСК впливають внутрішньоклітинні та зовнішньоклітинні фактори мікрооточення, які підтримують гіпоксичний стан енергетичного метаболізму за рахунок анаеробного гліколізу [74, 98, 104, 137, 248, 441]. У експериментальних дослідженнях доведено, що парціальний тиск кисню значно знижений у кістковому мозку із мінімальним рівнем у глибоких перисинусоїдальних просторах [214, 216, 387]. Наслідком низького енергетичного оксидативного метаболізму є низький рівень продукції ендогенних РФК, що забезпечує підтримку нормального відновного потенціалу та геномну стабільність ГСК. Більш диференційовані гемопоетичні клітини та попередники різноманітних гемопоетичних ліній диференціації мають вищий рівень генерації РФК, що відображає їх активний оксидативний енергетичний метаболізм [98, 400, 401]. Високий рівень продукції РФК потенціює проліферацію, диференціацію та визрівання ГСК [48, 104, 275, 276, 401]. Нещодавно отримані дані, які підтверджують наявність високого рівня РФК у ракових клітинах [48, 327, 339]. Так, гіперпродукція агресивних вільних радикалів відіграє вагомий роль у патогенезі різних пухлин мієлоїдного ряду, а саме при мієлодиспластичному синдромі, хронічній мієломоноцитарній лейкемії, хронічній мієлоїдній лейкемії та у інших мієлопроліферативних пухлинах [301, 400, 420, 426].

У багатьох дослідженнях отримані прямі докази підвищеної продукції РФК на фоні ГМЛ. Дослідження великої когорти пацієнтів із ГМЛ встановили підвищений рівень оксидативного метаболізму у бластних клітинах CD34⁺ CD38⁺ за рахунок гіперпродукції супероксиду [80, 98, 401]. Підвищена продукція супероксиду у бластних клітинах здійснюється не мітохондріями, а сімейством NADPH-оксидаз за рахунок перенесення електронів від NADPH до молекулярного кисню [266, 416]. Бластні клітини ГМЛ CD34⁺ CD38⁺ мають

значно більшу мітохондріальну масу і більше споживання кисню порівняно із нормальними ГСК CD34⁺ CD38⁻. Проте саме бластні клітини ГМЛ володіють низькою резервною здатністю дихальних ланцюгів і, відповідно, є більш чутливими до оксидативного стресу [98, 286, 400, 401].

Важливу роль у розвитку і підтримці життєдіяльності пухлини має аргінін і продукти його метаболізму [238, 394]. Аргінін не вважають незамінною амінокислотою, оскільки існують механізми його біосинтезу у організмі. Він необхідний для білкового синтезу, забезпечення внутрішньоклітинного транспорту, підтримки клітинного поділу і стабільності ДНК. Стабільний рівень аргініну в організмі підтримується за рахунок вживання його з їжею, біосинтезу із цитруліну, який продукується у кишечнику і нирках [14, 33, 141]. Проте в умовах підвищеного попиту, до яких належать злоякісні захворювання, зниження доступності аргініну обмежує тривалість життя клітин. Основними ферментами метаболізму аргініну є аргіназа I і II та індукцибельна синтаза оксиду азота (NOS) [141]. Аргіназа конкурує за субстрат з індукцибельною NOS і регулює доступність орнітину для поліамінового синтезу [14, 33, 136, 394]. У разі метаболізму аргініну під впливом NOS субпродуктом оксиду азоту є цитрулін, який у подальшому може бути субстратом для синтезу аргініну. Даний шлях метаболізму трактують як аргінін/цитруліновий-цикл [14].

Активність аргінази у більшості випадків асоціюється з активністю ОДК, яка забезпечує трансформацію орнітину у путресцин, спермідин і спермін [430]. Таким чином, клітини, що мають дефіцит аргінази, не можуть підтримувати процеси проліферації [14, 33, 262, 409]. Важливо, що у клітинах злоякісних пухлин спостерігається різке зростання активності аргінази, яке призводить до формування резистентності до інгібітору ОДК – диформетилорнітину. Індукцію активності ОДК вважають одним із важливих механізмів, які потенціюють розвиток, прогресування злоякісних пухлин і їх резистентність до хіміотерапії. Показано, що активність аргінази і експресія

аргінази I зростає на фоні мієлодиспластичного синдрому і ГМЛ [136], гепатоцелюлярної карциноми [431].

Згідно із даними літератури у патогенезі злоякісних захворювань системи кровотворення, а також у формуванні ризику вторинних уражень печінки у даної категорії хворих особливого значення має ожиріння. Останнє чітко асоціюється із зростанням захворюваності на всі види раку. За результатами епідеміологічних досліджень, у США до 20% випадків онкологічних захворювань пов'язані із ожирінням [106, 117, 120, 121, 145, 157, 163, 310]. У перспективному дослідженні, проведеному у США впродовж 16 років, досліджено 900 000 випадків раку у дорослих (404 576 чоловіків та 495 477 жінок). За умов високого ІМТ (понад 40 кг/м²) зафіксовано підвищення рівня смертності від усіх видів раку на 52% вище для чоловіків і на 62% вище для жінок, а для чоловіків відносний ризик смертності за даних умов становив 1,52 (СІ 95%, 1,13-2,05), а для жінок – 1,62 (95%, 1,40-1,87). Як для чоловіків, так і для жінок більш високий показник смертності асоційований із раком стравоходу, товстої кишки, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, а також із неходжкінською злоякісною лімфомою та ММ [117]. На даний момент з'являються підтвердження зв'язку ожиріння з ГМЛ і ГЛЛ [117, 120, 121, 145, 163]. Відповідно до результатів метааналізу [121], ожиріння асоційоване із відносним ризиком (RR 1,26: 95% СІ 1,17-1,37; p<0,001) для захворюваності на лейкемію та смертності (RR 1,29: 95%СІ 1,11-1,49; p=0,001). Доведено зв'язок відносного ризику захворюваності ожиріння і ГМЛ (RR 1,53: 95% СІ 1,26-1,85; p<0,001), ожиріння і ГЛЛ (RR 1,62: 95% СІ 1,12-2,32; p=0,001).

Таким чином, первинна діагностика уражень печінки на фоні розгорнутої клінічної картини гострих і хронічних гемобластозів досить ускладнена, оскільки зміни показників функціонального стану печінки у пацієнтів онкологічного профілю не можуть бути трактовані однозначно. У даної категорії хворих спостерігається висока ймовірність розвитку уражень печінки, що зумовлені онкогематологічним захворюванням. Вплив останнього

полягає у першу чергу у інфільтрації клітинами пухлини тканин печінки, пухлинній інтоксикації. Наявність надмірної ваги і ожиріння сприяє розвитку і прогресуванню онкогематологічних захворювань, а також призводить до виникнення супутнього НАСГ. Останній розглядають як додатковий фактор порушень активності ферментів печінки, а також розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Даний факт потребує детального вивчення з метою розробки методів профілактики розвитку уражень печінки на фоні ХТ.

1.2. Роль програмної хіміотерапії у розвитку уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням

На даний момент проведені численні експериментальні і клінічні дослідження, які доводять особливе значення проблеми медикаментозно-індукованих уражень печінки [23, 30, 41-43, 54-57, 64, 95, 125, 129]. Спеціально проведені дослідження щодо реєстрації медикаментозної токсичності продемонстрували, що у США тяжкі медикаментозно-індуковані ураження печінки виникають у випадку із 10, а у Франції – у 1 випадку із 20 [30]. У США саме медикаментозні гепатотоксичні ураження складають 2,5-5,0% всіх причин гострої жовтяниці і 50% всіх випадків гострої печінкової недостатності [23, 125]. Слід зазначити, що різні медикаментозні засоби володіють різним профілем токсичності. Максимальною токсичністю володіють препарати цитостатичного ряду, антибактеріальні засоби, психотропні, протитуберкульозні препарати, а також нестероїдні протизапальні засоби [23, 30, 64, 92, 93, 95, 125].

Частота гепатотоксичних реакцій під час проведення ХТ варіює від 14,3 до 100% [15, 23]. Проте ураження печінки можуть стати причиною редукції дози цитостатичних препаратів або збільшення інтервалів між курсами ХТ, що призводить до ризику не досягти клініко-гематологічної ремісії, підвищує імовірність формування первинної резистентності до ХТ або раннього або

пізнього рецидивування [34-39, 41-43, 54-57]. Тяжкі гепатотоксичні реакції, які асоційовані із протипухлинною і супровідною терапією, можуть принципово погіршити загальний стан пацієнтів і ускладнити подальшу ХТ, що безумовно змінить прогноз пацієнта [23, 30, 92, 93, 184].

З точки зору фармакології цитостатик-індуковані ураження печінки можуть бути передбачувані, дозозалежні, тобто обумовлені прямою гепатотоксичною реакцією, та непередбачуваними або ідіосинкротичними, дозозалежні, непрямі [7, 24, 64, 93, 239, 274, 328, 374, 421, 446]. Пряма або облігатна гепатотоксична дія обумовлена основним механізмом дії препарату, тобто певний препарат у визначеній дозі виявляє безпосередній шкідливий вплив на тканини печінки. Для даного типу гепатотоксичних реакцій характерно чітка залежність ризику її виникнення від дози, прогнозованість і наявність можливості відтворення токсичного ефекту в експерименті. Непряма гепатотоксична дія полягає у індивідуальній чутливості до конкретного препарату і характеризується утворенням токсичних метаболітів у реакціях 1-ї і 2-ї фази метаболізму препаратів, тобто із індивідуальними особливостями активності ферментативних систем, або із реакціями гіперчутливості до конкретного препарату [240, 257, 258].

Незважаючи на факт, що більшість препаратів цитостатичного ряду володіють прямою токсичною дією, розвиток ідіосинкразичних реакцій у динаміці ХТ не виключений, що необхідно враховувати під час динамічного спостереження за пацієнтами, слідкуючі за появою специфічних симптомів, таких як висипка на шкірі, збільшення температури, еозинофілія. У біохімічних аналізах крові ураження печінки можуть характеризуватись цитолітичним типом із підвищенням активності сироваткових трансаміназ, холестатичним типом із зростанням сироваткового рівня білірубіну, або змішаним, яких характеризується поєднанням ознак цитолітичного і холестатичного типів, які чітко не корелюють з гістологічними змінами структури печінки [240, 257, 421, 446]. Стеатоз і НАСГ є доведеними

факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій як облігатного, так і факультативного типу [180, 287].

W. Lee [257] було описано 11 типів медикаментозно-індукованих уражень печінки: гепатоцелюлярний, холестатичний, імуноалергічний, гранулематозний, розвиток мікроевезикулярного стеатозу, стеатогепатиту, аутоімунне ураження, розвиток фіброзу, венооклюзійна хвороба, онкогез і змішаний тип. Один і той же препарат може викликати у різних пацієнтів ураження печінки внаслідок активації різних механізмів із формуванням гепатотоксичних реакцій різних типів і різних клініко-морфологічних варіантів [30]. Слід зазначити, що у певних випадках порушення функції печінки може не супроводжуватись значущими змінами її структури. Проте мінімальні зміни функціональної здатності печінки можуть призвести до суттєвих порушень фармакокінетики і фармакодинаміки медикаментозних засобів, а також підвищити профіль їх токсичності [8].

Препарати хіміотерапевтичного ряду володіють очікуваною гепатотоксичністю, що зумовлена, у першу чергу, основним терапевтичним механізмом дії цитостатика [240, 257]. Проте звіти з приводу цитостатик-індукованих уражень печінки фіксують дуже рідко, що зумовлено складністю підтвердження токсичного впливу конкретного цитостатичного препарату з урахуванням факту прийому одночасно декількох потенційно гепатотоксичних препаратів ХТ і терапії супроводу, впливу променевої терапії, а також високою частотою інфекційних ускладнень, метастатичним ураженням печінки [95]. Так, у клінічному дослідженні [93] впродовж двох років (2013-2014 рр) було проведено спостереження за 284 пацієнтами із злоякісним утворенням простати, сечового міхура, яєчок і нирок. Під час первинного обстеження нормальний рівень печінкових тестів мав місце у 31,7% обстежених хворих. Ризик розвитку гепатотоксичних реакцій оцінювали у 90 пацієнтів із первинно нормальним рівнем біохімічних печінкових тестів. Цитостатик-індуковані ураження печінки були підтверджені у 18,9 % хворих [93]. У пацієнтів із злоякісними захворюваннями

легень, молочної залози, шлунково-кишкового тракту, які отримують ХТ, цитостатик-індуковані ураження печінки реєструють від 1 до 31% випадків [421].

Фактори, які можуть потенціювати формування прямих гепатотоксичних реакцій, загальноновизнані і належать до спільних з непрямыми гепатотоксичними реакціями ідіосинкратичного типу. Всі фактори, що сприяють формуванню медикаментозних уражень печінки, за даними Національного інституту раку США (NCI), можна умовно розподілити на три групи [8, 23, 30]: 1) фактори, що залежать від індивіду (вік, стать, вагітність, мальнутриція, ожиріння, цукровий діабет, коморбідність із включенням хронічних дифузних захворювань печінки); 2) зовнішні фактори (паління, зловживання алкоголем, інфекції та епізоди запалення); 3) фактори, які залежать від медикаментозного засобу (особливості метаболізму в печінці, добова доза, механізм дії препарату, перехресна сенсибілізація, взаємодія препаратів, поліпрагмазія).

Порушення функціонального стану печінки перед початком ХТ, а саме ступінь печінково-клітинної недостатності, зниження печінкового кровотока, підвищує імовірність розвитку медикаментозно-індукованих уражень печінки. Крім цього, знижена продукція альбуміну у печінці може викликати зростання вільної фракції медикаментозних засобів і, відповідно, підвищення токсичності ксенобіотиків [8].

Відповідно до рекомендацій EASL (Європейської асоціації з вивчення печінки; 2019) [166] перед призначенням препаратів, які володіють високим профілем токсичності, необхідно оцінити наявність факторів ризику і основних клінічних і біохімічних характеристик розвитку медикаментозно-індукованих гепатотоксичних реакцій щодо конкретного медикаментозного засобу. Крім цього, має значення залежність фенотипу медикаментозно-індукованих уражень печінки від віку. Так, пацієнти молодого віку більш схильні до гепатотоксичних реакцій цитолітичного типу, а старшого віку – до холестатичного типу уражень. Вік старше 65 років асоціюється із зростанням

ризик розвитку уражень печінки під дією цитостатиків, що зумовлено віковими особливостями метаболізму препаратів, а також високою ймовірністю наявності метаболічних факторів ризику, у тому числі і надмірної ваги, ожиріння, НАЖХП [166, 240, 257].

Ризик розвитку медикаментозно-індукованих уражень печінки асоціюється із жіночою статтю. Проте гепатотоксичність у осіб жіночої статі реалізується на фоні прийому певних груп препаратів і характеризується розвитком аутоімунного гепатиту, холангіту і гострої жирової хвороби печінки [8, 23, 25, 30, 64, 71, 95].

Фактором ризику розвитку медикаментозних уражень печінки, у тому числі і на фоні ХТ є зловживання алкоголем, який, у свою чергу, є визнаним індуктором цитохрому СYP2E1, що має вирішального значення під час формування гепатотоксичності ацетамінофену, ізоніазиду, метатрексату. Важливо, що будь-який факт вживання алкоголю за період 12 місяців перед призначенням препаратів із високим профілем токсичності може мати негативне прогностичне значення [64, 71, 95, 166, 257, 258].

Аналізуючи імовірність формування гепатотоксичних реакцій у хворих на гемобластози динаміці ХТ, слід зазначити, що всі фактори, які залежать від характеристик медикаментозного засобу, будуть мати місце практично у повному обсязі [23, 34-39, 41-43, 54-57, 71, 405]. Як призначення прогнозовано токсичної комбінації цитостатичних препаратів, так і застосування супровідної терапії, що включає нестероїдні протизапальні препарати, у тому числі і ацетаміфен, антибактеріальні, протигрибкові, противірусні та ін., значно підвищує ризик уражень клітин печінки [23, 24, 64, 125].

Розробка і впровадження у клінічну практику нових схем ХТ дозволили покращити показники досягнення клініко-гематологічної ремісії, загальної і безрецидивної виживаності хворих на ГЛ і ХЛ. Проте ускладнення ХТ продовжують залишатись актуальною і складною проблемою клінічної медицини [142, 149, 168, 287, 319, 350, 398, 411, 424, 445]. Даний факт пов'язаний, у першу чергу, із високим ризиком формування цитостатик-

індукованих уражень органів і систем організму, які можуть стати лімітуючим фактором проведення специфічного лікування у дозах і режимах, що відповідають протоколам. Результат ХТ напряду залежить від відповідності основного правила «доза-ефективність» [10, 308, 311, 318, 325, 364, 367, 373, 397, 412, 417]. Зниження дози цитостатичних препаратів у програмах ХТ на 20% призводить до зниження її ефективності на 50%. Одночасно підвищення дози препарату у 2 рази на фоні терапії пухлин із високою фракцією росту приводить до зростання кількості загинувих клітин пухлини у 10 разів [385, 386, 388]. З точки зору прогнозування досягнення клініко-гематологічної ремісії, а також тривалої безрецидивної виживаності пацієнтів особливого значення має саме дотримання режимів дозування цитостатичних препаратів під час проведення перших курсів індукції ремісії [76, 90, 91, 108, 140, 144, 151, 336, 338, 366]. Зниження доз ХТ на першому етапі лікування призводить до формування резистентності до специфічної терапії [399, 423, 444]. Введення високих доз препаратів цитостатичного ряду супроводжується із підвищенням ризику формування гепатотоксичних реакцій [92, 93, 95, 125, 166, 184, 198]. Особливої складності у діагностиці цитостатик-індукованих уражень печінки додають первинні ураження органу під дією онкогематологічного захворювання [16, 17, 71, 81, 357, 443].

З метою лікування хворих на ГМЛ застосовують режими інтенсивної ХТ, яка передбачає проведення фаз індукції ремісії, консолідації ремісії і у окремих випадках – її підтримки. Курс індукції ремісії згідно з рекомендаціями повинен включати антрацикліновий антибіотик та цитарабін, котрі входять до загальновідомої і загальновизнаної програми ХТ «7+3» [150, 162, 172, 185, 213, 224, 243, 313, 349]. Поліпшення результатів лікування ГМЛ пов'язують із дією антрациклінових антибіотиків, підвищення дози яких суттєво змінює показники досягнення клініко-гематологічної ремісії та виживаності пацієнтів [112, 213, 243, 251, 252]. Основну небезпеку для життя пацієнта під час проведення індукції ремісії становить аплазія кісткового мозку і інфекційні ускладнення. Проведення консолідаційної фази ХТ на фоні

ГМЛ є обов'язковою складовою програмного лікування. Саме курси консолідації ремісії ГМЛ володіють максимальною токсичністю і становлять ризик розвитку вторинних уражень з боку органів і систем організму [226]. Слід зазначити, що на ефективність індукції і консолідації ремісії впливає наявність негативних прогностичних ознак. У хворих на ГМЛ, які входять до категорії високого ризику, ймовірність рецидиву після досягнення клініко-гематологічної ремісії складає 35% [172, 406]. За даними клінічних досліджень, [85, 192, 215, 236, 313] пацієнти із первинно резистентними до ХТ формами і ранніми рецидивами ГМЛ входять у групу ризику виникнення ускладнень, асоційованих з онкогематологічним процесом, а саме інфільтрації пухлинними клітинами тканин і органів [109, 110, 178, 242, 245, 396].

Пацієнти із ГМЛ групи низького і середнього ризику можуть розглядатись як кандидати на проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку за умов, що їх вік і загальний стан відповідають критеріям такого лікування [119, 172, 182, 189, 209, 229, 349]. Саме для даної категорії пацієнтів необхідно забезпечити проведення ХТ із мінімальним ризиком розвитку цитостатик-індукованих ускладнень, у тому числі і гепатотоксичних реакцій.

Однією із морфологічних форм ГМЛ є гостра промієлоцитарна лейкемія, котра підлягає особливій програмі ХТ, що включає у себе пероральний прийом трансретиноєвої кислоти на фоні стандартного режиму «7+3» [172, 256, 282, 292, 329, 412, 427]. Даний варіант ГМЛ характеризується високим ризиком розвитку коагулопатії і кровотечі, які розвиваються як на фоні онкогематологічного захворювання, так і під дією препаратів цитостатичного ряду [331]. Курси консолідації ремісії гострої промієлоцитарної лейкемії включають застосування двох-трьох циклів антраціклінових антибіотиків [172, 207, 406].

Тактика лікування ГЛЛ також передбачає ідентифікацію групи високого ризику, яка визначається сукупністю факторів, пов'язаних із захворюванням, а саме морфологічними, імунологічними, цитогенетичними характеристиками пухлини, а також – із факторами, котрі залежать від хворого. Пацієнти, які не

мають факторів негативного прогнозу, належать до групи стандартного ризику. Похилий вік, наявність супутніх захворювань, гіперлейкоцитоз асоціюються із низьким відсотком досягнення клініко-гематологічної ремісії і ускладнень специфічної терапії, у тому числі і цитостатик-індукованих уражень печінки. З точки зору прогнозу щодо пацієнтів із ГЛЛ, особливе значення має оцінка мінімальної резидуальної хвороби, яка повинна проводитися всім хворим із клініко-гематологічною ремісією.

Пре-фаза лікування ГЛЛ передбачає призначення глюкокортикостероїдів, а саме преднізолон 20-60 мг/добу або дексаметазон 6-16 мг/добу. Більшість загальноновизнаних схем індукції ремісії ГЛЛ включають глюкокортикостероїди, антрациклінові антибіотики, вінкриктин, циклофосфамід. Дана комбінація препаратів, а також тривалість першої і другої фаз індукції ремісії ГЛЛ призводить до високої ймовірності формування стеатозу печінки. Безумовно, максимальна частота розвитку гепатотоксичних реакцій у даної категорії хворих пов'язана із застосуванням L-аспарагінази, котра викликає розвиток численних гістофункціональних порушень тканин печінки. Курси консолідації ремісії пацієнтам із ГЛЛ проводять із використанням високодозової ХТ, яка містить метотрексат, цитарабін. Підтримуюча терапія передбачає тривале застосування 6-меркаптопурину щодня і метотрексату – щотижня. Отже, саме пацієнти із ГЛЛ складають групу ризику розвитку уражень печінки, асоційованих із ХТ [206].

Складність лікування хворих на ХЛЛ і НЗЛ зумовлена у більшості випадків наявністю таких негативних прогностичних факторів, як похилий вік пацієнтів, численні супутні захворювання [28, 122, 130, 199, 219]. На ефективність ХТ впливає, у першу чергу, стадія захворювання для хворих на ХЛЛ за системами K. Rai (1975, 1987), J. Binet (1981, 2006), для НЗЛ – за Ann Arbor (1971) [78, 100, 103, 139, 200, 288, 337, 346]. Проте визначення додаткових маркерів негативного прогнозу, а саме делеції короткого плеча 17 хромосоми або мутації TP53, дозволили чітко визначити категорію хворих на ХЛЛ із низькою частотою досягнення повної відповіді і, відповідно, низькими

показниками загальної виживаності [83, 97, 102, 107, 143, 192, 202, 231, 253, 270, 345, 352, 353-355, 404,432]. Медіана загальної виживаності для хворих на ХЛЛ із мутацією TP52 складала 2-5 років. Прогноз даної категорії пацієнтів значно покращився із розробкою і впровадженням у лікарську практику режимів ХТ, що включають флударабін, циклофосфан, бендамустін, ритуксимаб, обінутузумаб [135, 158, 174, 176, 181, 187, 193, 194, 201, 205, 211, 225, 298, 299, 419, 439], а також нових препаратів: інгібіторів В-клітинних рецепторів (BCRis) та BCL2-інгібітора (венітоклакс), потужного низькомолекулярного інгібітору тирозинкінази Брутона (ібрутиніб) [111, 113-114, 134, 153, 173, 196, 208, 234, 335, 369, 371, 413]. Важливо, що гепатотоксичність сучасних схем ХТ пацієнтів із ХЛЛ залишається не достатньо вивченою.

Прогностичні критерії відповіді на ХТ і виживаності пацієнтів із ММ оцінюють за допомогою систем Durie, Salmon (1975), ISS (International staging system) [246, 255, 316, 342, 343, 415]. Також на прогноз хворих із ММ впливає наявність CRAB-критеріїв: гіперкальціємія, анемія, ураження нирок, деструкції кісток [414]. Пізні стадії ММ за Durie, Salmon (1975), ISS асоціюються із інфільтрацією печінки плазматичними клітинами, що може бути основною причиною гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ [170, 195, 341]. Важливе прогностичне значення має проведення пацієнтам із ММ цитогенетичного дослідження із визначенням генетичних мутацій: транслокації t(4;14), t(14;16), делеція короткого плеча 17 хромосоми [123, 190, 255, 263, 315, 330, 342, 347, 395, 415]. Відповідно до даних клінічних досліджень сучасні схеми специфічної терапії ММ [148, 154, 244, 246, 269, 280, 281, 293, 294-296, 300, 317, 320, 321, 403, 422, 448]: VMP (бортезоміб / мелфалан / преднізолон), леналідомід / низькі дози дексаметазону, MPT (мелфалан / преднізолон / талідомід), VCD (бортезоміб / циклофосфамід / дексаметазон), VTD (бортезоміб / талідомід / дексаметазон), DLD (даратумумаб / леналідомід / дексаметазон), KRd (карфілзоміб / леналідомід / дексаметазон) суттєво покращили відповідь на ХТ та показники загальної і

безрецидивної виживаності пацієнтів із факторами негативного прогнозу. Отже, у більшість режимів лікування хворих на ММ входять глюкокортикостероїди, тривалий прийом котрих чітко асоціюється із розвитком стеатозу печінки, ризик розвитку якого може бути пов'язаним із наявністю надмірної ваги і ожиріння. Проте гепатотоксичність сучасних схем лікування хворих на ММ залишається не вивченою.

Ожиріння належить до негативних прогностичних маркерів, який погіршує показники безрецидивної і загальної виживаності у хворих онкогематологічного профілю [120, 121, 122, 223, 375, 389, 391, 408, 433]. Даний факт може бути зумовленим проведенням ХТ хворим на гострі і хронічні гемобластози із ожирінням з редукцією дози цитостатиків, тобто із порушенням основного правила «доза-інтенсивність» [10]. Дози цитостатичних засобів, що застосовують у програмному лікуванні гострих і хронічних гемобластозів, чітко встановлені у динаміці клінічних рандомізованих досліджень. У дорослих пацієнтів онкологічного профілю дозу препарату розраховують на площу тіла пацієнтів. Саме зниження стандартної дози цитостатиків ставить під загрозу безрецидивну і загальну виживаність пацієнтів [197; 310]. Відповідно до сучасних поглядів, можливість проведення ХТ із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків є індикатором якості лікування. Незважаючи на наявність клінічних досліджень, які підтверджують безпечність повнодозової ХТ, більшість пацієнтів із ожирінням продовжують отримувати специфічне лікування з редукцією доз препаратів. Практичні дослідження підтверджують, що до 40% всіх пацієнтів із ожирінням отримують дози цитостатиків, які не розраховані на фактичну масу тіла. Більшість онкологів продовжують використовувати скореговану ідеальну масу тіла (наприклад, розраховують на площу поверхні тіла 2 м^2 замість фактичної). Саме практика обмеження доз цитостатиків у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням може негативно впливати на якість і результати специфічної терапії [310, 388, 389, 408, 434].

Ризики проведення ХТ у повних дозах пацієнтам онкологічного профілю, які мають надмірну вагу і ожиріння у першу чергу пов'язані із наявністю, асоційованих із ожирінням захворювань, у тому числі і НАЖХП [30, 31, 50, 51, 120, 121, 158, 180, 223, 287, 307]. Остання може принципово впливати на метаболізм препаратів цитостатичного ряду, підвищуючи ризик цитостатик-індукованих уражень печінки [180, 259, 287, 307, 310, 384, 393]. Відомо, що ожиріння і, особливо, абдомінальна його форма створює передумови для формування стетозу печінки як першого удару в патогенезі НАЖХП [6, 18, 19, 21, 26, 29, 41, 61, 64, 70, 249, 267, 437]. Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання із різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і НАСГ [18, 19, 65, 66, 72, 163, 267, 434]. Згідно із сучасними уявленнями, прогресування НАСГ чітко асоціюється з формуванням фіброзу тканин печінки і зростанням ризику канцерогенезу [264, 377, 437, 438]. Як неалкогольний стеатоз, так і НАСГ потенціюють ураження печінки, викликані прогресією гемобластозу, за рахунок спільних патогенетичних механізмів, а саме оксидативного стресу, продукції прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8), які призводять до запалення, апоптозу клітин печінки, активації фіброгенезу. Як наслідок, у хворих спостерігається порушення функціонального стану печінки із зростанням активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП [11, 18, 21, 22, 25, 64, 65, 254].

Надмірна вага і ожиріння можуть бути причинами резистентності гострих і хронічних гемобластозів до специфічної терапії, що може обумовлено рядом порушень у циклі аргінін/цитрулін, які характеризуються зростанням активності аргінази за рахунок її гіперпродукції бластними клітинами [14, 33, 42, 116, 304, 309, 431]. Висока активність аргінази призводить до формування дефіциту аргініну, який не може бути усунутий за рахунок ресинтезу із цитруліну у клітинах кишечника і нирок [14, 33]. Даний механізм спрямований на створення імуносупресивного мікросередовища у кістковому мозку, що сприяє розмноженню злоякісних клітин [302].

Потенціє виникнення і прогресування пухлин наявність високої активності ферменту аргінін/цитрулінового циклу ОДК [183, 250]. Наявність ожиріння у хворих на гострі лейкемії може сприяти зростанню продукції аргініну як субстрату аргінін/цитрулінового циклу, що може сприяти формуванню резистентності до специфічної ХТ [365]. З цієї точки зору особливого значення може мати вивчення змін показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні ХТ у хворих на гострі і хронічні гемобластози з наявністю супутнього ожиріння.

Застосування хіміотерапевтичних препаратів впливає на ряд важливих функцій печінки, а саме на детоксикаційну і регенераторну функції, які можна дослідити методом визначення вмісту аргініну та шляхів його біотрансформації. Аргіназа приймає участь у кінцевій стадії циклу сечовини, у процесі якої аргінін перетворюється на сечовину і орнітин. Аргіназу розглядають як маркер гепатотоксичності, індукованої фармакологічними препаратами, зміни активності якої є більш чутливим тестом порушення функції печінки порівняно з традиційними [14, 30, 116, 309, 324].

Аргінін/цитруліновий цикл відображає особливості конкурентної взаємодії аргіназної і NOS-активності [14, 30, 141, 302, 309]. З урахуванням того факту, що індукбельна форма NOS сприяє продукції NO як цитотоксичного і протизапального агента, дослідження рівноваги аргіназної і NOS-активності може мати вагоме значення у вивченні патогенезу цитостатик-індукованих уражень печінки, у тому числі і на фоні застосування доксорубіцину.

Згідно із даними сучасних досліджень у хворих на НАСГ має місце зниження синтезу ендогенного SAME. Даний факт розглядають як додатковий ризик канцерогенезу. Гіпотеза, що дефіцит основних ресурсів метильних груп, може призводити до розвитку раку, доведена на експериментальних моделях [177, 220, 265, 271, 303]. У клінічних дослідженнях продемонстрована роль харчового або метаболічного дефіциту фізіологічних попередників метильних груп у підвищенні ризику розвитку декількох типів раку, а саме ММ, карциноми товстої кишки, раку молочної залози, шлунку, підшлункової, легень, шийки

[265, 271]. Дефіцит ендogenous SAME супроводжується зростанням ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій [44, 53, 57, 84, 177, 220, 265].

З іншого боку, іноді досить складно визначити який саме препарат сприяв розвитку медикаментозно-індукованого ураження печінки. Отже, проблема діагностики гепатотоксичних реакцій у даної категорії пацієнтів постає досить гостро. Існують поодинокі клінічні дослідження, у яких зафіксований розвиток гепатотоксичних реакцій на фоні прийому окремих препаратів цитостатичного ряду. Так, введення цитарабіну асоціюється із порушеннями печінкових тестів у 22-36% хворих, що має дозозалежний ефект [184, 402]. На фоні терапії метотрексатом підвищення активності трансаміназ АЛТ і АСТ було зареєстровано у 14% і 8 % відповідно [93, 239]. Високою гепатотоксичністю володіє циклофосфамід, який широко застосовують для лікування ГЛЛ, ХЛПЗ. На фоні призначення циклофосфаміду у мієлоаблятивних режимах або за умов його комбінації із променевою терапією, у 38% хворих, розвивалась венооклюзійна хвороба [95, 239, 241]. Безумовно максимальною токсичністю володіють схеми хіміотерапії гострих гемобластозів, що пов'язано як з механізмом дії препаратів, так дозами їх застосування. До препаратів, що застосовуються під час проведення індукції ремісії даних захворювань, належать преднізолон, вінкрістин, антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин, даунорубіцин), цитарабін, L-аспарагіназа, кожен з яких виявляє власний токсичний ризик для клітин печінки [184, 239, 241, 402].

Особливої уваги заслуговує дослідження гепатотоксичності доксорубіцина, який широко застосовують для лікування як онкогематологічних, так і солідних пухлин [272, 290, 344]. Включення доксорубіцину до складу схем ХТ гострих і хронічних гемобластозів суттєво покращило показники досягнення клініко-гематологічної ремісії, загальної і безрецидивної виживаності пацієнтів [77, 127]. Проте поряд з високою ефективністю доксорубіцин володіє високим профілем токсичності із

формуванням вторинних цитостатик-індукованих уражень органів і систем організму. Найбільша кількість клінічних досліджень присвячена вивченню антрациклін-індукованої кардіотоксичності [32, 127, 239]. Хоча доксорубіцин виявляє токсичну дію на всі органи. Максимально пошкоджуюча дія доксорубіцину реалізується за умов наявності фонових супутніх захворювань, які на фоні негативного впливу цитостатику переходять у активну фазу [32, 75, 99, 272, 425].

Так, основною мішенню для антрациклінових антибіотиків є ДНК, за рахунок інтеркаляції у структуру якої, відбувається основна протипухлинна дія. Антрацикліни приймають участь у редокс-реакціях окиснення і відновлення за участю цитохромів P450-редуктази, ксантинооксидази, нікотинамід-аденіннуклеотиддегідрогенази, цитохром b5-редуктази з утворенням високо реактивних сполук, що індукують утворення перекису водню, супероксидрадикалу, гідроксильного радикалу, які потенціюють протипухлинну дію і є основним механізмом розвитку побічних реакцій [124, 287]. Максимальною чутливістю до дії антрациклінів володіють кардіоміоцити, у зв'язку із низькою активністю ферментів антиоксидантного захисту у клітинах серця навіть здорової людини [10, 32, 425].

Вінкрістин належить до препаратів рослинного походження, антимікротубулярних агентів, механізм дії якого зумовлений пригніченням полімеризації тубуліну, що у свою чергу призводить до порушення структури мікротрубочок у період формування мітотичного веретена. Вінкрістин викликає апоптоз як злоякісних, так і нормальних клітин організму. Найбільш частими побічними ефектами вінкрістину є ураження нервової системи [10, 93].

Максимальним ступенем ризику формування гепатотоксичних реакцій у динаміці індукції ремісії ГЛЛ належить L-аспарагіназі, дія якої полягає у гідролізі аспарагіну до аспарагінової кислоти і амонію [10, 157, 239]. У клітинах лімфоїдного походження здатність до синтезу аспарагіну знижена, що і зумовлює протипухлинну дію L-аспарагінази. Саме із зниженням рівня L-

аспарагіну і L-гліцину, донатором метильних груп у синтезі якого є аспарагін, пов'язаний гепатотоксичний ефект L-аспарагінази, який призводить до порушень білкового, ліпідного і вуглеводного обміну. У 40-87% пацієнтів із ГЛЛ введення L-аспарагінази асоціюється із розвитком стеатозу, що формується впродовж 9 місяців після останньої ін'єкції [157].

Призначення глюкокортикоїдів у високих цитостатичних дозах (преднізолон 60 мг/м² протягом 28 днів) призводить до зростання ризику виникнення макровезикулярного стеатозу, що потенціює ризик гепатотоксичних реакцій. Одночасно саме комбіноване призначення препаратів у програмах ХТ призводить до потенціювання токсичних ефектів та формування різних за ступенем тяжкості та характером порушень функціональних печінкових тестів, що може залежати від індивідуальних особливостей організму [180, 239, 287, 359].

З метою лікування гострих і хронічних гемобластозів застосовують метотрексат, який належить до антагоністів фолієвої кислоти і пригнічує проліферацію клітин пухлини. Застосування метотрексату асоціюється з формуванням м'якого макровезикулярного стеатозу, стеатогепатиту, фіброзу і цирозу печінки. Згідно із даними клінічних досліджень [95, 175], тривале введення метотрексату призводить до розвитку фіброзу печінки від 5,7% до 71,8% залежно від кумулятивної дози препарату [10].

Для лікування дебюту, рецидивів і резистентних форм ГМЛ застосовують цитарабін у схемах ХТ «7+3» і «5+2». У клінічних дослідженнях доведена мієлотоксичність цитарабіну, яку фіксують у 25% пацієнтів із первинно встановленим діагнозом ГМЛ. Проте саме із редуцією дози цитарабіну у пацієнтів старшої вікової групи пов'язують низьку частоту досягнення клініко-гематологічної ремісії, яку фіксують у віці хворих старше 65 років тільки у 35% випадків. Іншими побічними ефектами цитарабіну є шлунково-кишкова токсичність, а саме мукозит слизової рота, виразки кишечника, непрохідність кишечника. Максимальна токсичність цитарабіну асоційована із застосуванням високих доз препарату 3г/м². Патогенез

вторинних уражень та методи їх профілактики на фоні цитарабіну залишаються недостатньо вивченим. Токсичність малих доз цитарабіну проявляється у розвитку виключно мієлосупресії. Проте у хворих на ГМЛ старшої вікової групи терапія низькими дозами цитарабіну добре переноситься. Повідомляється про поодинокі випадки діареї та кардіотоксичності [184, 402].

Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гострі і хронічні гемобластози підвищує ризик формування НАЖХП і, відповідно, створює фон для формування гепатотоксичних реакцій. Відповідно до результатів клінічних досліджень ряд препаратів, що застосовують під час лікування онкогематологічних захворювань, сприяють розвитку стеатозу або стеатогепатиту аналогічно до НАЖХП. Гепатотоксичний фенотип даних уражень відомий як «ХТ-індукований стеатогепатит» [287]. Механізм гепатотоксичності у даному випадку базується на токсичному впливі на мітохондрії гепатоцитів. Для ХТ-індукованого стеатогепатиту характерний хронічний характер перебігу і зворотність ураження після припинення введення токсичного препарату. З цієї точки зору особливого значення має первинне визначення факторів метаболічного ризику до початку специфічного лікування.

Ураження печінки на фоні ХТ у спровокованих пацієнтів можна пояснити різними патогенетичними механізмами, а саме прогресуванням стеатозу, індукцією оксидативного стресу, стимуляцією продукції прозапальних цитокінів [15, 30, 31, 71, 93, 95, 166, 257]. Дослідження останніх десятиліть присвячені ролі ферментів цитохрому Р450 у зростанні ризику гепатотоксичних реакцій. Показано, що у осіб із ожирінням має місце збільшення активності цитохромів СУРА2, СУР2С9, СУР2D6 СУР2Е1, що призводить до зростання ризику утворення токсичних метаболітів у реакціях 1-ї фази біотрансформації, які у свою чергу індукують ВРО, викликають тяжку мітохондріальну дисфункцію та цитоліз [64, 241, 257, 258, 259]. У осіб з ожирінням також має місце зниження рівня глутатіону, що призводить до

пригнічення процесів інактивації токсичних метаболітів, утворених в результаті 1-ї фази біотрансформації. Отже, зростання активності ферментів системи цитохрому P450 і зменшення функціональних можливостей ферментів 2-ї фази біотрансформації ксенобіотиків створює у осіб з ожирінням високий ризик гепатотоксичних реакцій, які у ряді випадків можуть перебігати у вигляді гострого гепатиту [166, 227, 239, 274].

Незважаючи на факт, що проблемі медикаментозних уражень печінки приділяється достатньо уваги, існують лише поодинокі дослідження присвячені вирішенню даної проблеми у пацієнтів онкогематологічного профілю. Вивчення предикторів розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози має особливого значення під час визначення категорії хворих, що належать до групи високого ризику виникнення уражень печінки у динаміці ХТ. З нашої точки зору, особливої уваги заслуговують пацієнти із ГЛ і ХЛ, які мають надмірну вагу і ожиріння, оскільки дана категорія пацієнтів володіє високою ймовірністю не досягти клініко-гематологічної ремісії, втратити відповідь на ХТ, а також мають високий ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Потребують детального вивчення особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу як вагомого фактору медикаментозних уражень печінки. Одночасно особливого значення має дослідження показників аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гострі і хронічні гемобластози, враховуючи значення рівня аргініну, активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну у сироватці крові для виявлення активності злоякісної пухлини кровотворення та оцінці її відповіді на специфічну ХТ

1.3. Складні аспекти діагностики і профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози, які отримують хіміотерапію

Напрямок наукового пошуку у онкогематології спрямований, в першу чергу, на підвищення ефективності боротьби з пухлиною. Проте, ускладнення

ХТ, у першу чергу з боку печінки, потребують детального вивчення, що може допомогти проводити своєчасну діагностику уражень печінки із наступною корекцією специфічної та супровідної терапії [15, 29, 30]. У клінічній практиці слід враховувати, що на імовірність розвитку порушень біохімічних печінкових тестів у хворих на гострі і хронічні гемобластози додатково впливають ряд ознак, які можна віднести до прогнозу ефективності ХТ, тобто недосягнення клініко-гематологічної ремісії, розвиток вторинних уражень органів і систем внаслідок дії онкогематологічних захворювань і цитостатичних препаратів [155, 159, 172, 186, 188, 206, 212, 218].

Оцінка ступеню тяжкості гепатотоксичних реакцій залежить від клінічних симптомів і біохімічних характеристик. З цієї точки зору особливого значення мають наступні клінічні симптоми: жовтяниця, асцит, енцефалопатія, кровотечі, викликані коагулопатією. До менш специфічних симптомів належать: втома, загальна слабкість, анорексія, нудота, блювота, лихоманка, біль у животі, свербіж, шкірний висип. Оцінка значення даних симптомів для діагностики цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози є достатньо складною, оскільки у даній категорії пацієнтів вищенаведені симптоми можуть бути зумовленими онкогематологічним захворюванням. Другим складним аспектом є одночасний прийом значної кількості медикаментозних засобів, що належать до основної ХТ і супровідної терапії. Кожен препарат володіє власним профілем токсичності і, відповідно, власним ризиком призводити до уражень печінки. Одночасно може спостерігатись потенціювання гепатотоксичних ефектів декількох препаратів [239, 257, 258, 274, 287, 319, 328, 374].

В онкогематології в рутинній практиці застосовують прості, доступні неінвазивні біохімічні тести, які дозволяють діагностувати порушення функціонального стану печінки із визначенням синдрому, що превалює [30, 166, 257, 258]. Проте, завдяки функціональним можливостям печінки, навіть за умов втрати до 40-50% від загальної кількості функціонуючих гепатоцитів можуть бути відсутніми будь-які порушення у біохімічних печінкових тестах

[8, 30, 64, 380, 383]. Згідно з рекомендаціями Ради медичних наукових організацій (Council for International Organization of Medical Sciences; CIOMS) про розвиток ураження печінки можуть свідчити випадки підвищення активності АЛТ або рівня прямого білірубіну (БП), або поєданого зростання активності АСТ, ЛФ та рівня загального білірубіну за умов, коли рівень одного і більше показників не менше, ніж у 2 рази перевищує верхню межу норми (ВМН). До гепатоцелюлярного типу належить ізольоване зростання АЛТ $>2\times$ ВМН або підвищення АЛТ $>2\times$ ВМН, що поєднується із зростанням активності ЛФ за умов відповідності $R>5$, де R відповідає АЛТ (ВМН) / ЛФ (ВМН). Ураження печінки за холестатичним типом реєструють за умов ізольованого зростання ЛФ $>2\times$ ВМН або відповідності $R<2$. Змішаний тип медикаментозно-індукованого ураження печінки діагностують, якщо $R=2-5$ [25, 101, 166, 257, 258]. Під час проведення ХТ принципово важливим аспектом визначення ступеню гепатотоксичних реакцій (табл. 1.1) [30].

Таблиця 1.1

Критерії тяжкості гепатотоксичних реакцій Національного інституту раку США

Показник	Ступінь гепатотоксичності				
	0	I	II	III	IV
АСТ	<ВМН	<2,5×ВМН	2,5-5×ВМН	5-20×ВМН	>20×ВМН
АЛТ	<ВМН	<2,5×ВМН	2,5-5×ВМН	5-20×ВМН	>20×ВМН
ЛФ	<ВМН	<2,5×ВМН	2,5-5×ВМН	5-20×ВМН	>20×ВМН
БЗ	<ВМН	<1,5×ВМН	1,5-3×ВМН	3-10×ВМН	
ГГТ	<ВМН	<2,5×ВМН	2,5-5×ВМН	5-20×ВМН	>20×ВМН
Альбумін	<ВМН	До 30 г/л	20-30 г/л	<20г/л	-
ПЕ	Немає	Немає	Немає	Астеріксис	ПЕ, кома

Примітка: ПЕ-печінкова енцефалопатія, ГГТП-гамаглутамілтранспептидаза, 0-відсутність уражень печінки, I – легкий ступінь, II – середньотяжкий ступінь, III – тяжкий ступінь, IV – загрозовий життю.

Від ступеню тяжкості гепатотоксичної реакції, яка виникла під час хіміотерапії, принципово залежить тактика подальшого лікування пацієнтів. Складність у цьому аспекті полягає у важливості дотримання основного правила ХТ щодо відповідності доз і режимів введення цитостатиків як вагомого прогностичного фактору ефективності протипухлинної терапії гострих і хронічних гемобластозів [15-17, 23, 287, 319, 328, 374, 421, 446]. Розвиток уражень печінки у межах легкого та середньотяжкого ступенів дозволяють продовжувати подальше призначення препарату, який імовірно сприяв формуванню гепатотоксичної реакції, з моніторингом показників функціонального стану печінки.

У цілому за умов вперше виявленого підвищення амінотрансфераз до $3 \times \text{ВМН}$ рекомендовано моніторинг біохімічного аналізу крові із визначенням чотирьох загальноновизнаних показників (АЛТ, АСТ, ЛФ та білірубін) у період від 48-ми до 72-х годин, що дозволить підтвердити або спростувати наявність відхилення від нормального рівня [71]. Підвищення активності амінотрансфераз у межах гепатотоксичної реакції тяжкого ступеню, тобто більше 5 ВМН, потребує миттєвої відміни препарату, який міг бути причиною порушень функціонального стану печінки [64, 71, 257, 258].

Існують загальні і специфічні методи лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки [64, 71, 166, 258]. Загальні методи ведення пацієнтів із медикаментозно індукованими ураженнями печінки передбачають припинення введення препарату, що ймовірно викликав розвиток гепатотоксичної реакції. Дійсно спонтанне відновлення біохімічних печінкових тестів після відміни медикаментозного засобу доводить його роль у виникненні медикаментозно-індукованих уражень печінки. Проте у хворих на гострі і хронічні гемобластози часто складно визначити, який саме препарат викликав розвиток гепатотоксичної реакції. Крім цього, відміна ХТ може призвести до втрати терапевтичного ефекту і недосягнення клініко-гематологічної ремісії. У даних випадках особливого значення має визначення ступеню тяжкості гепатотоксичної реакції. За умов підозри на виникнення

гострого ураження печінки прийом препарату, який ймовірно спричинив гепатотоксичну реакцію, необхідно відмінити. Критичними симптомами є розвиток енцефалопатії і коагулопатії [64, 71, 257, 258].

Специфічні методи лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки спрямовані на конкретні токсичні ефекти препаратів і призначаються з урахуванням фенотипу, ступеню тяжкості гепатотоксичної реакції [166, 359, 428]. Так, холестатиїні медикаментозно-індуковані ураження печінки на фоні лефлюнаміду передбачають призначення холестераміну 4 г кожні 6 годин впродовж 2-х тижнів. Карнітин належить до специфічних антидотів вальпроату за рахунок впливу на ацетил-КоА у мітохондріях [166, 428]. N-ацетилцистеїн є антидотом при інтоксикації парацетамолом. У клінічних дослідженнях доведена ефективність комбінованого призначення N-ацетилцистеїну 10 г на добу з преднізолоном 1 мг/кг з метою лікування парацетамол-індукованого ураження печінки [166].

Існують дані про застосування УДХК з метою лікування холестатичних захворювань печінки [322, 440, 442]. Терапевтичний ефект УДХК здійснюється за рахунок трьох основних механізмів: захисту холангіоцитів від цитотоксичної дії гідрофобних жовчних кислот, який зумовлений модуляцією складу змішаних міцел, зниженням концентрації гідрофобних жовчних кислот у жовчі і холангіоцитах; стимуляції гепатобілярної секреції шляхом введення молекул транспортера (насосу експорту жовчі BSEP, білків множинної медикаментозної резистентності MRP) у каналцеву мембрану гепатоцита з активацією вбудованих транспортерів; захисту гепатоцитів від апоптозу, індукованого агресивними жовчними кислотами, зниження проникливих властивостей мембрани мітохондрій [442].

Надзвичайно актуальною проблемою сьогодення є вивчення ролі УДХК у профілактиці і лікуванні уражень печінки, що асоційовані з медикаментозними засобами [13, 440, 442]. Застосування УДХК забезпечує зменшення тривалості гострих уражень печінки, зумовлених введенням амоксициліну-клавуланату, а також попередити формування синдрому

зникаючої жовчної протоки. В експериментальних дослідженнях продемонстровано ефект УДХК профілактиці виникнення гострих уражень печінки на фоні метотрексату [440]. Слід зазначити, що з метою лікування гострих медикаментозно-індукованих гепатитів УДХК у дозі 750-1500 мг/добу призначають у комбінації із преднізолоном [441]. Проте на даний момент відсутні чіткі алгоритми профілактики медикаментозно-індукованих уражень печінки із застосуванням УДХК, які потребують вивчення.

З нашої точки зору, особливої уваги заслуговує вивчення ефективності призначення SAME з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки. SAME належить до основних донаторів метильних груп, що синтезуються переважно у печінці [265]. Біосинтез SAME відбувається за участю ферменту метіонін-аденозилтрансферази (MAT). Виділяють два типи MAT, а саме MAT1 і MAT2. MAT1 експресується переважно клітинами печінки, а MAT2 – позапечінковими тканинами. У хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки має місце зниження експресії MAT1, що призводить до пригнічення утворення SAME. Дефіцит останнього сприяє розвитку оксидативного стресу, стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми [79, 265]. Отже, недостатній синтез SAME може бути вагомим фактором ризику формування НАСГ, а також розвитку гепатотоксичних реакцій, зумовлених впливом препаратів цитостатичного ряду [265, 271, 303]. За результатами експериментального дослідження [40, 44, 87], доведена ефективність SAME у профілактиці гепатотоксичних реакцій на фоні інтоксикації тетрахлорметаном шляхом підтримки необхідного рівня глутатіону [378, 379, 381, 382,].

SAME широко застосовують з метою лікування хронічних дифузних захворювань печінки, у тому числі і хронічних вірусних гепатитів, алкогольної хвороби печінки, неалкогольного стеатогепатиту, цирозу печінки різної етіології [20, 67, 70, 271]. Призначення SAME знижує прояви цитолітичного і холестатичного синдромів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки, у тому числі і у хворих онкологічного профілю [53, 57, 58, 86, 429].

Потребує подальшого вивчення вплив SAME на активність ферментів аргінін/цитрулінового циклу та їх взаємозв'язок з показниками ВРО та АОЗ на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів.

Таким чином, потребують детального вивчення клінічні і біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози з метою визначення ролі онкогематологічного та супутніх захворювань, у тому числі і метаболічних факторів ризику, впливу ХТ, а також препаратів, які належать до терапії супроводу. Даний факт може мати особливого значення з метою визначення тактики ведення кожного конкретного пацієнта.

На даний момент не існує чітких алгоритмів профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Залишається не визначеною тактика проведення ХТ пацієнтам, які мають метаболічні фактори ризику. Потребують розробки індивідуальні схеми терапії супроводу для хворих на гострі і хронічні гемобластози, що мають надмірну вагу і ожиріння, які дозволи б проведення специфічної ХТ у повному обсязі без редукації доз хіміотерапевтичних препаратів.

1.4. Сучасні погляд на роль неалкогольного стеатогепатиту як підґрунтя для формування цитостатик-індукованих уражень печінки в експериментальних дослідженнях

На даний момент залишається багато аспектів патогенезу НАСГ як фактору ризику цитостатик-індукованих уражень печінки, що потребують подальшого вивчення. З цієї точки зору особливого значення має створення оптимальної експериментальної моделі НАСГ, яка могла б максимально відтворити перебіг даного захворювання у людини. Отже, повинні бути враховані основні фактори ризику НАСГ у людській популяції, а саме, наявність ожиріння та метаболічного синдрому. Оптимальна модель одночасно повинна викликати розвиток усіх гістологічних особливостей НАСГ, а також мати потенціал до розвитку фіброзу тканин печінки та ГЦК [4].

Важливими аспектами експериментальної моделі НАСГ є час, коштовність та легкість у відтворенні. Таким чином, ідеальна модель НАСГ повинна потребувати мінімальної кількості часу та коштів, а також бути патогенетично максимально наближеною до розвитку НАСГ у людини та легкою у її відтворенні [87, 89, 267, 268].

На сьогоднішній день існують декілька дієт-індукованих моделей НАСГ. Найбільш часто з метою відтворення НАСГ використовують метіонін-холін дефіцитну дієту (МХД), що характеризується високим вмістом сахарози (до 40% від загальної кількості калорій) та помірною кількістю жирів (10-20% від загальної кількості калорій). Однак її найбільш специфічною рисою є дефіцит метіоніну та холіну, які належать до незамінних компонентів у процесах бета-окислення жирних кислот та продукції ліпопротеїдів дуже низької щільності [87]. Наслідком дефіциту метіоніну та холіну є акумуляція жирів у тканинах печінки та зниження синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності [204]. До переваг даної моделі належить її висока репродуктивність, що за 8 тижнів дозволяє змодельовати фенотип тяжкого НАСГ [220]. Однак вагомими недоліками МХД-дієти вважають неможливість відтворити розвиток ключових факторів ризику НАСГ у людській популяції, а саме ожиріння. На фоні МХД спостерігається втрата тваринами ваги [267, 268]. При порівнянні МХД-дієти із західною дієтою, встановлено, що маса мишей, які перебували на МХД-дієті впродовж 8 тижнів, була на 40% менше порівняно з контрольною групою. У середньому миші втрачали до 10% ваги протягом перших 2-х тижнів МХД-дієти, до 5% ваги – за третій тиждень, а надалі – до 2,5% ваги за тиждень [268].

Згідно з даними Hebbard L. et al. [204] втрата маси тіла тваринами супроводжувалась пропорційним зменшенням розмірів печінки з розвитком вираженого стеатозу у перицентральної зоні ацинуса із формуванням запалення і некрозу гепатоцитів. Гістологічно встановлено, що МХД-дієта не індукує балонну дистрофію гепатоцитів, яка є характерною рисою НАСГ у людській популяції. Однак дана дієта відображає іншу характерну рису НАСГ,

а саме лобулярне/перипортальне запалення з розвитком перивенулярного/перисинусоїдального фіброзу [435].

З нашої точки зору, з метою вивчення основних патогенетичних механізмів розвитку НАСГ найбільш доцільно застосовувати модель дієти, яка містить високу масову частку жирів [45, 46]. До подібних різновидів дієт належить модифікована дієта, збагачена насиченими жирними кислотами та добавками з холестеролом, до якої може бути включено додавання сиропу із високим вмістом фруктози, задля чіткого відтворення так званого «фаст-фуд» стилю харчування або дієти західного типу [87, 89, 285]. До переваг фаст-фуд-дієти належить висока репродуктивність моделювання ключових факторів ризику НАСГ, а саме ожиріння, метаболічного синдрому та печінкового стеатозу [45, 59, 268]. Встановлено, що ефект західної дієти загалом більш виражений у щурів, ніж у мишей. У щурів патологічні зміни тканин печінки на фоні фаст-фуд дієти подібні НАСГ у людській популяції [285, 447]. Для моделювання західної дієти раціон тварин на 45-75% повинен складатися з жирів та/або з додаванням домішок у вигляді фруктози, трансжирів чи холестеролу [260, 268]. Однак, як правило, стандартна дієта з високим вмістом жирів, навіть за умови вигодовування тварин на протязі 28 тижнів, не призводить до розвитку значного НАСГ, що характеризується загибеллю клітин печінки, запаленням та фіброзом. Саме дана дієта дозволяє відтворити ключові характеристики метаболічного синдрому, а саме гіперглікемію, інсулінорезистентність, а також гіперліпідемію [249].

Збільшення масової долі жирів у складі дієти призводить до більш швидкого розвитку розгорнутої картини НАСГ [260]. Помірне ураження печінки при фаст-фуд дієті може розглядатися як перевага під час детального вивчення етапності розвитку НАСГ від стадії стеатозу до фіброзу і цирозу печінки [204].

Одним із вагомих механізмів розвитку уражень печінки на фоні НАЖХП є оксидативний стрес. Саме за рахунок активації процесів ВРО трансформація

стеатозу печінки у НАСГ з наступним прогресуванням останнього [65, 66, 72, 79, 87, 126, 222, 249].

Одночасно у патогенезі НАСГ важливе значення мають порушення аргінін/цитрулінового циклу [278, 279]. Амінокислота аргінін володіє різноманітними біосинтетичними функціями завдяки участі у синтезі білку, циклі сечовини, синтезі поліамінів, креатину і NO [14, 30, 283, 322, 418]. З точки зору патогенезу ожиріння, метаболічного синдрому, а також механізмів формування НАСГ особливого значення має реакція перетворення аргініну у NO і цитрулін, що каталізується системою NOS, а також реакції метаболізму аргініну у орнітин під дією аргіназ. Цитрулін є субпродуктом NO під час окислення аргініну і може відповідати активності NOS. Саме на фоні активації оксидативного стресу і гіперпродукції агресивних форм кисню спостерігається стимуляція макрофігав і синтез індуцибельної форми NOS. Як наслідок утворюється NO і цитрулін. Отже, за рівнем цитруліну можна оцінювати активність NO-синтазного шляху перетворення аргініну. Одночасно саме цитрулін може зворотньо перетворюватись у аргінін, замикаючи цитрулін/NO-цикл або аргінін/цитрулін-цикл.

На процеси перетворення аргініну конкурентно впливають системи NOS і аргіназ [14, 30, 126, 152, 238]. Аргіназа належить до регуляторних ферментів, що визначає біодоступність аргініну для синтезу NO, поліамінів, агматину, проліну, глутамату [289, 304, 306, 393]. Показано, що інгібування аргінази у макрофагах гризунів призводить до зростання конверсії аргініну у цитрулін [14]. В експериментальних дослідженнях доведено, що дефіцит аргінази сприяє формуванню НАСГ на тлі висококалорійної дієти [306]. З цієї точки зору особливого значення може мати дослідження аргінін/цитрулін-цикл у вивченні основних механізмів формування НАЖХП. Таким чином, потребують подальшого вивчення провідні патогенетичні механізми розвитку НАСГ на фоні висококалорійної дієти із дослідженням взаємозв'язку оксидативного стресу, порушень аргінін/цитрулінового циклу і морфогістологічних тканин печінки.

1.5. Основні патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованих уражень печінки та методів їх профілактики у експериментальних дослідженнях

Доксорубіцин належить до антрациклінових антибіотиків, які понад 30 років широко застосовуються в онкології і онкогематології. На сьогоднішній день він залишається одним з найефективніших протипухлинних препаратів, фармакологічною особливістю якого є здатність накопичуватись у злоякісних клітинах. Однак застосування доксорубіцину супроводжується високим ризиком розвитку побічних ефектів, які зумовлені його високою токсичністю [73, 127, 128, 160, 305, 312].

З точки зору вивчення токсичності доксорубіцину мають значення певні особливості його фармакокінетики, а саме короткий період напіврозпаду, який складає 3-5 хвилин, і тривалий період напіввиведення, що коливається у межах 24-46 годин [210]. Отже, на розвиток токсичності і її ступінь впливає швидкість введення доксорубіцину. Надходячи до плазми крові доксорубіцин, як і доксорубіцинол, зв'язується з білками крові, проникає у клітину шляхом пасивної дифузії та накопичується в пухлинних клітинах у концентраціях, що перевищують його позаклітинну у 10-500 разів [210, 312, 323, 333, 334, 351]. Високі проникні властивості доксорубіцину зумовлені його ліпофільністю, а збереження високої внутрішньоклітинної концентрації препарату – його ДНК інтеркалюючими та зв'язуючими характеристиками [210, 333].

Гепатотоксичність доксорубіцину реалізується внаслідок дії його метаболітів, а саме доксорубіцинолу і аглікону, які утворюються у печінці під впливом мікросомальних ферментів печінки та цитоплазматичної редуктази [241, 333, 334, 351]. Доведено, що основною мішенню для доксорубіцину є ДНК. Препарат накопичується у ядрі клітини з інтеркаляцією у подвійний ланцюг ДНК між парами основ, що призводить до пригнічення синтезу нуклеїнових кислот. Крім цього, доксорубіцин порушує функцію ядерних

білків, у першу чергу, топоізомерази I, II і геліказ, що призводить до пригнічення процесів закручення ДНК і реплікації клітин [334, 351, 410]. Інтеркаляція доксорубіцину в молекулу ДНК інгібує активність ДНК і РНК полімераз, призупиняючи як процеси реплікації ДНК, так і транскрипцію РНК. Таким чином, доксорубіцин порушує відновлення молекули ДНК, що призводить до уповільнення клітинного розвитку у G1 та G2 фазах клітинного циклу та ініціації процесів апоптозу [351, 410].

Важливим елементом токсичності доксорубіцину, як протипухлинного препарату, є вплив як на пухлинні, так і здорові клітини організму, які швидко розмножуються [333, 410]. Причому вільні радикали спричинюють небезпечні побічні ефекти пов'язані з введенням препарату саме через ті механізми, які забезпечують високу протипухлинну ефективність доксорубіцину [146, 305].

Виникнення гепатотоксичних реакцій на фоні лікування доксорубіцином може стати вагомим лімітуючим фактором проведення ХТ у повному обсязі згідно сучасних стандартів лікування онкологічних хворих. На даний момент існує достатня кількість експериментальних і клінічних досліджень, які доводять токсичний вплив доксорубіцину на тканини серця, мозку, нирок, печінки, підшлункової залози [118, 334]. Імовірність розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій значно зростає на фоні хронічних дифузних захворювань печінки, у тому числі і НАСГ [34-38, 55]. З патогенетичної точки зору найбільш вивченим механізмом уражень печінки під впливом доксорубіцину та інших антрациклінових антибіотиків є саме оксидативний стрес [305].

Важливим фактором протипухлинної дії антрациклінових антибіотиків, є потенціювання оксидативного стресу [146, 210, 290]. Доксорубіцин у всіх відсіках клітини включається у редокс-цикл, де підлягає окисненню і відновленню із утворенням вільних радикалів кисню, що спричинюють пошкодження ДНК, уповільнюють продукцію макромолекул, зумовлюють розкручування та сепарацію ДНК [146]. Важливо, що активація ВРО складає основу як основного протипухлинного ефекту доксорубіцину, так і широкого

спектру його токсичного впливу на органи і системи організму [312, 333, 334, 358]. Мембрана гепатоцитів чутлива до ушкоджуючого впливу вільних радикалів. У цьому випадку виникають незворотні зміни структурних елементів тканин печінки, що призводять до апоптозу або некрозу гепатоцитів [217, 241].

Максимальної вираженості токсичні ефекти доксорубіцину досягаються у тканинах серця, печінки, нирок і селезінки. Саме у паренхіматозних органах має місце високий ступінь накопичення доксорубіцину [277]. У експериментальному дослідженні [358] з оцінки кардіо- і гепатотоксичності доксорубіцину, який вводили щурам у дозуванні 3,7 мг/кг/день впродовж 3-х днів, рівень накопичення препарату у серці склав $707,25 \pm 227,16$ нг/г, печінці – $370,25 \pm 117,52$ нг/г, нирках – $217 \pm 66,7$ нг/г, селезінці – $398,25 \pm 11,84$ гн/г. Отже, у тканинах серця мав місце найбільший ступінь накопичення доксорубіцину.

У численних експериментальних і клінічних дослідженнях [247, 333, 334, 358] доведено, що найбільш чутливими для токсичної дії доксорубіцину є тканини серця, що зумовлено не лише високим ступенем накопичення речовини у кардіоміоцитах, а і низькою активністю антиоксидантних систем.

В експериментальних дослідженнях продемонстровано розвиток некрозу, дегенерації гепатоцитів та дилатації синусоїдів у тканинах печінки на фоні введення доксорубіцину [127, 128, 160, 312, 323, 333, 358]. Вираженість морфологічних змін тканин печінки залежить від кумулятивної дози препарату [312, 323]. Гепатотоксичні реакції на фоні введення доксорубіцину характеризуються зростанням активності АЛТ і АСТ, ЛФ, ГГТП, рівня білірубину та його фракцій. Ступінь тяжкості цитолітичного синдрому також має чіткий дозозалежний ефект [32].

Враховуючи частоту застосування доксорубіцину у сучасних схемах лікування онкологічних і онкогематологічних захворювань особливого значення набуває вивчення основних патогенетичних механізмів формування вторинних уражень органів і систем організму, що може допомогти розробити індивідуальні підходи до їх профілактики.

Впродовж останніх десятиліть проводяться експериментальні і клінічні дослідження, які направлені на профілактику доксорубіцин-індукованих уражень печінки [99, 124, 272, 305]. В першу чергу, науковий пошук спрямований на попередження розвитку оксидативного стресу як одного із вагомих факторів гепатотоксичності [46, 217, 241, 277, 305, 362, 370, 425].

У експериментальному дослідженні доведено ефективність кверцетину у попередженні гепатотоксичних реакцій-індукованих доксорубіцином. Під впливом останнього фіксували підвищення рівня малонового діальдегіду та зниження активності глутатіонпероксидази у тканинах печінки. Застосування кверцетину приводило до профілактики оксидативного стресу, яке характеризувалось пригніченням продукції малонового діальдегіду за одночасного зростання експресії глутатіонпероксидази у тканинах печінки [241]. У експериментальних дослідженнях продемонстровано ефективність застосування аміфостину, морину, правостатину, таурину, декстразоксану для превенції доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів [217, 241, 272, 305, 370, 425].

В експериментальних дослідженнях існує можливість визначити основні патогенетичні механізми розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки залежно від наявності ожиріння у тварин. Потребує подальшого вивчення особливості порушень структури печінки та їх взаємозв'язок із змінами прооксидантно-антиоксидантного статусу, аргінін/цитрулінового циклу як повідних ланок патогенезу НАСГ і медикаментозних уражень печінки за умов відсутності впливу основного пухлинного захворювання. Одночасно саме в експериментальних дослідженнях можна оцінити ефективність профілактичного застосування препаратів метаболічної дії з метою профілактики уражень печінки.

Таким чином, проблема профілактики розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням представляє собою складну проблему, що потребує вирішення. Особливого значення має дослідженням клінічних і

біохімічних особливостей формування уражень печінки на фоні гострих та хронічних онкогематологічних процесів із визначенням факторів ризику, у тому числі і впливу надмірної ваги і ожиріння.

Враховуючи, що ризик гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням пов'язаний із НАСГ, провідні патогенетичні механізми гепатотоксичного впливу препаратів цитостатичного ряду доцільно дослідити на підставі експериментальних досліджень, що може надати можливість вивчити особливості гістоморфологічних, біохімічних змін та їх асоціації.

Поодинокі клінічні дослідження демонструють роль пухлинної інфільтрації печінки у порушенні біохімічних печінкових тестів. З цієї точки зору, особливого значення потребує дослідження особливостей порушень функціонального стану печінки у пацієнтів із ГЛ і ХЛ у залежності від наявності пухлинної інфільтрації тканин печінки, що надасть визначити лікувальну тактику: можливість проведення ХТ, призначення засобів профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

Враховуючи факт, що хворі на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням входять до групи ризику виникнення уражень печінки у динаміці ХТ, нами сплановано проведення клінічного дослідження із вивченням функціонального стану печінки на фоні прогресії гемобластозу, а також після впливу препаратів цитостатичного ряду. Необхідно також чітко визначити категорію пацієнтів, які потребують проведення профілактики розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Особливого значення має розробка диференційованого підходу до превенції уражень печінки на фоні ХТ у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Матеріали і методи експериментальних досліджень

Дослідження проведені на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 30 (50%) самців, 30 (50%) – самок, вагою 160-220 г. Тварин ретельно відбирали, маркували і оглядали. Усіх тварин утримували в умовах віварію. За висновками комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №184 від 25.06.2020), експериментальні дослідження відповідають вимогам Хельсінкської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень; вимогам Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» №286 від 27.12.2001 р. зі змінами, вимогам Наказів МОЗ України, а також вимогам Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу ученого України.

На першому етапі дослідження, який проходив з 1-го по 63-й день, 30 щурам (15 самців і 15 самок) проводили моделювання НАСГ (І група), а 30 щурам (15 самців і 15 самок) застосовували стандартний раціон віварію (ІІ група). Щурам І групи відтворювали модель НАСГ відповідно до власно розробленого способу моделювання [45]. Призначали висококалорійну дієту, що передбачала застосування раціону харчування із включенням 42,8% суміші жирів і 4% водного розчину фруктози. Застосовували висококалорійний раціон, який із розрахунку на 1 тварину включав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг (калорійність 19,6 ккал на 0,01 кг), олію вершкову 72,5% 0,01 кг (калорійність 66,2 ккал на 0,01 кг), олію соняшникову рафіновану 0,01 кг (калорійність 89,9 ккал на 0,01 кг), олію пальмову 0,01 кг (калорійність 89,9 ккал на 0,01 кг). Енергетична цінність раціону для моделювання НАСГ склала 324,4 ккал. Одночасно готували 4% водний розчин фруктози, який застосовували в якості єдиного джерела рідини для тварин. Із стандартного раціону тварин було виключено сир знежирений, моркву і капусту. Моделювання НАСГ проводили впродовж 9 тижнів (з 1-го по 63-й

дні). В основу винаходу поставлене завдання – створення такого способу моделювання НАСГ, у якому відтворена дія комплексу чинників: вплив дієти із високою часткою суміші олій (соняшникової, пальмової, вершкової) та сиропу фруктози. Таким чином, забезпечується оптимальне моделювання НАСГ з урахуванням основних патогенетичних механізмів її виникнення у людини [45]. Щури II групи весь період спостереження отримували стандартний раціон віварію, який із розрахунку на 1 тварину на добу включав наступні складові: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, моркву 0,02 кг, капусту 0,015 кг. Енергетична цінність стандартного раціону складала 93,1 ккал.

На другому етапі дослідження з 64-го по 66-й день проводили моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки. Модель доксорубіцин-індукованого ураження печінки передбачала введення доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг. Розчин доксорубіцину готували шляхом додавання 50 мг/25 мл доксорубіцину у 0,9% розчин натрію хлориду 75 мл. На другому етапі дослідження проводили моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки та його профілактики за власно розробленим способом, з цією метою експериментальні тварини були розподілені на підгрупи. Запропонована модель доксорубіцин-індукованого ураження печінки є оптимальною для вивчення патогенезу токсичного впливу доксорубіцину на тканини печінки на фоні НАСГ.

Щурам I-C і II-C підгруп проводили профілактику доксорубіцин-індукованих уражень печінки шляхом введення SAME внутрішньочеревно із розрахунку 100 мг/кг паралельно із доксорубіцином впродовж 3-х днів (з 64-го по 66-й дні). В основі профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки лежить призначення SAME, який виявляє широкий спектр впливу на основні патогенетичні механізми формування уражень печінки, що розвиваються на фоні застосування препаратів цитостатичного ряду [40, 44]. Наявність НАСГ супроводжується порушенням продукції SAME, що створює

передумови до формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій [388]. Отже, відновлення необхідного рівня SAMe у тканинах печінки може виявляти профілактичну дію щодо токсичних ефектів антрациклінових антибіотиків [40, 44, 382, 386]. Розподіл експериментальних тварин за групами представлений у таблиці 2.1:

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних щурів за групами

№ групи	Характер проведених досліджень	Кількість щурів, n
I-A	Моделювання НАСГ	10: 5 самців + 5 самок
I-B	Моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ	10: 5 самців + 5 самок
I-C	Моделювання профілактики доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ шляхом введення SAMe	10: 5 самців + 5 самок
II-A	Інтактні (контроль)	10: 5 самців + 5 самок
II-B	Моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки	10: 5 самців + 5 самок
II-C	Моделювання профілактики доксорубіцин-індукованого ураження печінки шляхом введення SAMe	10: 5 самців + 5 самок

Експериментальні щури відповідно до дизайну дослідження були розподілені на підгрупи:

I-A (n=10) – щури, на яких з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм введені дві паралельні ін'єкції 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно по 1 мл.

I-B (n=10) – щури, на яких з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревинно 1 мл.

I-C (n=10) – щури, на яких з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію SAME із розрахунку 100 мг/кг.

II-A (n=10) – щури, які з 1-го по 63-й дні отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм введено дві паралельні ін'єкції 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл.

II-B (n=10) – щури, які з 1-го по 63-й дні отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл.

II-C (n=10) – щури, які з 1-го по 63-й дні щури отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію SAME 100 мг/кг.

На 67-й день під тіопенталовим знеболенням у дозі 50 мг/кг проводили евтаназію тварин. Вилучені фрагменти печінки поміщали у 10 % забуферений формалін на 24 години, потім матеріал ущільнювали в парафін за загальноприйнятною методикою [94] і виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Експериментальні маніпуляції проводили у відповідності з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, «Загальними принципами експериментів на тваринах», схваленими I Національним конгресом з біоетики та вимогами «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [164, 165].

Досліджували вагу і довжину тіла тварин, підраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{довжина тіла (м}^2\text{)}$, визначали масу вісцерального жиру. У крові досліджували показники: концентрацію аргініну [62], цитруліну [105], активність аргінази [69], активність АЛТ з використанням набору реагентів «АЛТ-кін. СпЛ» in vitro серія 3-806/3-2 (ТОВ

«СпайнЛаб», Україна) і АСТ з використанням набору реагентів «АСТ-кін. СпЛ» *in vitro* серія 4-807/2-2 (ТОВ «СпайнЛаб», Україна). Готували 10% гомогенат печінки шляхом додавання до 1 г тканини 9 мл дистильованої води [5]. У гомогенаті печінки досліджували концентрацію ТБК-реагентів [60], активність каталази [27], концентрацію аргініну [62], цитруліну [105], активність аргінази [5] і ОДК [68].

Для відтворення моделі цитостатик-індукованих уражень печінки був обраний доксорубіцин – препарат групи антрациклінових антибіотиків, які широко застосовують для лікування гемобластозів, а також солідних пухлин [10, 40, 46, 118, 124, 127, 292, 333]. Механізм дії антрациклінових антибіотиків полягає у комбінованому впливі на окремі внутрішньоклітинні мішені, у першу чергу ДНК. Доксорубіцин володіє властивістю накопичення у клітинах пухлини у концентраціях, що у 30-1000 разів перевищують його вміст у позаклітинному просторі [118, 208, 290]. У ядрі клітини антрациклінові антибіотики інтеркалюють у подвійний ланцюг ДНК між парами основ, що порушує функцію топоізомерази II, що призводить до порушення конденсації хромосом. Морфологічно антрациклінові антибіотики викликають зміни, подібні апоптозу [92, 127]. З точки зору моделювання цитостатик-індукованих уражень печінки особливого значення мала властивість доксорубіцину як характерного представника антрациклінових антибіотиків потеціювати оксидативний стрес [10, 99, 146, 241, 305, 312; 333]. Доксорубіцин після накопичення у всіх відділах клітини, у тому числі і ядрі і мітохондріях, підлягає окисленню і відновленню у редокс-циклі з утворенням агресивних сполук під дією флавоферментів [10, 146, 410]. Останні у присутності радикалів кисню потенціюють продукцію перекису водню, супероксидрадикалу, гідроксильного радикалу [32]. Саме баланс флавоферментів, що активують антрациклінові антибіотики, і потужність системи антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази) обумовлює вираженість токсичного впливу у різних тканинах організму [272, 333, 410].

З метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень у щурів з НАСГ застосовували SAmе, ефективність якого у профілактиці і лікуванні гепатотоксичних реакцій доведена у експериментальних і клінічних дослідженнях. Механізм дії SAmе зумовлений участю у трьох найбільш значущих метаболічних процесах у організмі, а саме реакціях трансметилування, транссульфурирування та амінопропілювання. Доведені антиоксидантний, детоксикаційний, холеретичний, холекинетичний ефекти SAmе [3, 265, 271, 303, 429]

2.2. Характеристика груп хворих ретроспективного дослідження за даними аналізу архівного матеріалу (дані аутопсії)

Нами проведено дослідження 44 історій хвороб пацієнтів, які проходили лікування і померли у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» протягом 5 років з 2015 по 2019 роки, із них 61,4% (27/44) чоловіків і 38,6% (17/44) жінок, віком 23-75 років. На першому етапі пацієнти були розподілені на дві групи відповідно до нозологічної форми гемобластозу: I (n=26) – хворі на гострі гемобластози: ГМЛ, ГЛЛ; II (n=18) – хворі на хронічні гемобластози: В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ. Проведений аналіз протоколів патологоанатомічного дослідження, оцінена наявність пухлинної інфільтрації печінки, за результатами якої хворі були додатково розподілені на підгрупи: I-A (n=12) – хворі на ГЛ без пухлинної інфільтрації печінки; I-B (n=15) – хворі на ГЛ з пухлинною інфільтрацією печінки; II-A (n=9) – хворі на ХЛ без пухлинної інфільтрації печінки; II-B (n=9) – хворі на ХЛ з пухлинною інфільтрацією печінки.

Нами проведена оцінка факторів ризику пухлинної інфільтрації печінки: 1) роль біологічного виду гемобластозу; 2) даних клінічного обстеження: ІМТ, наявності гепатомегалії, жовтяниці; 3) даних загального аналізу крові: рівень лейкоцитів (з оцінкою лейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ і

відсотку бластних клітини більше 5% для ГЛ, лейкоцитоз із рівнем лейкоцитів більше $100 \times 10^9/\text{л}$ для ХЛПЗ), рівень еритроцитів, гемоглобіну (з оцінкою ступеня анемії), тромбоцитів (з оцінкою ступеня тромбоцитопенії); 4) показників біохімічного аналізу крові: активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, вміст загального білку, БЗ.

За гендерним співвідношенням у пацієнтів I-A підгрупи чоловіки склали 41,7% (5/12), жінки – 58,3% (7/12), у хворих I-B підгрупи чоловіки склали – 64,3% (9/14), жінки – 35,7% (5/14). Середній вік пацієнтів I-A підгрупи склав $59,42 \pm 2,17$ (СІ95% 54,64-64,20), а хворих I-B підгрупи – $52,07 \pm 4,58$ (СІ95% 42,16-61,98).

За гендерним співвідношенням у пацієнтів II-A підгрупи чоловіки склали 55,6% (5/9), жінки – 44,4% (4/9), у хворих II-B підгрупи чоловіки склали – 77,8% (7/9), жінки – 22,2% (2/9). Середній вік пацієнтів II-A підгрупи склав $59,67 \pm 3,94$ (СІ95% 50,58-68,75), хворих II-B підгрупи – $63,00 \pm 2,34$ (СІ95% 57,59-68,41).

У пацієнтів I-A підгрупи виявлено наступні супутні захворювання: у 91,7% (11/12) – ішемічну хворобу серця (ІХС): дифузний кардіосклероз, у 25% (3/12) – гіпертонічну хворобу (ГХ), у 8,3% (1/12) – жовчнокам'яну хворобу, у 8,3% (1/12) – НАСГ, у 8,3% (1/12) – пневмосклероз, у 8,3% (1/12) хворих – фіброміому матки. У хворих I-B підгрупи діагностовано наступні супутні захворювання: у 86,7% (13/15) – ІХС: дифузний кардіосклероз, у 20% (3/15) пацієнтів – ГХ.

У пацієнтів II-A підгрупи виявлено наступні супутні захворювання: у 88,9% (8/9) – ІХС: дифузний кардіосклероз, у 33,3% (3/9) – ГХ, у 11,1% (1/9) – доброякісна гіперплазія передміхурової залози, у 11,1% (1/9) хворих – деформуючий остеоартроз колінних суглобів. пацієнтів II-B підгрупи діагностовано наступні супутні захворювання: у 100% (9/9) – ІХС: дифузний кардіосклероз, у 55,6% (5/9) – ГХ, у 11,1% (1/9) – доброякісна гіперплазія передміхурової залози, у 11,1% (1/9) – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, у 33,3% (3/9) хворих – емфізема легень і пневмосклероз.

2.3. Характеристика груп хворих клінічного дослідження

Всього у клінічне дослідження було включено 211 хворих на гострі і хронічні гемобластози, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період з 2012 по 2019 рік, із них чоловіки склали 53,5% (113/211), жінки 46,5% (98/211). Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80% [47]. Дослідження було схвалене локальною етичною комісією, усі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі у даному дослідженні.

Критерії включення у дослідження: 1) хворі на ГЛ із первинно встановленим діагнозом; 2) хворі на В-ХЛЛ із прогресією захворювання; 3) хворі на В-НЗЛ із малих лімфоцитів із прогресією захворювання; 4) хворі на ММ із прогресією захворювання.

Критерії виключення із дослідження: 1) пацієнти з оцінкою загального стану за шкалою ECOG III-IV та з індексом Карновського нижче 50%; 2) наявність хронічних вірусних гепатитів В і С; 3) наявність алкогольної хвороби печінки; 4) наявність аутоімунних гепатитів, первинного біліарного холангіту, первинного склерозуючого холангіту; 5) Пацієнти із тяжкою супутньою патологією з боку серцевосудинної системи (ішемічною хворобою серця: нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда протягом року до початку лікування; хворі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, важкими порушеннями ритму, гіпертрофічною кардіоміопатією, хронічною серцевою недостатністю III стадії); 6) пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) I та II типів у стадії декомпенсації; 7) пацієнти із тяжкими захворюваннями щитоподібної залози; 8) пацієнти із системними захворюваннями сполучної тканини; 9) пацієнти із хронічною хворобою нирок III-IV ст.; 10) пацієнти із тяжкими хронічними захворюваннями легень; 11) пацієнти із тяжкими хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту; 12) відмова пацієнтів приймати участь у дослідженні; 13) пацієнти із алкогольною і

наркотичною залежністю.

Спостереження тривало впродовж двох курсів ХТ з оцінкою стану пацієнтів згідно стандартів курації онкогематологічних хворих із діагнозами гострих і хронічних гемобластозів, згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року [47], European Society for Medical oncology (ESMO) [159, 172, 213, 236]. Всім хворим перед включенням у дослідження проводили оцінку загального стану за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), що широко використовується для оцінки загального стану онкологічних хворих [10, 47]. Шкала ECOG містить шість (0-V) балів: 0 – у хворих відсутні скарги і ознаки пухлинного процесу, збережена нормальна активність; I – спостерігається незначне зниження активності та толерантності до навантаження; II – нормальна фізична активність неможлива, проте хворий у може доглядати за собою; III – самообслуговування пацієнтів частково збережене, час від часу хворі потребують сторонньої допомоги і уваги медперсоналу; IV – важкохворі, що більшість часу змушені перебувати в ліжку, потребують спеціального догляду кваліфікованої медичного персоналу і підтримуючого лікування; V – смерть хворого.

Додатково оцінювали стан пацієнтів за індексом Карновського (0 – 100%), використання якого поширене у клінічній онкології [10, 47]. Згідно індексу Карновського: 100% – відповідає нормальному стану пацієнта, скарг немає; 90% – хворий здатний до нормальної повсякденної діяльності, з'являються незначні симптоми або ознаки захворювання; 80% – спостерігається обмеження нормальної повсякденної активності; 70% – самообслуговування пацієнта збережене, проте хворий не здатний до активної повсякденної роботи; 60% – спостерігається часткове обмеження самообслуговування хворого; 50% – пацієнт потребує значної допомоги та медичного обслуговування; 40% – хворий більшість часу прикутий до ліжка, необхідні спеціальний догляд і стороння допомога, в тому числі медична; 30% – пацієнт важкохворий, постійно прикутий до ліжка, потребуючий госпіталізації; 20% – тяжкий хворий, якому необхідна госпіталізація і активна

підтримуюча терапія; 10% – помираючий хворий; 0% – смерть хворого.

До дослідження були включені пацієнти із первинно встановленим діагнозом ГЛ, підваріанти яких визначали відповідно до критеріїв FAB-класифікації. У структурі ГМЛ за FAB-класифікацією M₀, M₁, M₂ варіанти виявлено у 38,9% (23/59) хворих, M₃ – у 5,1% (3/59), M₄, M₅ варіанти – у 55,9% (33/59) пацієнтів. У дослідження включено 52 хворих на ГЛЛ L₁, L₂ варіанти за FAB-класифікацією.

Хворі на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів та ММ включались до дослідження на фоні прогресії захворювання. У структурі ММ виявлено наступні варіанти: IgG/kappa у 18 (36%) пацієнтів, IgG/lambda – у 5 (10%), IgA/kappa – у 15 (30%), IgA/lambda – у 5 (10%), IgM/kappa – у 4 (8%) і не секретуюча ММ у 3 (6%) хворих. За класифікацією Durie, Salmon (1975) у 19 (38%) пацієнтів встановлено ІА стадію ММ, у 17 (34%) – ІІА стадію ММ, у 14 (28%) хворих – ІІБ стадію. За класифікацією ISS (International staging system) у 24 (48%) пацієнтів діагностовано І стадію, у 19 (38%) – ІІ стадію, у 7 (14%) хворих – ІІІ стадію.

У структурі В-ХЛЛ за класифікаціями К. Rai (1975, 1987), J. Binet (1981, 2006) виявлено у 12 (40%) хворих – ІІ (В) стадію, у 8 (26,7%) – ІІІ (В) стадію, у 3 (10%) – ІІІ (С) стадію, у 7 (23,3%) пацієнтів – ІV (С) стадію. За класифікацією Ann Arbor (1971) у структурі В-НЗЛ із малих лімфоцитів зафіксовано у 17 (85%) хворих – ІV (А) стадію, у 3 (15%) – ІV (В) стадію.

У структурі супутніх захворювань у хворих на ГЛ виявлено ІХС у 37 (33,3%) пацієнтів, ГХ – у 14 (12,6%), ЦД 2-й тип – у 3 (2,7%), ерозивний гастрит – у 1 (0,9%), гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу – у 1 (0,9%), комбінований геморой – у 2 (1,8%) хворих. У структурі супутніх захворювань хворих на ХЛПЗ діагностовано ІХС – у 23 (46%) пацієнтів, ГХ – у 13 (26%), ЦД 2-й тип – у 6 (12%), хронічне обструктивне захворювання легень – у 1 (2%) хворого. У структурі супутніх захворювань хворих на ММ виявлено ІХС – у 23 (46%) пацієнтів, ГХ – у 22 (44%), ЦД 2-й тип – у 9 (18%), хронічний гастрит – у 2 (4%), виразкову хворобу 12 палої кишки – у 1 (2%), жовчнокам'яну

хворобу – у 1 (2%), вузловий зоб – у 1 (2%), доброякісна гіперплазія передміхурової залози – у 2 (4%), фіброміома матки – у 1 (2%) хворого.

Перебіг усіх вищенаведених захворювань у пацієнтів обох груп був стабільним, для їх корекції призначались: β -блокатори, інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту, таблетовані цукрознижуючі препарати, інгібітори протонної помпи.

Всім пацієнтам проведено оцінку ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Відповідно до оцінки ІМТ пацієнтів: нормальним вважали ІМТ у діапазоні 18,5-24,9 кг/м², надмірним – $\geq 25,0$ кг/м². Пацієнти були розділені на групи залежно від виду гемобластозу і ІМТ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Загальна характеристики обстежених хворих

№ групи	Характеристика групи	Загальна кількість хворих	Стать	
			Ч (%)	Ж (%)
I	ГМЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м ²	21	15 (71,4%)	6 (28,6%)
II	ГМЛ із ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	38	13 (34,2)	25 (65,8%)
III	ГЛЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м ²	22	11 (50%)	11 (50%)
IV	ГЛЛ із ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	30	17 (56,7%)	13 (43,3%)
V	В-ХЛЛ і В-НЗЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м ²	20	17 (70%)	6 (30%)
VI	В-ХЛЛ і В-НЗЛ із ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	30	18 (60%)	12 (40%)
VII	ММ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м ²	20	8 (40%)	12 (60%)
VIII	ММ із ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ²	30	17 (56,7%)	13(43,3%)

Всі хворі отримували специфічну ХТ відповідно до наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року. Хворим на ГМЛ призначали «7+3» або «5+2», до складу якої входить цитарабін та антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон), за умов промієлоцитарного (M₃) варіанту ГМЛ – «7+3» або «5+2» з трансретиноєвою кислотою, за умов мієломоно- (M₄) та монобластного (M₅) – «7+3» або «5+2» з етопозидом. Хворим на ГЛЛ

застосовували GMALL 04/89 (D. Hoelzer) або VFM, першу фазу індукції ремісії (преднізолон, доксорубіцин, вінкристин, L-аспарагіназа) і друга фаза індукції ремісії (циклофосфан, цитарабін, 6-меркаптопурин. Хворим на В-ХЛЛ і В-НЗЛ призначали FC +/- R (флударабін, циклофосфан +/- ритуксимаб), COP +/- R (циклофосфан, вінкристин, преднізолон +/- ритуксимаб), CNOP +/- R (циклофосфан, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон +/- ритуксимаб), BR (бендамустин, ритуксимаб). Хворим на ММ застосовували схеми ХТ: Cycl-Tal-Dex (циклофосфан, талідомід, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфан, дексаметазон), VTD (бортезоміб, талідомід, дексаметазон).

У порівняльному аспекті оцінку стану хворих обох груп проводили двічі: до початку специфічної терапії та після курсів ХТ. В залежності від призначених лікувальних комплексів пацієнти були додатково розподілені на підгрупи (табл. 2.3):

1) хворі на ГМЛ (I-A і II-A підгруп), ГЛЛ (III-A і IV-A підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (V-A і VI-A підгруп), ММ (VII-A і VIII-A підгруп) отримували ХТ;

2) хворі на ГМЛ (I-B і II-B підгруп), ГЛЛ (III-B і IV-B підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (V-B і VI-B підгруп) на фоні ХТ отримували SAME у дозі 1000 мг внутрішньовенно струминно з 1-го по 10-й день, з 11-го по 28-й дні – перорально у дозі 500 мг 2 рази на добу;

3) хворі на ММ (VII-B і VIII-B груп) на фоні ХТ отримували LOLA перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води;

4) хворі на ГМЛ (I-C і II-C підгруп), ГЛЛ (III-C і IV-C підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (V-C і VI-C підгруп) отримували комбінацію SAME у добовій дозі 1500 мг на день (з 1-го по 10-й дні SAME – 1000 мг внутрішньовенно струминно і 500 мг перорально; з 11-го по 28-й дні – перорально 1500 мг у 2 прийоми) і УДХК перорально 15 мг/кг на день з 1-го по 28-й день лікування в 2 прийоми;

5) хворі на ММ (VIII-C підгрупи) отримували комбінацію LOLA перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, і УДХК перорально 15 мг/кг/день.

Таблиця 2.3

Характеристика обстеженого контингенту за підгрупами (M±m)

№ групи	Кількість хворих	Стать		Вік, років	ІМТ, кг/м ²
		Ч (n/%)	Ж (n/%)		
I-A	(n=10)	8 (80%)	2 (20%)	50,10±6,56	21,78±0,49
I-B	(n=11)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	49,00±4,85	20,22±0,55
II-A	(n=15)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	57,13±4,59	28,74±0,95
II-B	(n=12)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	58,33±4,17	28,81±0,55
II-C	(n=11)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	59,36±3,54	29,63±0,75
III-A	(n=10)	6 (60%)	4 (40%)	54,00±2,78	26,53±0,80
III-B	(n=12)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	34,17±5,16	21,32±0,37
IV-A	(n=10)	6 (60%)	4 (40%)	44,40±3,06	30,16±1,67
IV-B	(n=10)	6 (60%)	4 (40%)	44,50±4,95	26,62±0,45
IV-C	(n=10)	5 (50%)	5 (50%)	54,00±2,78	26,53±0,80
V-A	(n=10)	7 (70%)	3 (30%)	59,40±2,82	22,65±0,29
V-B	(n=10)	7 (70%)	3 (30%)	66,40±1,40	21,58±0,36
VI-A	(n=10)	8 (80%)	2 (20%)	62,00±3,23	28,33±0,45
VI-B	(n=10)	6 (60%)	4 (40%)	62,80±2,76	27,76±0,26
VI-C	(n=10)	4 (40%)	6 (60%)	62,60±2,73	27,71±0,28
VII-A	(n=10)	6 (60%)	4 (40%)	62,70±3,51	20,99±0,33
VII-B	(n=10)	2 (20%)	8 (80%)	63,20±2,48	21,89±0,31
VIII-A	(n=10)	8 (80%)	2 (20%)	56,10±2,88	29,03±0,55
VIII-B	(n=10)	5 (50%)	5 (50%)	61,90±2,57	28,63±0,68
VIII-C	(n=10)	4 (40%)	6 (60%)	61,90±2,57	28,26±0,47

Всім хворим до ХТ і на 56-й день проводили оцінку:

1) показників загального аналізу крові (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, тромбоцити) на аналізаторі гематологічному ХР-300, виробник Sysmex в клініко-діагностичній лабораторії КП «Полтавська обласна клінічна лікарні ім. М.В. Скліфосовського ПОР»;

2) показників біохімічного аналізу крові: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, загальний білок, БЗ, БП, білірубін непрямий (БН), сечовина (на аналізаторі біохімічному Sapphire 400, виробник фірма «HIROSE ELECTRONICS» в клініко-діагностичній лабораторії КП «Полтавська обласна клінічна лікарні ім. М.В. Скліфосовського ПОР»);

3) показники аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові: концентрацію аргініну [62], концентрацію цитруліну [105], активність аргінази [69, 221], активність ОДК [68] (на кафедрі біологічної і біоорганічної хімії Української медичної стоматологічної академії);

4) показники прооксидантно-антиоксидантного статусу (концентрацію ТБК-реактивів [59], активність каталази [27] (на кафедрі біологічної і біоорганічної хімії Української медичної стоматологічної академії).

Ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій оцінювали за Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

Пацієнтам із ММ проводили оцінку мінімальної ПЕ за допомогою тесту чисел [52], де пацієнти власноруч повинні були з'єднати числа від 1 до 25 за мінімально можливий проміжок часу. Оцінка проводилась за наступними критеріями: 0-30 секунд – відсутність ПЕ, 31-50 – 0-1 ступінь ПЕ, 51-80 – 1-2 ступінь ПЕ, 80-120 секунд – 2-3 ступінь ПЕ. Наявність ПЕ виявлено у 37 (74%) хворих на ММ, із них 0-1 ступінь ПЕ діагностовано у 7 (18,9%), 1-2 ступінь ПЕ – у 18 (48,6%), 2-3 ступінь ПЕ – у 12 (32,4%) пацієнтів.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком 22-26 років, із них 9 (45%) жінок та 11 (55%) чоловіків.

З метою профілактики гепатотоксичних реакцій у хворих на ГМЛ, ГЛЛ, В-ХЛЛ, В-НЗЛ застосовували SAMe, оскільки він належить до природної

амінокислоти, що продукується переважно печінкою [3, 53, 57]. Механізм дії SAME полягає у участі у реакціях трансметилування як донатора метильних груп, що сприяє підтримці стабільності подвійного фосфорліпідного шару мембран. SAME приймає участь у реакціях транссульфування як попередник тіолових сполук, а саме цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А. Дані реакції обумовлюють антиоксидантний і детоксикаційний ефект препарату [84, 265, 271, 303, 429]. Особливого значення має антихолестатична дія SAME, оскільки гепатотоксичні реакції на фоні введення препаратів цитостатичного ряду, як правило, характеризуються формуванням холестатичного синдрому [3, 20, 53, 57, 86, 265, 271, 303, 429].

Хворим на ММ з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки призначали LOLA, дія якого обумовлена амінокислотами, а саме орнітином і аспартатом. Під дією даного препарату потенціюються два основних методи детоксикації аміаку: синтез сечовини і синтез глутаміну. Орнітин активує ферменти орнітинкарбомойлтрансферазу і карбомойлфосфатсинтазу, а також одночасно виступає у якості субстрату для синтезу сечовини. Продукція сечовини відбувається у перипортальних зонах ацинуса. Проте основним механізмом детоксикації аміаку під дією LOLA є синтез глутаміну у перицентральных зонах ацинуса [73, 314, 326, 435].

З метою профілактики розвитку уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням додатково призначали УДХК, як препарат, що потенціює антихолестатичний ефект SAME за рахунок покращення секреторної здатності гепатоцитів [13, 20, 23, 322, 405, 439].

2.4. Біохімічні методи досліджень

Концентрацію аргініну у гомогенаті печінки і у сироватці крові проводили визначення концентрації аргініну за допомогою реакції Сакагучі [62], яка базується на властивості незаміщених і монозаміщених гуанідів давати червоне забарвлення розчину. До надосадової рідини додавали натрію

гідрохлорид і альфа-нафтол, що необхідно для створення лужного розчину. Після його охолодження додавали натрію гіпобромід і 40% розчин сечовини з метою отримання кольорової реакції. Концентрацію аргініну визначали шляхом калориметрії при довжині хвилі 515 нм [62].

Активність аргінази у гомогенаті печінки визначали за методом О.А. Бойко, В.С. Лусенко [5], яка базується на визначення кількості продукту сечовини, що утворюється під час ферментативного розщеплення субстрату L-аргініну. За одиницю активності беруть кількість сечовини у мкм, що утворилась у процесі інкубації у термостаті при температурі 37⁰С протягом 30 хвилин під впливом ферменту, що міститься у 1 г сирової тканини. Після приготування 10% гомогенату печінки для активації ферменту до надосадової рідини гомогенату послідовно додавали MnCl₂ та гліколевий буфер. У подальшому до дослідної проби додавали 0,6 мл L-аргініну, а у контрольну – 0,6 мл дистильованої води. Вміст обох пробірок інкубували при температурі 37⁰С протягом 30 хвилин. З метою зупинки реакції у кожному пробірку додавали 20% трихлороцтової кислоти. Для вирівнювання складу проб у дослідну пробу додавали 0,6 мл дистильованої води, у вихідну 0,6 мл L-аргініну. Далі вміст усіх пробірок центрифугували. Рівень сечовини у центрифугаті визначали хімічним методом, в основі якого лежить фотокалориметрія (при довжині хвилі 450 нм) хромогену, що отриманий в результаті взаємодії сечовини з діацетилмоноксимом в присутності сульфатної кислоти, проти холостої проби [5].

Рівень активності аргінази у сироватці крові визначали за методом В.А. Храмова [69], який представляє собою модифікований метод Чинарда. До 0,1 мл сироватки крові додавали 0,5мл ізотонічного розчину натрію хлориду та 0,2 мл розчину L-аргініну. Після отримання кольорової реакції послідовно додавали льодову оцтову кислоту та нінгідриновий реактив. Суміш кип'ятили на водяній бані протягом 1 години. Після отримання кольорової реакції для осадження грубодисперсних білків додавали 1мл 20% розчин трихлороцтової

кислоти. Після центрифугування рівень орнітину у отриманому центрифугаті визначали при довжині хвилі 490 нм [69].

Активність ОДК у гомогенаті печінки і сироватці крові визначали за методом В.А. Храмова [68], що базується на визначення різниці оптичної щільності дослідних проб, яка відповідає активності ОДК. Надосадову рідину гомогенату печінки вносили у дві пробірки. Першу пробірку із надосадовою рідиною кип'ятять, а потім додають 0,1 мл 0,002 моль/л розчину L-орнітину-гідрохлориду, що відповідає 200 нмоль субстрату. Другу пробірку із нативною надосадовою рідиною додавали 0,1 мл 0,002 моль/л розчину L-орнітину-гідрохлориду. Потім дві проби інкубували 30 хвилин на водяній бані при температурі 40⁰С з наступним додаванням льодяної оцтової кислоти та реактиву Чинарда. У подальшому обидві проби поміщують на водяну баню, яка кипить, впродовж 40 хвилин, що приводить до розвитку кольорової реакції. Калориметрію хромогену проводили при 490 нм проти води. Екстинція першої проби є максимальною. У другій пробі спостерігається зниження оптичної щільності, яке відповідає зниженню концентрації орнітину, тобто активності ОДК [68].

Концентрацію цитруліну у гомогенаті печінки і сироватці крові оцінювали за допомогою методу Т.Р. Boyde, М. Rahmatullah [105], що базується на спектрометрії супернатанту, отриманого осадженням грубодисперсних білків під впливом 5% розчину трихлороцтової кислоти, з подальшим утворенням хромогену при додаванні діацетилмоноксиму у присутності сульфатної та ортофосфорної кислот з подальшим додаванням хлориду заліза для сенситизації та тіосемікарбазиду для стабілізації кольорової реакції. Визначення рівня цитруліну проводили при довжині хвилі 530 нм [105].

Концентрацію ТБК-реактивів у гомогенаті печінки і сироватці крові визначали за допомогою методу І.Д. Стальної [59], що базується на властивості 2-тіобарбітурової кислоти при нагріванні з альдегідами утворювати триметиновий комплекс, який максимум світлопоглинання при

довжині хвилі 532 нм. До речовини, що була отримана в результаті впливу 10% трихлороцтової кислоти та центрифугування, додавали 2-тіобарбітурову кислоту з подальшим кип'ятінням на водяній бані протягом 15 хвилин. Результатом даної реакції є утворення триметинового комплексу, концентрацію якого визначали шляхом калориметрії при довжині хвилі 532 нм [59].

Активність каталази у гомогенаті печінки і сироватці крові визначали за методом М.А. Корольок, Л.І. Іванова, І.Г. Майорова [27], що базується на визначенні кількості перекису водню, який розпадається у присутності проби, в якій міститься каталаза. До надосадової рідини гомогенату тканин для запуску реакції додавали 0,03% розчин перекису водню. Після 10 хвилинної інкубації при кімнатній температурі для отримання кольорової реакції додавали 4% розчин молібдату амонію. Інтенсивність кольорової реакції визначали при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби [27].

Активність АЛТ у сироватці крові щурів визначали з використанням набору реагентів «АЛТ-кін. СпЛ» *in vitro* серія 3-806/3-2 (набір відповідає ТУ У 24.4-36035842-001:2009; ТОВ «СпайнЛаб», Україна). Принцип методу базується на визначенні оптичної щільності реакційного середовища при довжині хвилі 340 нм, яка відповідає активності АЛТ. Під дією ферменту АЛТ внаслідок переамінування відбувається перенос аміногрупи з аланіну на α -кетоглутарат з утворенням глутамату і піривату. Останній за участю лактатдегідрогенази і коферменту НАДН₂ перетворюється у лактат. Швидкість окислення НАДН₂ пропорційна активності АЛТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі при довжині хвилі 340 нм.

Активність АСТ у сироватці крові щурів визначали з використанням набору реагентів «АСТ-кін. СпЛ» *in vitro* серія 4-807/2-2 (набір відповідає ТУ У 24.4-36035842-001:2009; ТОВ «СпайнЛаб», Україна). Принцип методу базується на визначенні оптичної щільності реакційного середовища при довжині хвилі 340 нм, яка відповідає активності АСТ. Під дією ферменту АСТ внаслідок переамінування відбувається перенос аміногрупи з аспартату на α -

кетоглутарат з утворенням глутамату і оксалацетату. Останній за участю малатдегідрогенази і коферменту НАДН₂ перетворюється у малат. Швидкість окислення НАДН₂ пропорційна активності АСТ, що міститься у зразку і вимірюється на фотометрі при довжині хвилі 340 нм.

2.5. Морфологічні методи експериментальних досліджень

Вивчення і фотодокументування зрізів печінки проводили за допомогою мікроскопа Biorex-3 BM-500T з цифровою мікрофотонасадкою DCM-900 з адаптованими для даних досліджень програмами, використовуючи збільшення 400 [2].

2.6. Методи математико-статистичного аналізу

Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Шапіро-Уїлка. Результати дослідження обробляли методом варіаційної статистики Ст'юдента-Фішера. За умов нормального розподілу застосовували таблиці критичних точок розподілу Ст'юдента за критеріями (t) і (p). Підраховували середнє значення для кожного варіаційного ряду (M) та його помилку (m). Непараметричні результати дослідження розраховували за Вілкоксоном (W). Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Аналіз відносного ризику проводили шляхом розрахунку 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].

РОЗДІЛ III

ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФОНІ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

3.1. Особливості антропометричних показників щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом

З метою моделювання НАСГ щурам дослідної I-A підгрупи впродовж періоду експерименту застосовували висококалорійну дієту, що складалась із комбікорму-концентрату гранульованого 0,04 кг (57,2% загальної калорійності раціону), суміші олій: олії вершкової 72,5% 0,01 кг, олії соняшникової рафінованої 0,01 кг, олії пальмової 0,01 кг (42,8% загальної калорійності раціону) і 4% водного розчину фруктози, що застосовували в якості єдиного джерела рідини для тварин [45, 277, 278, 393].

Після відтворення моделі НАСГ проведено порівняльну оцінку антропометричних показників щурів дослідної I-A підгрупи з показниками контрольної II-A підгрупи з урахуванням гендерних особливостей експериментальних тварин. Так, на фоні висококалорійної дієти у щурів дослідної I-A підгрупи вага самців і самок склала $275,2 \pm 3,86$ і $217,8 \pm 6,86$ г відповідно (табл. 3.1). У щурів контрольної II-A підгрупи вага самців і самок відповідала $216,6 \pm 6,82$ і $186,2 \pm 5,93$ г відповідно (табл. 3.1). Вага щурів самців і самок дослідної I-A підгрупи, яким відтворювали НАСГ, була у 1,3 і 1,2 раза більшою, ніж у самців і самок II-A підгрупи контролю відповідно ($p=0,0003$ за t і W критеріями для самців; $p=0,01$ за t і W критеріями для самок) (табл. 3.1).

Після моделювання НАСГ за допомогою використання висококалорійної дієти у I-A підгрупі приріст маси тіла самців склав $62,3 \pm 5,4$ г, у самок – $29,3 \pm 5,9$ г, а у щурів контрольної II-B підгрупи, що отримувала стандартний раціон віварію, приріст ваги самців склав $19,2 \pm 7,1$ г, у самок –

14,8±4,7 г. Таким чином, у самців I-A підгрупи приріст ваги у 3,2 раза перевищував приріст ваги у самців II-A підгрупи ($p=0,0001$ за t і W критеріями). Вага щурів самців I-A підгрупи у 1,3 раза була більшою ніж у самок I-A підгрупи ($p_3=0,0001$ за t і W критеріями для самок) (табл. 3.1).

Після підрахунку ІМТ у щурів дослідної і контрольної групи виявлено, що ІМТ самців I-A підгрупи у 1,3 раза перевищував показник самців II-A підгрупи ($p=0,0004$ за t і W критеріями) (табл. 3.1). ІМТ у самок I-A підгрупи був вище у 1,2 раза, ніж показник самок II-A підгрупи ($p=0,0004$ за t і W критеріями) (табл. 3.1). Таким чином, застосування висококалорійної дієти з метою моделювання НАСГ призвело до достовірного зростання ІМТ щурів дослідної групи із максимально високими показниками у самців.

Таблиця 3.1

Антропометричні показники щурів на 9 тиждень експерименту ($M \pm m$)

Групи тварин	Вага, г	Довжина тіла, см	ІМТ, кг/м ²	ВЖ, г
I-A (n=5) – самці	275,2±3,86	22,9±0,36	5,38±0,15	3,07±0,02
p	$p_1=0,0003$ $p_3=0,0001$	$p_1>0,05$ $p_3>0,05$	$p_1=0,0004$ $p_3>0,05$	$p_3=0,0095$
I-A (n=5) – самки	217,8±6,86	21,1±0,29	5,03±0,11	9,25±1,32
p	$p_2=0,01$	$p_2>0,05$	$p_2=0,0002$	-
II-A (n=5) – самці	216,6±6,82	22,8±0,37	4,1±0,09	-
p	$p_2>0,05$ $p_4=0,01$	$p_2>0,05$ $p_4>0,05$	$p_2>0,05$ $p_4>0,05$	-
II-B (n=5) самки	186,2±5,93	21,3±0,37	4,08±0,09	-

Примітка: ВЖ – маса вісцерального жиру; p ($p<0,05$) – достовірна різниця між показниками: p_1 – самцями у I-A і II-A підгрупах; p_2 – самками у I-B і II-B підгрупах; p_3 – самцями і самками у I-A підгрупі, p_4 – самцями і самками у II-B підгрупі.

Вісцеральний жир було виявлено лише у щурів дослідної I-A підгрупи на фоні фаст-фуд дієти. Важливо зазначити, що у самок маса вісцерального жиру була у 3 рази більшою порівняно із самцями ($9,25 \pm 1,32$ проти $3,07 \pm 0,02$ г; $p=0,0095$ за t і W критеріями) (табл. 3.1). Таким чином, застосування висококалорійної дієти впродовж 9 тижнів призводить до розвитку ожиріння у щурів із накопиченням вісцерального жиру [45].

Моделювання НАСГ за допомогою фаст-фуд дієти протягом 9 тижнів призводило до максимального приросту ваги щурів самців, що супроводжувалось достовірним зростанням ІМТ порівняно із щурами самцями групи контролю. Проте маса внутрішньочеревного жиру збільшувалась максимально у щурів самок основної групи, якій моделювали НАСГ. Даний факт може свідчити про більший ризик розвитку хвороб, асоційованих з абдомінальним ожирінням, у осіб жіночої статі.

3.2. Структурні зміни печінки на фоні висококалорійної дієти

Досліджували гістологічну структуру центральних, проміжних та периферичних зон часточок щурів контрольної II-A підгрупи.

При вивченні гістологічних зрізів печінки щурів II-A підгрупи встановлено, що вона мала часточкову будову. Ззовні кожна із часточок була оточена вираженою сполучною тканиною, що утворювала струму органу.

В центральних зонах часточок визначались двоядерні гепатоцити – в середньому $8,36 \pm 0,08$ в полі зору (рис. 3.1). В центрі часточок розміщувались центральні вени. Радіально від них локалізувались печінкові балки, що утворені гепатоцитами, а між печінковими балками виявлено синусоїдні капіляри.

Система притоку крові до печінкових часточок сформувалась з гілок печінкової артерії та воротної вени, що локалізувались у міжчасточковій сполучній тканині в складі тріад. На вході у часточки судини об'єднувались, утворюючи синусоїдні капіляри. Відтік жовчі забезпечували жовчні

протоки, що вислані кубічним одношаровим епітелієм на базальній мембрані, і є третьою складовою печінкових триад.

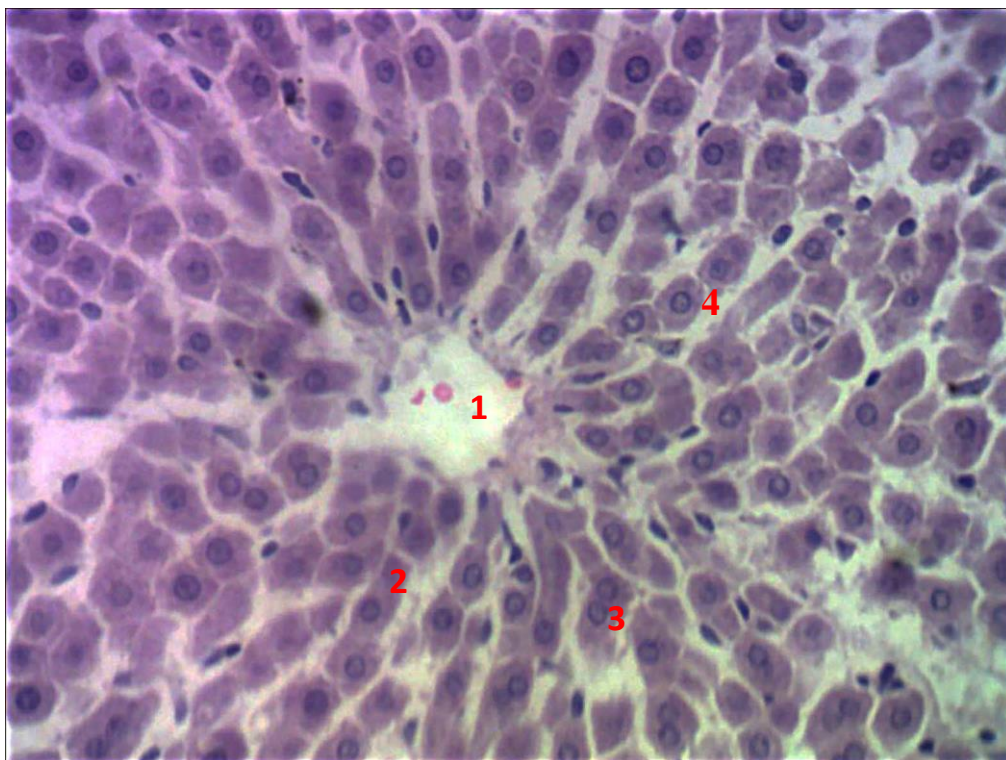


Рис. 3.1. Центральна частина часточки печінки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – центральна вена; 2 – печінкові балки; 3 – двоядерний гепатоцит; 4 – синусоїдний капіляр.

В проміжних відділах часточок гепатоцити мали округлу форму, а їх розміри були більшими за клітини в центральних відділах.

На периферії часточок у щурів контрольної групи було виявлено $2 \pm 0,01$ двоядерних гепатоцитів в полі зору. Переважна більшість клітин мала кубічну форму (рис. 3.2.).

На фоні висококалорійної дієти у щурів I-A підгрупи спостерігалось ремоделювання печінкових часточок, яке відповідало НАСГ.

В центральних зонах часточок щурів I-A підгрупи, яким моделювали НАСГ, виявлено поліморфізм гепатоцитів та помірно виражені явища жирової дистрофії. Двоядерні клітини не візуалізувались. Локально розміщені гепатоцити з пікнотично зміненими ядрами.

У центральних зонах часточок виявлено розширені центральні вени, стоншений ендотелій судин. Ядра ендотеліоцитів візуалізувались у вигляді тоненьких базофільних смужок. В просвітах судин розміщувався клітинний детрит і поодинокі злущені клітини. Периваскулярно виявлено наявність ознак гіпергідратації аморфної речовини. Мало місце розширення синусоїдних капілярів та їх нерівномірне кровонаповнення (рис. 3.3.).

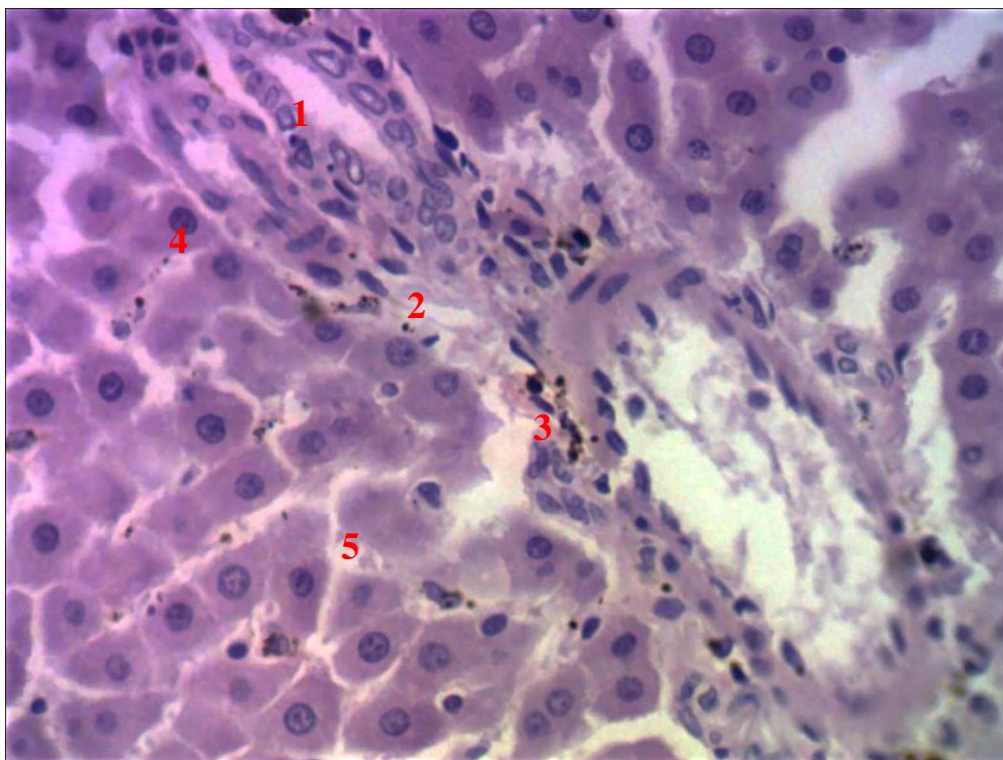


Рис. 3.2. Печінкова триада і периферична частина часточки печінки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – портальна артерія; 2 – портальна артеріола; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – синусоїдний капіляр.

У проміжних зонах часточок щурів, яким було змодельовано експериментальний НАСГ, визначались поліморфні гепатоцити з явищами гідропічної та жирової дистрофії, спостерігались гепатоцити з явищами каріопікнозу. Одночасно у проміжних зонах часточок не зафіксовано двоядерних гепатоцитів.

Ремоделювання печінкових часточок у щурів, яким моделювали НАСГ, супроводжувалось розширенням синусоїдних капілярів та їх нерівномірним кровонаповненням.

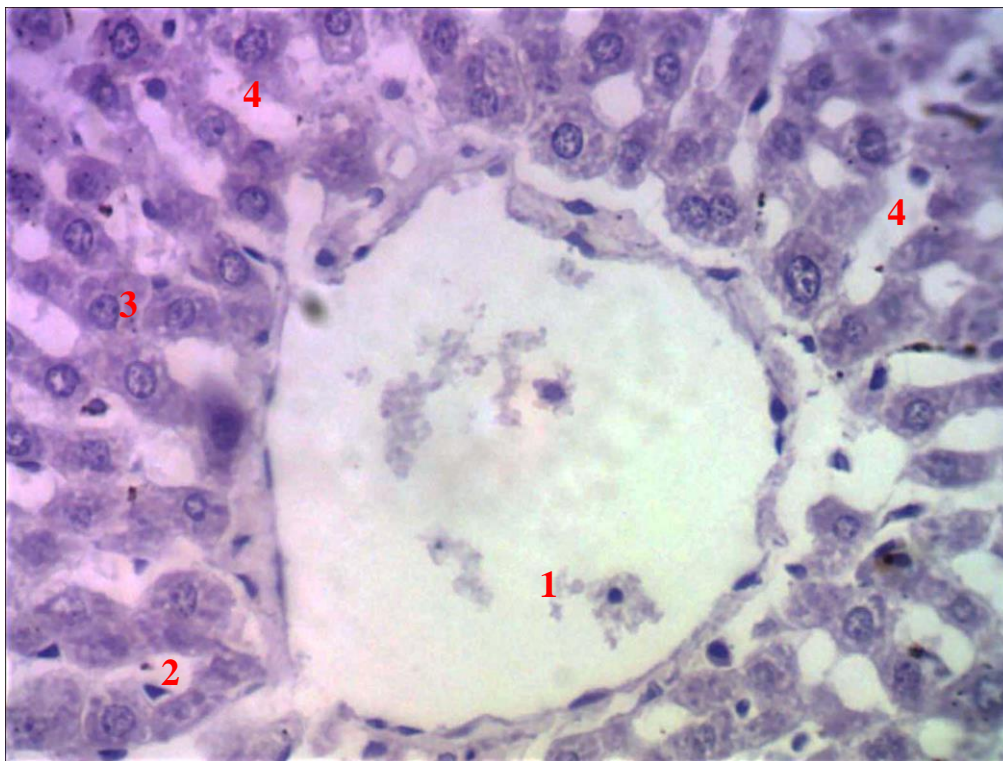


Рис. 3.3. Центральна частина часточки печінки щура з експериментальним НАСГ. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – центральна вена; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – печінкові балки; 4 – синусоїдний капіляр.

На периферії часточок у щурів з експериментальним НАСГ визначались поліморфні гепатоцити з явищами гідропічної та жирової дистрофії. Двоядерні клітини візуалізувались у кількості $4 \pm 0,02$ в полі зору. Спостерігалось нерівномірне кровонаповнення судин часточок (рис. 3.4). У перипортальній сполучній тканині візуалізувались антигенпрезентуючі клітини – лімфоцити, плазмоцити і макрофаги (рис. 3.4.).

На фоні призначення висококалорійної дієти щурам I-A підгрупи спостерігалось формування стуктурних змін тканин печінки, які відповідали помірновираженому НАСГ. До того ж у центральних відділах часточок

виявлені явища жирової дистрофії, а у проміжних частинах часточок і у портальних трактах – жирової і гідропічної дистрофії.

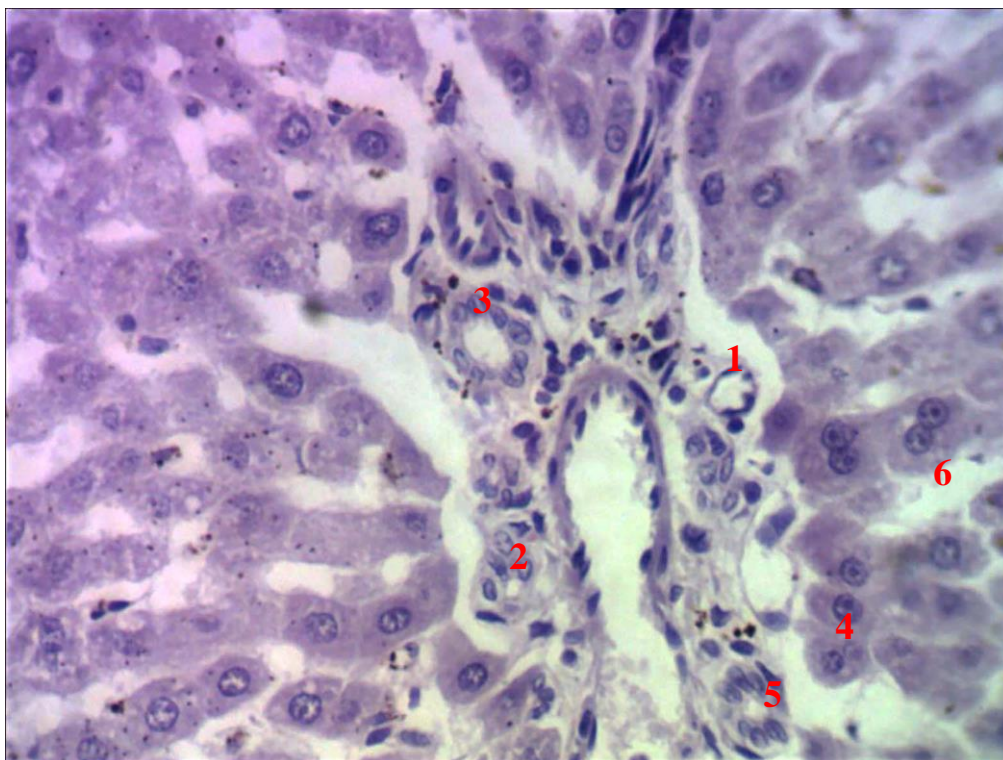


Рис. 3.4. Печінкова триада і периферична частина часточки печінки щура з експериментальним НАСГ. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – портальна артерія; 2 – портальна артеріола; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – венула; 6 – синусоїдний капіляр.

Таким чином, у щурів, які отримували висококалорійну дієту з метою моделювання НАСГ, виявлено порушення гістофункціональної структури печінки, що характеризувались ремоделюванням центральної і проміжної зон часточок із розвитком явищ жирової дистрофії, розширенням синусоїдів та центральних вен, накопиченням у них детриту, а також інфільтрацією портальних полів макрофагами та лімфоцитами. Дані структурні зміни тканин печінки відповідають помірно вираженому НАСГ, моделювання якого і було метою нашого дослідження. Саме помірно виражений НАСГ може бути застосований як перший етап для подальших експериментальних досліджень.

3.3. Роль оксидативного стресу і змін аргінін/цитрулінового циклу у порушенні активності ферментів печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом

У щурів дослідної I-A підгрупи, яким моделювали НАСГ, активність АЛТ у сироватці крові зростала у 1,9 раза ($62,10 \pm 3,86$) проти ($32,2 \pm 1,64$) Од/л порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p=0,005$) (рис. 3.5.).

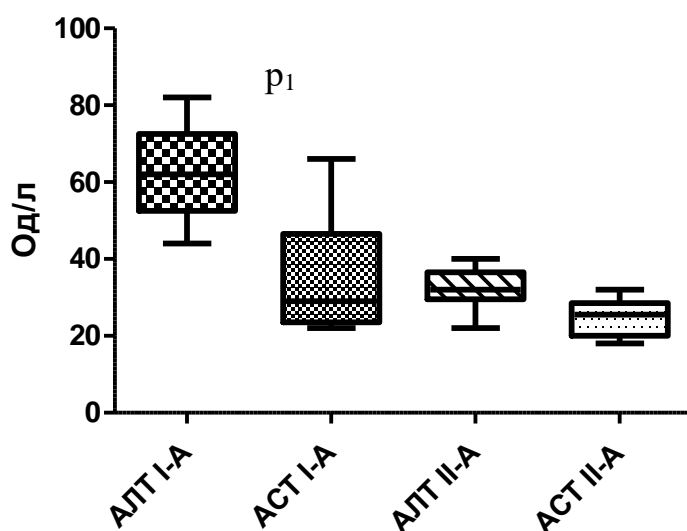


Рис. 3.5. Активність АЛТ і АСТ у сироватці крові щурів із експериментальним НАСГ.

Примітка: $p < 0,05$ – достовірна різниця показниками між: p_1 – показниками активності АЛТ I-A і II-A підгруп; ; p_1 – показниками активності АСТ I-A і II-A підгруп.

Одночасно спостерігалась тенденція до підвищення активності АСТ у сироватці крові ($34,60 \pm 4,55$) проти ($25,10 \pm 1,46$) Од/л ($p > 0,05$) (рис. 3.8.). У щурів I-A підгрупи з НАСГ виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові ($r = +0,86$; $p < 0,05$ за Пірсоном).

Розвиток НАСГ супроводжувалось виникненням оксидативного стресу із активацією продукції вільних радикалів і ферментів АОЗ.

У гомогенаті печінки щурів I-A підгрупи спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактантів у 2,5 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) і зниження активності каталази у 1,2 раза порівняно із показниками II-A підгрупи ($p=0,04$ за t і W критеріями) (табл. 3.2).

Отже, формування дієт-індукованого НАСГ призводить до розвитку оксидативного стресу із зсувом гомеостазу у бік активації продукції вільних радикалів, які спричиняють прогресування ушкоджень тканин печінки [9, 89]. У щурів дослідної I-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і рівнем ТБК-реактантів у гомогенаті печінки ($r=+0,86$; $p<0,05$ за Пірсоном), що свідчить про важливу роль активації процесів ВРО у розвитку ожиріння і НАСГ [45]. Одночасно зафіксований прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ у сироватці крові і рівнем ТБК-реактантів у гомогенаті печінки щурів із експериментальним НАСГ ($r=+0,77$; $p<0,05$ за Пірсоном).

Таблиця 3.2

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті печінки щурів з НАСГ ($M\pm m$)

Групи тварин	ТБК-реактанти, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г
I-A (n=10) (дослідна)	27,59±2,863 95% CI 21,12-34,07	8,35±0,033 95% CI 7,06-9,10
II-A (n=10) (контрольна)	10,95±0,078 95% CI 9,17-12,73	9,38±0,322 95% CI 8,65-10,11
p	$p=0,0002$	$p=0,04$

Примітка: p ($p<0,05$) – достовірні відмінності між показниками щурів дослідної I-A і контрольної II-A підгруп.

Таким чином, за результатами нашого дослідження на активність процесів ВРО впливає накопичення маси вісцерального жиру та активність ферменту АЛТ. Згідно із сучасними уявленнями, у патогенезі абдомінального

ожиріння саме кількість вісцеральної жирової тканини відіграє вагому роль у розвитку і прогресуванні захворювань, асоційованих із ожирінням, у тому числі і НАСГ, активність якого відображає показник АЛТ [4, 72, 79, 89].

На фоні розвитку ожиріння і формування НАСГ у щурів дослідної I-A підгрупи спостерігалось зростання вмісту аргініну у крові у 2,2 раза порівняно із II-A підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 3.3).

Активність аргінази у крові у щурів I-A підгрупи у 2,3 раза знижувалась порівняно із щурами II-A підгрупи ($p=0,009$ за t і W критеріями) (табл. 3.3).

Паралельно вміст цитруліну у крові щурів I-A підгрупи зменшувався у 1,9 раза порівняно із II-A підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 3.3). Виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок між активністю аргінази і вмістом цитруліну у крові щурів дослідної I-A підгрупи ($r=-0,35$; $p=0,028$ за Пірсоном).

Таблиця 3.3

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази у крові щурів ($M \pm m$)

Показники	Групи експериментальних тварин		$p < 0,05$, I-A vs II-A
	I-A (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)	
Аргінін, ммоль/л	$0,13 \pm 0,01$ 95% СІ 0,11-0,16	$0,06 \pm 0,01$ 95% СІ 0,04-0,07	$p=0,002$
Аргіназа, мкмоль/мл/хв	$17,84 \pm 2,04$ 95% СІ 13,21-22,46	$41,24 \pm 6,51$ 95% СІ 26,51-55,97	$p=0,009$
Цитрулін, мкмоль/мл	$319,9 \pm 26,89$ 95% СІ 259,0-380,7	$627,8 \pm 51,72$ 95% СІ 510,7-744,8	$p=0,002$

Примітка у цій і наступних таблицях: p ($p < 0,05$) – достовірні відмінності між показниками аргінін/цитрулінового циклу у I-A і II-A підгрупах.

Подібні зміни показників аргінін/цитрулінового виявлено і у гомогенаті печінки щурів із відтвореним за допомогою висококалорійної дієти НАСГ.

Так, вміст аргініну у гомогенаті печінки щурів I-A підгрупи перевищував у 1,4 раза показник II-A підгрупи ($p=0,003$ за t і W критеріями) (табл. 3.4).

Активність аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів дослідної I-A підгрупи знижувались у 3,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 2,3 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із II-A підгрупи (табл. 3.4). Вміст цитруліну у гомогенаті печінки щурів I-A підгрупи у 1,7 раза був нижчим, ніж у щурів II-A підгрупи ($p<0,0001$) (табл. 3.4). На фоні НАСГ спостерігалась активація NO-синтазного шляху перетворення аргініну, що відповідає вираженості процесів ВРО [393]. Даний факт підтверджується виявленням високим прямим кореляційним зв'язком між показниками ТБК-реактантів і цитруліну у гомогенаті печінки щурів II-A контрольної підгрупи ($r=+0,6$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таблиця 3.4

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів ($M\pm m$)

Показники	Групи експериментальних тварин		$p<0,05$, I-A vs II-A
	I-A (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)	
Аргінін, мкмоль/г	0,39±0,02 95% СІ 0,34-0,44	0,27±0,02 95% СІ 0,21-0,34	$p=0,003$
Аргіназа, мкмоль/г/хв	0,80±0,12 95% СІ 0,53-1,08	2,61±0,21 95% СІ 2,11-3,10	$p=0,002$
Цитрулін, мкмоль/г	32,57±2,26 95% СІ 27,45-37,68	55,67±1,23 95% СІ 52,88-58,45	$p<0,0001$
ОДК, нкат/г	0,35±0,09 95% СІ 0,15-0,56	0,80±0,06 95% СІ 0,64-0,95	$p=0,001$

Таким чином, застосування висококалорійної дієти у щурів призводило до зростання їх ваги, ІМТ і накопичення вісцерального жиру, маса якого у

самок була у 3 рази вище, ніж у самців. Морфологічні зміни тканин печінки у щурів із НАСГ характеризувались наявністю жирової дистрофії, ремоделюванням часточок печінки із розширенням синусоїднів капілярів, розширенням центральних вен і накопиченням у них детриту, а також інфільтрацією порталних полів лімфоцитами і макрофагами. Патогенетичним підґрунтям для розвитку НАСГ було формування оксидативного стресу, який впливав на активність ферментів печінки і порушення аргінін/цитрулінового циклу. Останні характеризувались активацією NO-синтазного шляху перетворення аргініну із зростанням вмісту цитруліну як у крові, так у гомогенаті печінки тварин.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>
2. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/Citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92.

РОЗДІЛ IV

ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

4.1. Особливості структурних змін тканин печінки на фоні введення доксорубіцину у щурів

Введення доксорубіцину щурам без НАСГ II-B підгрупи із досягненням кумулятивної дози доксорубіцину 15 мг/кг призводило до структурних змін печінки. У центральній частині часточок спостерігалось збереження балко-радіальна структури (рис. 4.1.)

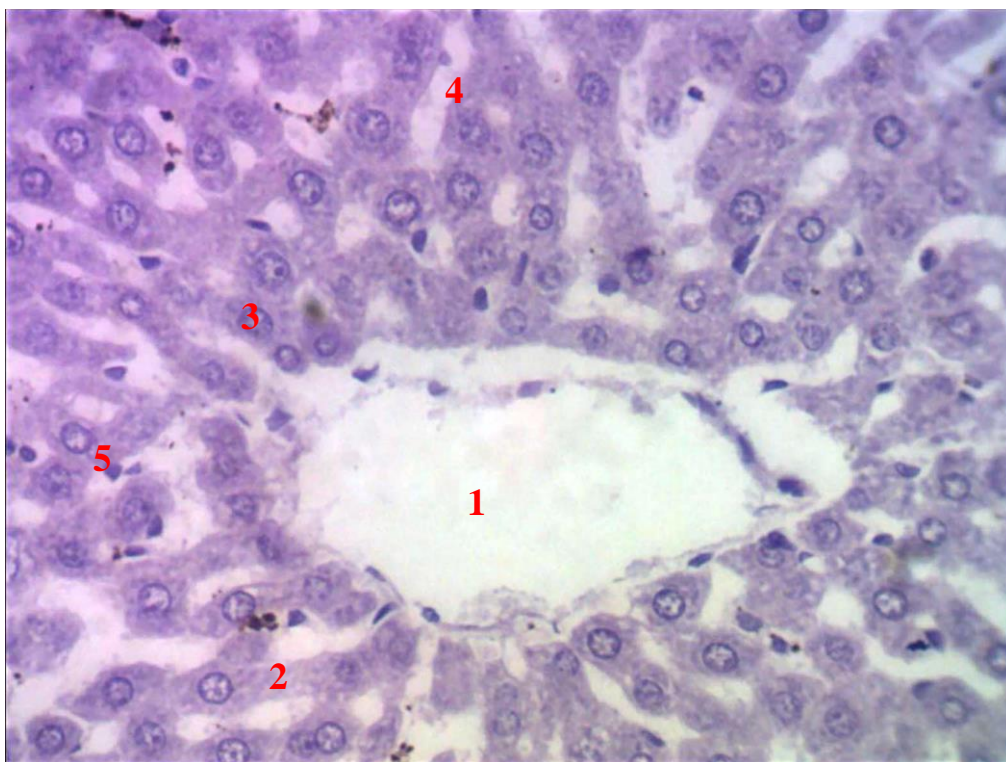


Рис. 4.1. Центральна частина часточки печінки щура з доксорубіцин-індукованим ураженням печінки. Збарвлення. гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – центральна вена; 2 – печінкові балки; 3 – ядро гепатоцита; 4 – синусоїдний капіляр; 5 – ядро ендотеліоцита.

У центральних частинах часточок щурів II-B підгрупи мали місце клітини з пікнотично зміненими ядрами, явищами каріорексису, а також з дрібнокрапельною жировою дистрофією. Кількість двоядерних гепатоцитів становила $(3,04 \pm 0,02)$ в полі зору, що в 2,75 рази менше, ніж у тварин контрольної групи. Зафіксовано розширення центральних вен, ознаки периваскулярного набряку. Синусоїдні капіляри нерівномірно розширені і малокровні (рис. 4.1.).

На гістологічних зрізах проміжних частин часточок печінки щурів з антрациклін-індукованим ураженням печінки спостерігалось збереження балко-радіальної структури часточок. Проте у проміжних частинах часточок наявні клітини з темною безструктурною цитоплазмою та ущільненими ядрами (рис. 4.2.).

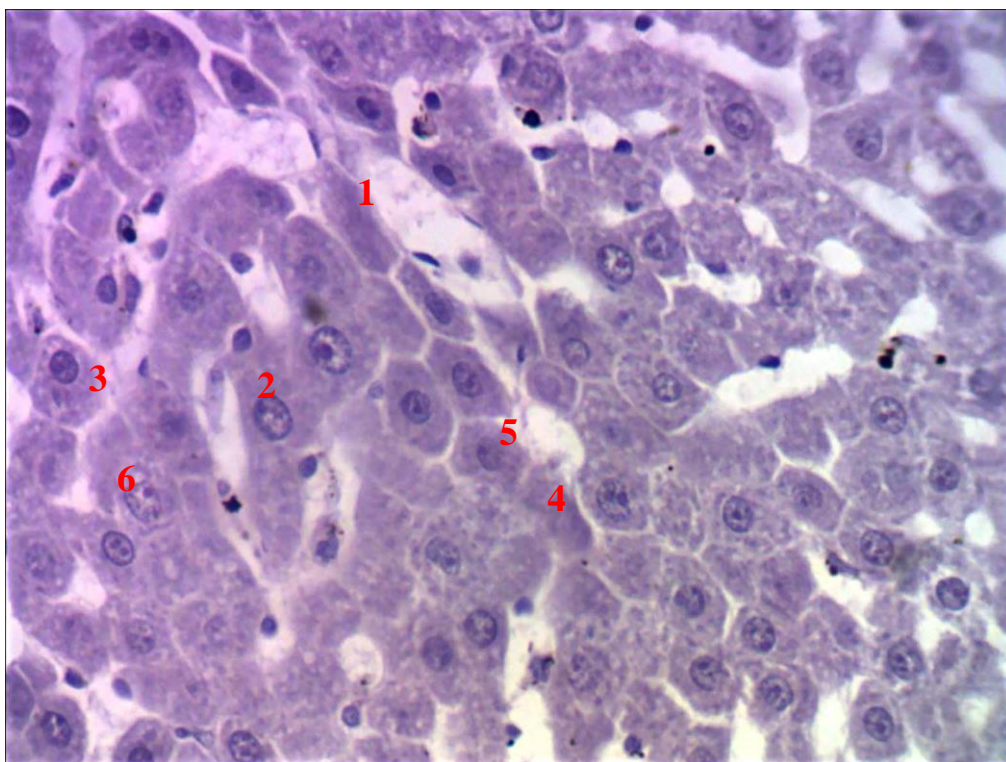


Рис. 4.2. Проміжна частина часточки печінки щура із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки щурів II-B підгрупи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення об. x 40, ок. x 10: 1 – розширений капіляр; 2 – ядро гепатоцита; 3 – гепатоцит; 4 – клітина Купфера; 5 – синусоїдний капіляр; 6 – дистрофічно змінений гепатоцит.

Цитоплазма інших гепатоцитів мала дрібнозернистий вигляд, в ядрах переважав деконденсований хроматин. У переважній більшості гепатоцитів зафіксовано явища дрібнокрапельної жирової дистрофії. Двоядерні гепатоцити не візуалізувались. Синусоїдні капіляри були розширені нерівномірно, локально звужені, в просвітах судин формених елементів не містили (рис. 4.2.).

У периферичних частинах часточок переважали гепатоцити з темною цитоплазмою і видовженою формою клітин. У окремих клітинах спостерігався каріопікноз і каріолізис, у тріадах – спазмовані артерії та слабо виражений перипортальний набряк. Перипортально візуалізувались лейкоцитарні інфільтрати з переважанням макрофагів і лімфоцитів у своєму складі (рис. 4.3.).

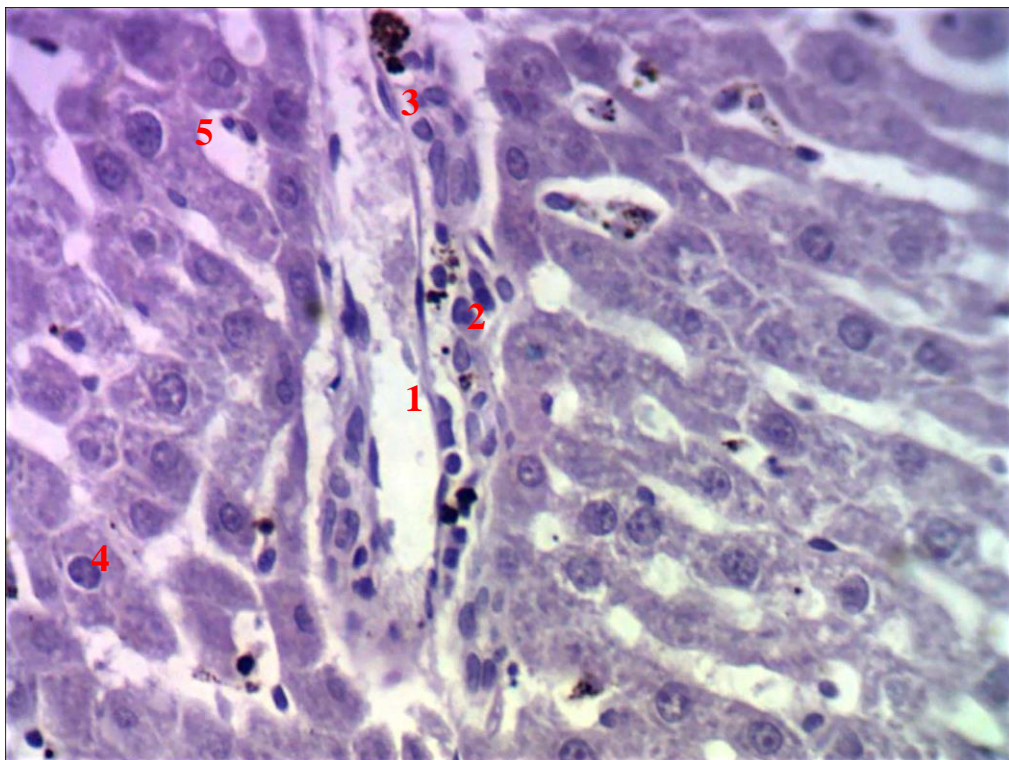


Рис. 4.3. Печінкова тріада, лейкоцитарна інфільтрація і периферична частина часточки печінки щура II-В підгрупи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: Об. x 40, ок. x 10: 1 – портальна вена; 2 – макрофаг; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – синусоїдний капіляр.

Введення доксорубіцину щурам із модельованим НАСГ I-B підгрупи призводило до ремоделювання центральних частин часточки. Ядра переважної більшості гепатоцитів візуалізувались у стані каріопікнозу, каріорексису і каріолізісу. З боку цитоплазми виявлявся цитоліз на фоні помірної дрібнокрапельної жирової дистрофії. Візуалізувались розширені вени зі стоншеним ендотелієм, просвіти яких були заповнені неоднорідним вмістом середньої оптичної щільності. Сінусоїдні капіляри були значно розширені.

В проміжних відділах часточок печінки щурів з антрациклін-індукованим ураженням печінки на тлі експериментального НАСГ у щурів I-B підгрупи сінусоїдні капіляри були нерівномірно розширені, окремі звужені за рахунок набряку гепатоцитів, в цитоплазмі яких виявлено великі вакуолі (рис. 4.4).

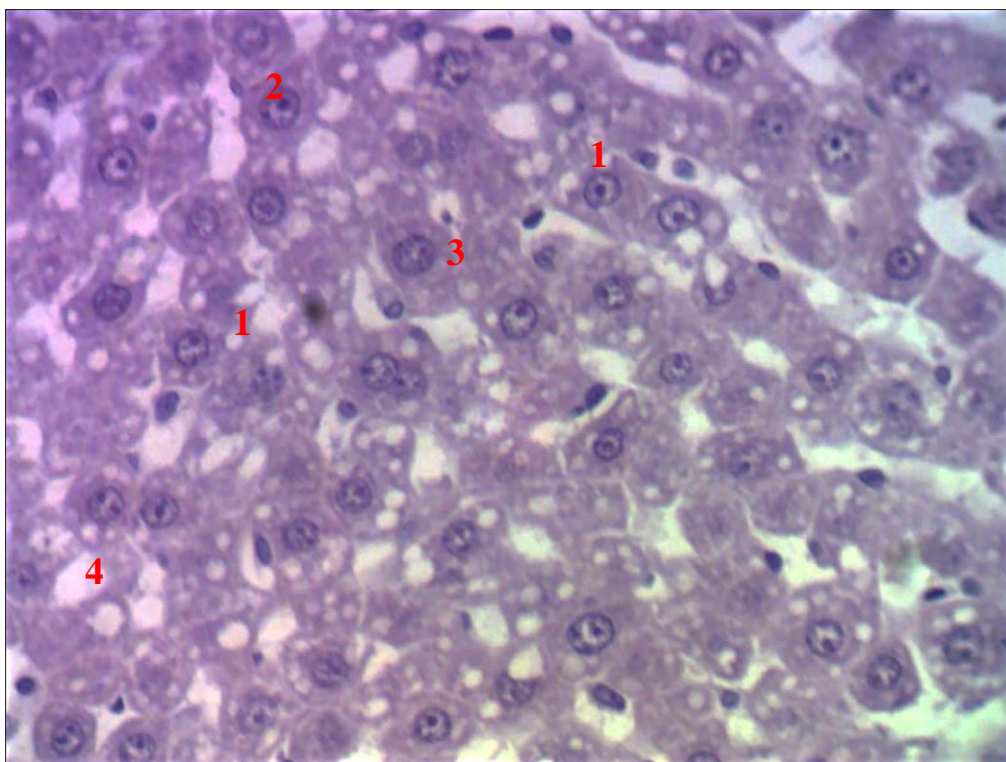


Рис. 4.4. Проміжна частина часточки печінки щура I-B підгрупи із НАСГ на фоні введення доксорубіцину. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцита; 2 – ядро гепатоцита; 3 – гепатоцит; 4 – сінусоїдний капіляр.

У гістологічних зрізах печінки щурів з антрациклін-індукованим ураженням печінки I-V підгрупи виявлено, що на периферії часточок мав місце набряк перипортальної стріми та її інфільтрація макрофагами і плазмоцитами. В переважній більшості гепатоцитів спостерігався каріорексис і каріопікноз, а в цитоплазмі – цитоліз. Збережені клітини візуалізувались у стані дрібнокрапельної жирової та слабо вираженої гідропічної дистрофії (рис. 4.5.).

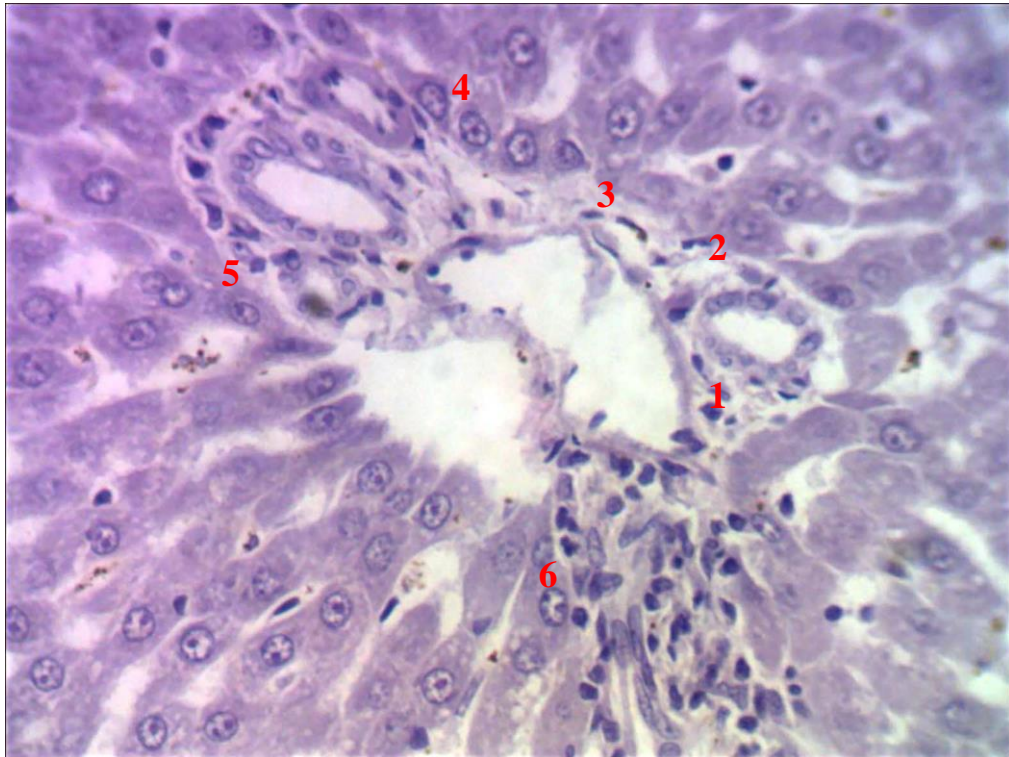


Рис. 4.5. Печінкова триада і периферична частина часточки печінки щура I-V підгрупи із НАСГ на фоні введення доксорубіцину. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – портальна артерія; 2 – портальна артеріола; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – синусоїдний капіляр; 6 – лейкоцитарний інфільтрат.

Таким чином, введення доксорубіцину щурам дослідної I-V підгрупи із модельованим НАСГ і контрольної II-V підгрупи з інтактною печінкою призводить до ремоделювання центральних і периферичних частинок часточок із ділянками розширення і звуження синусоїдів за рахунок набряку гепатоцитів. Спостерігались ядра гепатоцитів у стані каріопікнозу,

каріорексису і каріолізісу. Проте у щурів I-B підгрупи виявлено додатково виражений цитоліз цитоплазми на фоні жирової дистрофії печінки.

4.2. Роль оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового циклу у формуванні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів з урахуванням супутнього неалкогольного стеатогепатиту

У щурів із НАСГ I-B підгрупи введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг призводило до активації процесів ВРО, що характеризувалось зростанням у гомогенаті печінки вмісту ТБК-реактантів у 3,6 раза та зниженням активності каталази у 1,9 раза у щурів I-B підгрупи порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники ТБК-реактантів, каталази у гомогенаті печінки щурів I-B і II-B підгруп на фоні введення доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Групи експериментальних тварин		
	I-B підгрупа (n=10)	II-B підгрупа (n=10)	II-A підгрупа (n=10)
ТБК-реактанти, мкмоль/г	39,42±2,73 95% СІ 33,23-45,60	28,24±0,95 95% СІ 26,07-30,41	10,95±0,78 95% СІ 9,17-12,73
p	$p_1=0,002$	$p_2=0,002$	$p_1=0,002$; $p_2=0,002$
Каталаза, мккат/г	4,94±0,54 95% СІ 3,72-6,61	12,50±1,63 95% СІ 8,79-16,21	9,38±0,32 95% СІ 8,65-10,11
p	$p_1=0,002$	$p_2>0,05$	$p_1=0,002$; $p_2>0,05$

Примітка: p ($p<0,05$) – достовірні відмінності: p_1 – між показниками I-B дослідної і II-A контрольної підгрупи; p_2 – між показниками II-B дослідної і II-A контрольної підгрупи.

Отже, у щурів із НАСГ за умов введення доксорубіцину відмічався дисбаланс між активністю ВРО і АОС, що створювало передумови для ушкодження тканин печінки [44, 46, 222, 233, 241, 249].

У щурів з інтактною печінкою II-B підгрупи спостерігалась тенденція до зростання активності каталази у тканинах печінки. Вміст ТБК-реактантів у гомогенаті печінки щурів дослідної II-B підгрупи зростав у 2,6 раза порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 4.1). Отже, за відсутності НАСГ активація ВРО на фоні введення доксорубіцину приводила до стимуляції продукції ферментів АОС, що може бути механізмом захисту гепатоцитів від дії агресивних вільних радикалів [44, 46, 92, 95, 99, 132].

Слід зазначити, що незважаючи на факт розвитку оксидативного стресу під впливом доксорубіцину у експериментальних тварин II-B підгрупи без НАСГ вміст ТБК-реактантів у гомогенаті печінки був у 1,4 раза нижчим, ніж у щурів I-B підгрупи з НАСГ ($p<0,05$ за t і W критеріями) (табл. 4.1). Це переконливо доводить, що наявність НАСГ потенціює оксидативний стрес як вагомий механізм формування гепатотоксичних реакцій [44, 46, 222, 233, 241, 249].

Активація оксидативного стресу на фоні введення доксорубіцину у щурів із НАСГ супроводжувались системними порушеннями аргінін/цитрулінового циклу (табл. 4.2).

Вміст аргініну у крові щурів I-B підгрупи із НАСГ зростав у 2,3 раза порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p=0,003$ за t і W критеріями) (табл. 4.2). Паралельно у крові тварин I-B підгрупи мало місце пригнічення активності аргінази у 2,9 раза у порівнянні із II-A підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 4.2).

Вміст цитруліну у крові щурів I-B підгрупи знижувався у 1,5 раза порівняно із контролем ($p=0,0003$ за t і W критеріями) (табл. 4.2). Таким чином, у щурів із НАСГ виявлено зростання вмісту аргініну у крові за одночасного зменшення активності аргінази і вмісту цитруліну у крові. Даний факт може

бути пов'язаним із підвищеним утворенням аргініну, а також порушенням транспортних систем із пригніченням його метаболізму [14, 33, 278, 393].

Таблиця 4.2

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази у крові щурів з НАСГ на фоні введення доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Групи експериментальних тварин		p<0,05, I-B vs II-A
	I-B (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)	
Аргінін, ммоль/л	0,14±0,035 95% CI 0,06-0,22	0,06±0,01 95% CI 0,04-0,07	p=0,003
Аргіназа, мкмоль/мл/хв	13,90±1,53 95% CI 10,45-17,34	41,24±6,51 95% CI 26,51-55,97	p=0,002
Цитрулін, мкмоль/мл	423,4±22,40 95% CI 372,7-474,0	627,8±51,72 95% CI 510,7-744,8	p=0,0003

Примітка: p (p<0,05) – достовірні відмінності між показниками I-B дослідної і II-A контрольної підгрупи.

У щурів без НАСГ II-B підгрупи на фоні введення доксорубіцину спостерігались порушення аргінін/цитрулінового циклу подібні до щурів із НАСГ I-B підгрупи, які характеризувались зростанням вмісту аргініну за одночасного зниження активності аргінази і концентрації цитруліну у сироватці крові. Так, вміст аргініну у крові щурів II-B підгрупи у 2 рази перевищував показник підгрупи контролю (p=0,002 за t і W критеріями) (табл. 4.3), що може бути пов'язано із порушенням доступності субстрату внаслідок змін активності ферментів, які забезпечують зворотній захват аргініну.

Активність аргінази і вміст цитруліну у крові щурів II-B підгрупи зменшувались у 2,1 рази (p=0,002 за t і W критеріями) і 1,4 рази (p=0,003 за t і W критеріями) відповідно порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 4.3). Пригнічення активності аргінази у крові щурів II-B підгрупи можна пояснити порушенням детоксикаційної функції печінки на фоні введення

доксорубіцину. Зниження концентрації цитруліну у крові щурів бути зумовленим впливом інгібіторів NOS.

Таблиця 4.3

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази у крові щурів без НАСГ на фоні введення доксорубіцину (M±m)

Показники	Групи тварин		p<0,05, II-A vs II-B
	II-B (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)	
Аргінін, ммоль/л	0,12±0,01 95% CI 0,10-0,12	0,06±0,01 95% CI 0,04-0,07	p=0,002
Аргіназа, мкмоль/млхв	19,18±1,38 95% CI 16,06-22,30	41,24±6,51 95% CI 26,51-55,97	p=0,002
Цитрулін, мкмоль/мл	439,4±13,00 95% CI 410,0-468,8	627,8±51,72 95% CI 510,7-744,8	p=0,003

Примітка: p (p<0,05) – достовірні відмінності між показниками II-B дослідної і II-A контрольної підгрупи.

У щурів із НАСГ I-B підгрупи на фоні введення доксорубіцину у гомогенаті печінки виявлено тенденція до зростання вмісту аргініну, за одночасного зниження активності аргінази і ОДК у 1,6 раза (p=0,01 за t і W критеріями) і 1,8 раза (p=0,009 за t і W критеріями) відповідно порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 4.4). Таким чином, на фоні введення доксорубіцину щурам із НАСГ спостерігалось порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функції печінки.

Паралельно спостерігалось зростання вмісту цитруліну у гомогенаті печінки щурів I-B підгрупи у 1,2 раза (p=0,005 за t і W критеріями), що може бути підтвердженням активації процесів ВРО у тканинах печінки. Враховуючи дані експериментальних досліджень, які свідчать про накопичення антрациклінових антибіотиків у паренхіматозних органах, у тому числі і печінці, можна думати, що введення доксорубіцину супроводжується

активацією індуцибельної форми NOS. Остання забезпечує надмірне утворення цитруліну.

Таблиця 4.4

Показники аргініну, аргінази, цитруліну, орнітиндекарбоксілази, цитруліну у гомогенаті печінки у щурів із НАСГ на фоні введенні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин		p<0,05; I-B vs II-A
	I-B група (n=10) (дослідна)	II-A група (n=10) (контрольна)	
Аргінін, мкмоль/г	0,31±0,03 95% CI 0,24-0,37	0,27±0,02 95% CI 0,21-0,34	p>0,05
Аргіназа, мкмоль/г/хв	1,62±0,23 95% CI 1,10-2,13	2,61±0,21 95% CI 2,11-3,10	p=0,01
Цитрулін, мкмоль/г	68,54±3,37 95% CI 60,9-76-17	55,67±1,23 95% CI 52,88-58,45	p=0,005
ОДК, нкат/г	0,44±0,08 95% CI 0,25-0,65	0,80±0,06 95% CI 0,64-0,95	p=0,009

Примітка: p (p<0,05) – достовірні відмінності між показниками I-B дослідної і II-A контрольної підгрупи.

У щурів із первинно інтактною печінкою на фоні введення доксорубіцину у гомогенаті печінки не виявлено достовірних відмінностей показників аргініну і цитруліну відносно норми. Одночасно у гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи спостерігалось зниження активності аргінази у 1,7 раза (p=0,01 за t і W критеріями) із збереженням активності ОДК порівняно із II-A підгрупою (табл. 4.5).

У щурів I-B підгрупи патогенетичний взаємозв'язок між показниками аргінін/цитрулінового циклу підтверджено наявністю сильного прямого кореляційного зв'язку між вмістом аргініну і цитруліну у гомогенаті печінки

($r=+0,74$; $p=0,01$ за Пірсоном), сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом цитруліну і активністю аргінази ($r=-0,87$; $p=0,001$ за Пірсоном) і ОДК у гомогенаті печінки ($r=-0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таблиця 4.5

Показники аргініну, аргінази, цитруліну, орнітиндекарбоксілази, цитруліну у гомогенаті печінки у щурів без НАСГ на фоні введення доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин		$p < 0,05$; II-B vs II-A
	II-B група (n=10) (дослідна)	II-A група (n=10) (контрольна)	
Аргінін, мкмоль/г	$0,29 \pm 0,04$ 95% СІ 0,19-0,38	$0,27 \pm 0,02$ 95% СІ 0,21-0,34	$p > 0,05$
Аргіназа, мкмоль/г/хв	$1,54 \pm 0,12$ 95% СІ 1,26-1,82	$2,61 \pm 0,21$ 95% СІ 2,11-3,10	$p = 0,01$
Цитрулін, мкмоль/г	$57,77 \pm 2,41$ 95% СІ 52,33-63,22	$55,67 \pm 1,23$ 95% СІ 52,88-58,45	$p > 0,05$
ОДК, нкат/г	$1,11 \pm 0,09$ 95% СІ 0,91-1,31	$0,80 \pm 0,06$ 95% СІ 0,64-0,95	$p = 0,009$

Примітка: p ($p < 0,05$) – достовірні відмінності між показниками II-B дослідної і II-A контрольної підгрупи.

У щурів II-B підгрупи патогенетичний взаємозв'язок між активністю оксидативного стресу і порушеннями показників аргінін/цитрулінового циклу підтверджено наявністю сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактантів і активністю аргінази у гомогенаті печінки ($r=-0,71$; $p=0,02$ за Пірсоном), слабого прямого кореляційного зв'язку між активністю каталази і вмістом аргініну у гомогенаті печінки ($r=+0,2$ $p=0,01$), слабого

зворотного кореляційного зв'язку між активністю каталази і аргінази у гомогенаті печінки ($r=-0,2$; $p=0,001$ за Пірсоном).

Даний факт свідчить про активацію NO-синтазного шляху перетворення аргініну із пригніченням аргіназного механізму. Активність аргінази є чутливим показником порушень детоксикаційної функції печінки, що реагує на введення доxorубіцину. У патогенезі порушення активності аргінази і, відповідно, зниження детоксикаційної функції печінки може відігравати вагому роль оксидативний стрес. Отже, можна думати про пригнічення детоксикаційної, білковосинтетичної і регенераторної функцій печінки у щурів із НАСГ на фоні введення доxorубіцину за одночасної активації процесів ВРО.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доxorубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70)):156-61. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156>

2. Маслова ГС. Роль оксидативного стресу у формуванні доxorубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):128-32.

3. Maslova GS, Skrypnyk IM, Yeroshenko GA. Morphological features of doxorubicin-induced liver damage associated with nonalcoholic steatohepatitis. Світ медицини та біології. 2020;3(73):189-94. DOI 10.26724/2079-8334-2020-3-73-189-194

4. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. Світ медицини та біології. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192

РОЗДІЛ V

РОЛЬ S-АДЕМЕТІОНІНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

5.1. Роль S-адеметіоніну у превенції структурних доксорубіцин-індукованих змін тканин печінки у щурів з урахуванням неалкогольного стеатогепатиту

На фоні введення SAMe у щурів без НАСГ II-C підгрупи, яким моделювали доксорубіцин-індуковане ураження печінки, у проміжних частинах часточок виявлено гепатоцити у стані гідропічної і білкової зернистої дистрофії (рис. 5.1.).

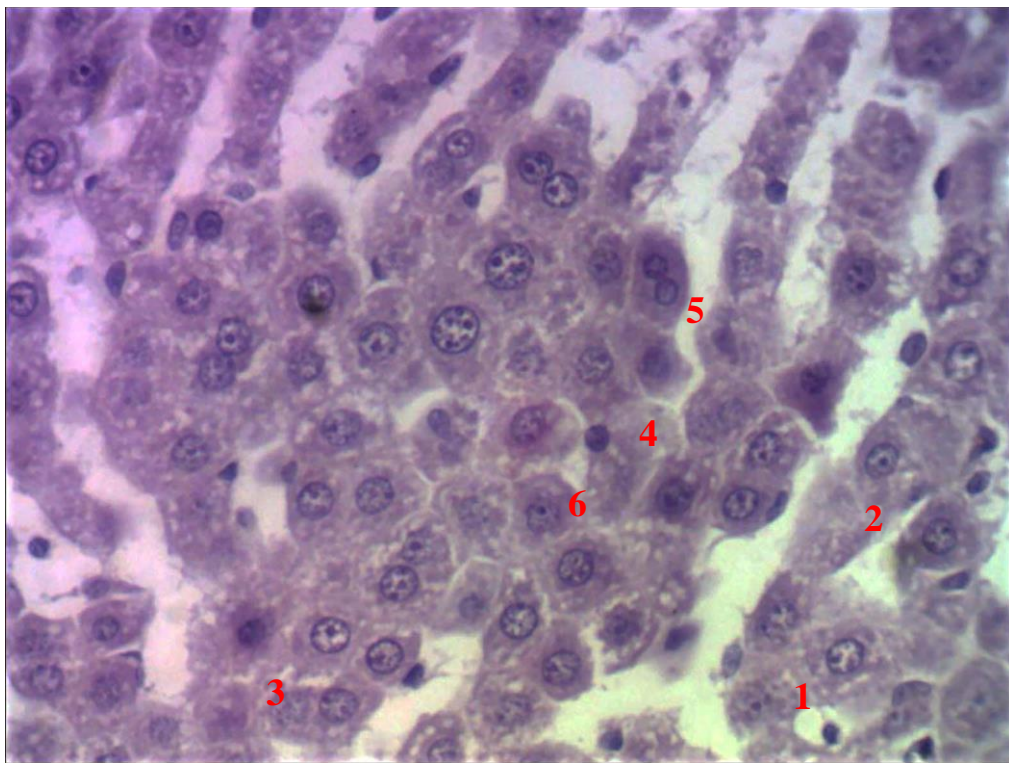


Рис. 5.1. Проміжна частина часточки печінки щура II-C підгрупи після корекції доксорубіцин-індукованого ураження печінки SAMe. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. x 40, ок. x 10: 1 – розширений капіляр; 2 – ядро гепатоцита; 3 – гепатоцит; 4 – клітина Купфера; 5 – синусоїдний капіляр; 6 – дистрофічно змінений гепатоцит.

Виявлено ділянки скупчень гепатоцитів із темною цитоплазмою зі звуженими синусоїдними капілярами, що оточені дистрофічно зміненими балками гепатоцитів з ознаками апоптозу. Зазначені ділянки були осередками проліферації гепатоцитів на місці втрачених клітин (рис. 5.1.).

У периферичних зонах печінкових часточок спостерігались ділянки некротично змінених гепатоцитів із каріорексісом ядер і декомпозицією цитоплазми. Збережені клітини мали морфологічні ознаки зернистої дистрофії та вакуолізації цитоплазми. Зафіксовано порушення балкової структури у печінкових часточках та розширення синусоїдних капілярів. У судинах візуалізувались явища малокрів'я. Мала місце гіпергідрарація периваскулярної сполучної тканини та розміщення у ній клітин лейкоцитарного ряду з переважанням плазмоцитів, макрофагів та малих лімфоцитів (рис. 5.2.).

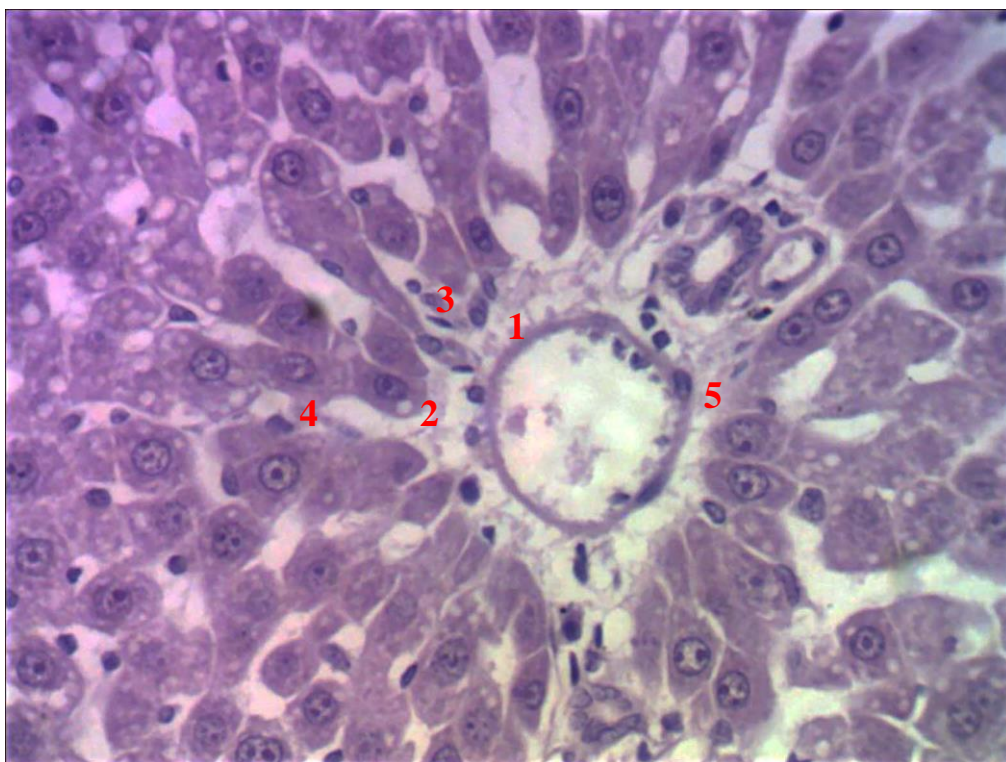


Рис. 5.2. Печінкова тріада і периферична частина часточки печінки щура II-C підгрупи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – портальна артерія; 2 – портальна артеріола; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – синусоїдний капіляр.

У печінкових часточках печінки щурів після корекції антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ з використанням SAME у щурів I-C підгрупи у центральних відділах часточки спостерігалось порушення балкової структури. Гепатоцити знаходились на різних стадіях некрозу. Виявлено значне розширення синусоїдних капілярів. Базальна мембрана центральних вен була переривчастою, а у її просвіті визначався клітинний детрит і поодинокі форменні елементи крові (рис. 5.3.).

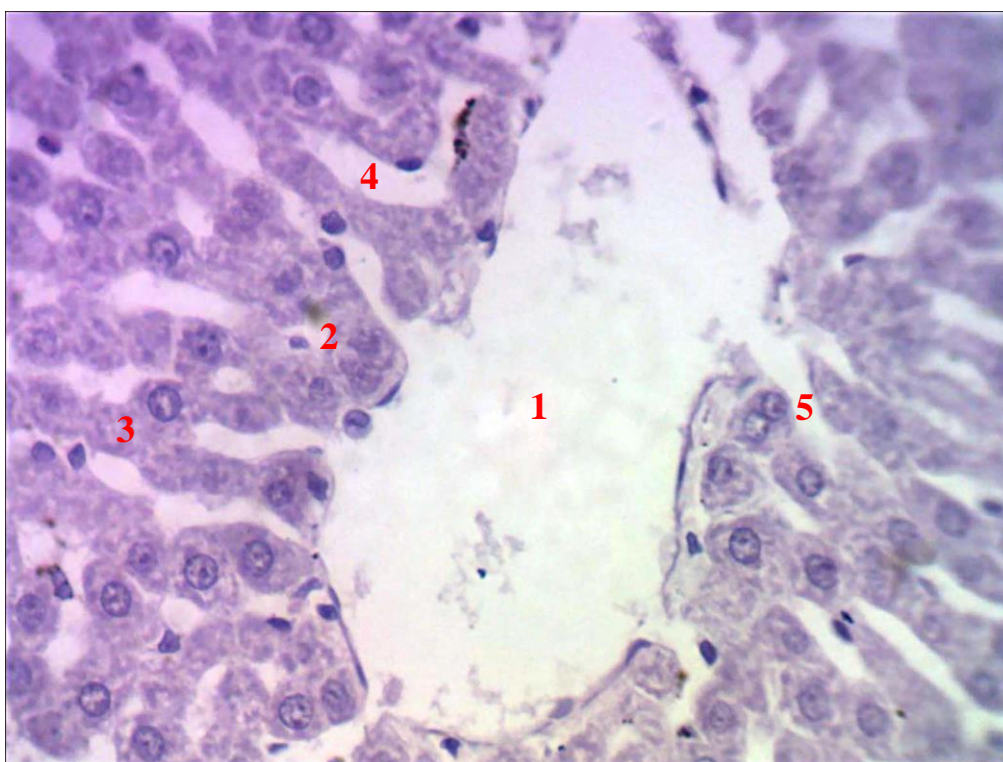


Рис. 5.3. Центральна частина часточки печінки щура I-C підгрупи на фоні корекції доксорубіцин-індукованого ураження печінки SAME. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – центральна вена; 2 – печінкові балки; 3 – гепатоцит; 4 – розширений синусоїдний капіляр; 5 – ядро ендотеліоцита.

У проміжних відділах печінкових часточок зафіксовано зміни, що аналогічні центральним відділам, але з меншою вираженістю. У інших ділянках гепатоцити зазнавали лише гідропічно-дистрофічних змін, проте

мало місце збереження цілісності ядра та цитоплазми. Синусоїдні капіляри були нерівномірно розширеними (рис. 5.4).

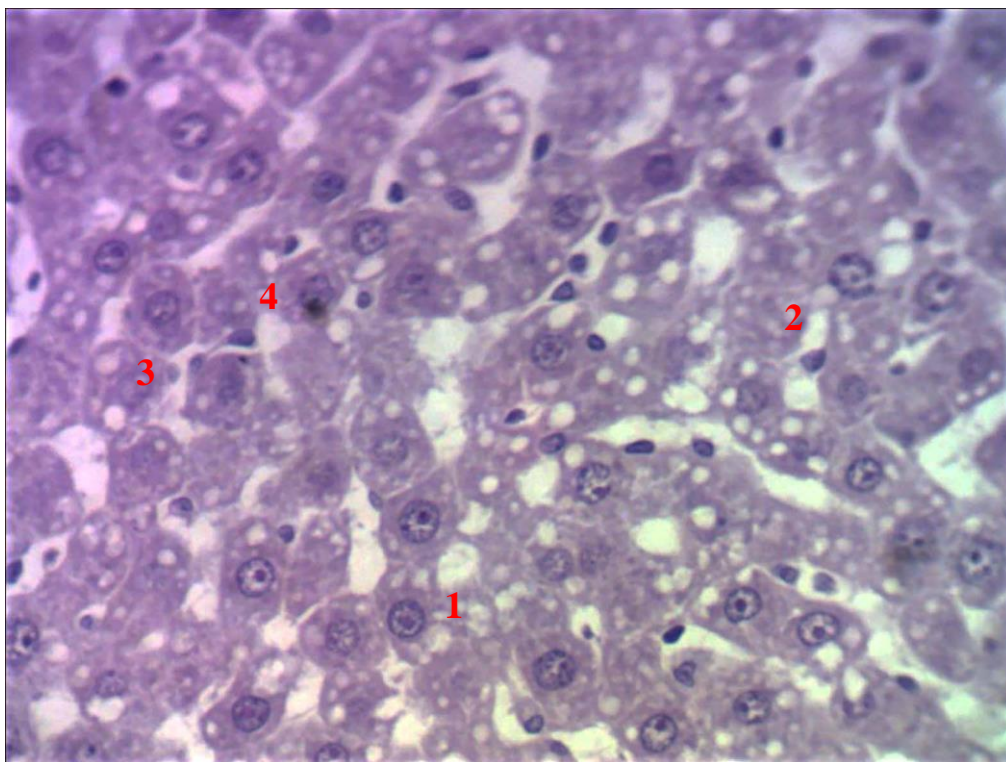


Рис. 5.4. Проміжна частина часточки печінки щура I-C підгрупи після корекції доксорубіцин-індукованого ураження печінки SAMe. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. x 40, ок. x 10: 1 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцита; 2 – ядро гепатоцита; 3 – гепатоцит; 4 – синусоїдний капіляр.

У перипортальних відділах печінкових часточок у щурів після корекції антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ I-C підгрупи спостерігали виражений набряк периваскулярної строми. Виявлені гепатоцити на різних стадіях некрозу ядер та цитоплазми, а також в стані білкової зернистої дистрофії. Зафіксовано спазм артерій (рис. 5.5.).

У щурів з НАСГ у печінці розвиваються структурні зміни, що морфологічно підтверджуються нерівномірним кровонаповненням судин печінкових часточок та дистрофічними змінами гепатоцитів, яка характеризувалась переважно жировою дистрофією зі слабо вираженою локальною білковою дистрофією.

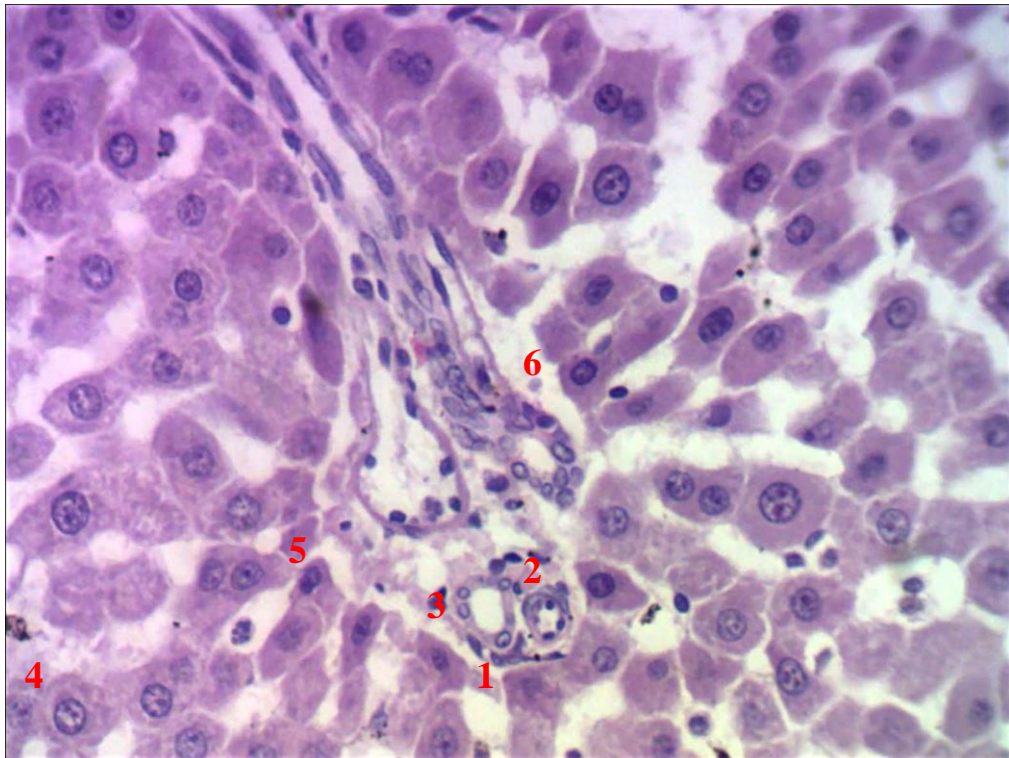


Рис. 5.5. Печінкова триада і периферична частина часточки печінки щура у щурів І-С підгрупи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: об. х 40, ок. х 10: 1 – портальна артерія; 2 – портальна артеріола; 3 – жовчна протока; 4 – гепатоцит; 5 – синусоїдний капіляр; 6 – лейкоцитарний інфільтрат.

У тварин з антрациклін-індукованим ураженням печінки на фоні НАСГ І-С підгрупи у часточках спостерігаються деструктивні зміни гепатоцитів, розширення капілярів і центральних вен із наявністю клітинного детриту в їх просвітах. Збережені клітини змінені дистрофічно, в проміжних частинах часточок цитоплазма переважної більшості клітин вакуолізована. Перипортальна строма гіпергідратована та інфільтрована макрофагами і лімфоцитами.

Таким чином, експериментальна терапія із застосуванням SAMe для корекції негативного впливу антрацикліну на тканини печінки запобігало розвитку деструктивних і дистрофічних змін гепатоцитів і порушенню мікроциркуляції у тварин з нормальною масою тіла. У тварин з НАСГ корегуючий вплив SAMe на деструкцію гепатоцитів був менше виражений, ніж у щурів без НАСГ. Проте у щурів із НАСГ профілактичне застосування

SAMe на фоні доксорубіцину дозволяло зменшити прояви дистрофічних процесів тканин печінки.

5.2. Вплив S-адеметіоніну на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс і показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки

У щурів II-B підгрупи за умов введення плацебо на фоні доксорубіцину спостерігалось формування оксидативного стресу, що характеризувалось зростанням вмісту ТБК-реактантів у гомогенаті печінки у 2,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) за відсутності достовірних змін активності каталази порівняно із контрольною групою (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники ТБК-реактантів і каталази у гомогенаті печінки щурів без НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAMe ($M \pm m$)

Показники	Групи експериментальних тварин		
	II-B (n=10) (дослідна)	II-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
ТБК-реактанти, мкмоль/г	28,24±0,95 95% CI 26,07-30,41	13,43±0,85 95% CI 11,50-15,36	10,95±0,78 95% CI 9,17-12,73
p	$p_1=0,002$	$p_2=0,02$	$p_3=0,002$
Каталаза, мккат/г	12,50±1,63 95% CI 8,79-16,21	13,23±0,96 95% CI 11,04-15,42	9,38±0,32 95% CI 8,65-10,11
p	$p_1>0,05$	$p_2=0,009$	$p_3>0,05$

Примітка у цій і наступній таблиці: p ($p<0,05$) – достовірна різниця між: p_1 - показниками у II-B і II-C підгрупі; p_2 – показниками у II-C і II-A підгрупах; p_3 – показниками у II-B і II-A підгрупах.

Застосування SAME на фоні доксорубіцину дозволило зменшити прояви ВРО. Так, у щурів II-C групи у гомогенаті печінки вміст ТБК-реактантів зростав у 1,2 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із контролем, проте був у 2,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) нижчим, ніж у II-B підгрупі (табл. 5.1).

Пригнічення активності ВРО за умов введення SAME на фоні доксорубіцину відбувалось за рахунок підсилення синтезу ферментів АОЗ. Активність каталази у гомогенаті печінки щурів II-C підгрупи у 1,4 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) перевищувала показник II-A підгрупи (табл. 5.1). Вплив активності ферментів АОЗ на продукцію агресивних форм кисню доводить наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи ($r=+0,74$; $p=0,01$ за Пірсоном) і II-C підгрупи ($r=+0,85$; $p=0,02$ за Пірсоном).

У щурів без НАСГ введення плацебо на фоні доксорубіцину супроводжувалось зростанням вмісту аргініну у крові у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 5.2). За умов комбінованого введення доксорубіцину і SAME не виявлено достовірних відмінностей за показником аргініну у крові між щурами дослідної II-C і контрольної II-A підгруп ($p>0,05$) (табл. 5.2).

Активність аргінази у крові щурів II-B і II-C підгруп знижувалась у 2,2 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і 2,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 5.2). Таким чином, показник активності аргінази у крові достовірно не змінювався у щурів, яким вводили доксорубіцин та за умов його комбінації із SAME.

Вміст цитруліну у крові на фоні введення доксорубіцину у щурів II-B підгрупи знижувався у 1,4 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 5.2). На фоні комбінованого призначення доксорубіцину і SAME у експериментальних тварин II-C підгрупи вміст цитруліну підвищувався у 1,3 раза у порівнянні із II-B підгрупою ($p=0,04$ за t і

W критеріями) і досяг рівня, що достовірно не відрізняється від контрольної II-A підгрупи (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники вмісту аргініну і цитруліну, активності аргінази у крові щурів без НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Групи дослідних тварин		
	II-B (n=10) (дослідна)	II-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
Аргінін, ммоль/л	0,12±0,01 95% CI 0,10-0,12	0,08±0,01 95% CI 0,05-0,11	0,06±0,01 95% CI 0,04-0,07
p	p ₁ >0,05	p ₂ >0,05	p ₃ =0,002
Аргіназа, мкмоль/ мл/хв	19,18±1,38 95% CI 16,06-22,30	14,89±1,43 95% CI 11,45-17,92	41,24±6,51 95% CI 26,51-55,97
p	p ₁ >0,05	p ₂ =0,02	p ₃ =0,002
Цитрулін, мкмоль/мл	439,4±13,00 95% CI 410,0-468,8	565,4±61,59 95% CI 426,0-704,7	627,8±51,72 95% CI 510,7-744,8
p	p ₁ =0,04	p ₂ >0,05	p ₃ =0,004

Системні порушення аргінін/цитрулінового циклу у щурів II-B підгрупи без НАСГ, яким вводили плацебо на фоні доксорубіцину, супроводжувались аналогічними змінами у гомогенаті печінки. Так, активність аргінази у гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи знижувалась у 1,7 раза (p=0,004 за t і W критеріями) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 5.3). Застосування SAME на фоні доксорубіцину у щурів із первинно інтактною печінкою II-C підгрупи приводило до підвищення активності аргінази у гомогенеті печінки у 2 рази (p=0,01 за t і W критеріями) порівняно із щурами II-B підгрупи, яким на фоні доксорубіцину застосовували плацебо. Не зафіксовано достовірних змін вмісту аргініну, цитруліну і активності ОДК у

гомогенаті печінки експериментальних тварин II-B підгрупи порівняно із контролем ($p > 0,05$) (табл. 5.3). Не виявлено достовірних змін показників активності аргінази, ОДК, цитруліну у гомогенаті печінки щурів II-C підгрупи відносно II-A підгрупи (табл. 5.3). У щурів II-C підгрупи активність аргінази у гомогенаті печінки була вище у 2,1 раза ($p = 0,004$ за t і W критеріями), ніж у щурів II-B підгрупи (табл. 5.3). Активність аргінази у гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи залежала від активності процесів ВРО. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи ($r = -0,71$; $p = 0,02$ за Пірсоном).

Таблиця 5.3

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів без НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME ($M \pm m$)

Показники	Групи дослідних тварин		
	II-B (n=10) (дослідна)	II-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
Аргінін, мкмоль/г	0,28±0,04 95% CI 0,19-0,38	0,43±0,03 95% CI 0,34-0,52	0,27±0,02 95% CI 0,21-0,34
p	$p_1 > 0,05$	$p_2 = 0,02$	$p_3 > 0,05$
Аргіназа, мкмоль/г/хв	1,54±0,12 95% CI 1,26-1,82	3,18±0,04 95% CI 2,5-3,86	2,61±0,21 95% CI 2,11-3,10
p	$p_1 = 0,01$	$p_2 > 0,05$	$p_3 = 0,004$
ОДК, нкат/г	1,11±0,08 95% CI 0,91-1,31	0,92±0,09 95% CI 0,67-1,17	0,80±0,06 95% CI 0,64-0,95
p	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_3 > 0,05$
Цитрулін, мкмоль/г	57,77±2,41 95% CI 52,33-63,22	51,62±2,31 95% CI 46,40-56,84	55,67±1,23 95% CI 52,88-58,45
p	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_3 > 0,05$

Застосування S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину викликає зростання вмісту аргініну у гомогенаті печінки у 1,6 рази ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із II-A підгрупою (табл. 5.3). Даний факт може мати особливого значення для превенції ускладнень, викликаних застосуванням доксорубіцину. Отже, введення доксорубіцину у дозі 15 мг/кг щурам не призводило до зменшення вмісту аргініну у тканинах печінки як субстрату для синтезу NO. Також спостерігалось збереження активності ОДК у гомогенаті печінки, що свідчить про відсутність значущих змін у процесах синтезу поліамінів [14, 33, 250, 393]. Застосування доксорубіцину призводить до різкого пригнічення активності аргіназного шляху перетворення аргініну із порушенням процесів детоксикації [116, 393]. Таким чином, введення доксорубіцину щурам викликає розвиток прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу із різкою активацією продукції агресивних вільних радикалів. Оксидативний стрес призводить до зниження активності аргінази у тканинах печінки, що можна розглядати як порушення її детоксикаційної функції [14, 33, 40, 44, 46, 278, 393, 409]. Важливо, що пригнічення активності аргінази чітко корелює з рівнем ТБК-реактантів, тобто з активністю ВРО. Застосування S-адеметіоніну дозволяє попередити виникнення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок активації ферментів АОЗ. Зміни у аргінін/цитруліновому циклі під дією S-адеметіоніну характеризувались зростанням аргініну у тканинах печінки як основного субстрату для утворення оксиду азоту, а також збереженням активності аргінази.

5.3. Вплив S-адеметіоніну на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс і показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту

З метою оцінки ефективності S-адеметіоніну у профілактиці доксорубіцин-індукованих уражень печінки були проаналізовані у порівняльному аспекті

показники прооксидантно-антиоксидантних систем і аргінін/цитрулінового циклу на фоні введення доксорубіцину і за умов його комбінування з SAME. Так, введення доксорубіцину і плацебо у щурів I-B підгрупи із НАСГ сприяло зростанню вмісту ТБК-реактивів у 3,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) за одночасного зниження активності каталази у 1,9 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) у гомогенаті печінки порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники ТБК-реактивів і каталази у гомогенаті печінки щурів із НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME ($M \pm m$)

Показники	Групи дослідних тварин		
	I-B (n=10) (дослідна)	I-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
ТБК-реактанти, мкмоль/г	39,42±2,73 95% CI 33,23-45,60	15,60±1,04 95% CI 13,25-17,96	10,95±0,78 95% CI 9,17-12,73
p	$p_1=0,002$	$p_1=0,002$	$p_2=0,002$; $p_3=0,01$
Каталаза, мккат/г	4,94±0,54 95% CI 3,72-6,61	10,57±1,17 95% CI 7,92-13,23	9,38±0,32 95% CI 8,65-10,11
p	$p_1=0,002$	$p_1=0,002$	$p_2=0,002$; $p_3>0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: p ($p<0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками I-B і I-C підгруп; p_2 – показниками I-B і II-A підгруп; p_3 – показниками I-C і II-A підгруп.

Призначення SAME на фоні доксорубіцину дозволяло зменшити прояви оксидативного стресу, індукованого антрацикліновим антибіотиком. Так, вміст ТБК-реактивів у гомогенаті печінки щурів I-C підгрупи підвищувався у 1,4 раза порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p=0,01$ за t і W критеріями) та був у 2,5 раза нижчим, ніж у I-B підгрупі ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл.

5.4). Контроль над активністю процесів ВРО у щурів I-C підгрупи може бути зумовленим зростанням активності каталази у гомогенаті печінки у 2,1 раза порівняно із I-B підгрупою ($p=0,002$ за t і W критеріями), яким вводили на фоні доксорубіцину плацебо (табл. 5.4).

У крові щурів I-B підгрупи, які отримували плацебо на фоні доксорубіцину, спостерігалось підвищення вмісту аргініну у 2,3 раза порівняно із показником підгрупи контролю ($p=0,03$ за t і W критеріями) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники вмісту аргініну і цитруліну, активності аргінази у крові щурів із НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Групи дослідних тварин		
	I-B (n=10) (дослідна)	I-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
Аргінін, ммоль/л	0,14±0,035 95% CI 0,06-0,22	0,08±0,01 95% CI 0,04-0,13	0,06±0,01 95% CI 0,04-0,07
p	$p_1>0,05$	$p_1>0,05$	$p_2=0,03$; $p_3>0,05$
Аргіназа, мкмоль/мл/хв	13,90±1,53 95% CI 10,45-17,34	13,72±1,45 95% CI 10,42-17,01	41,24±6,51 95% CI 26,51-55,97
p	$p_1>0,05$	$p_1>0,05$	$p_2=0,02$; $p_3=0,02$
Цитрулін, мкмоль/мл	423,4±22,40 95% CI 372,7-474,0	587,4±52,36 95% CI 469,0-705,8	627,8±51,72 95% CI 510,7-744,8
p	$p_1=0,02$	$p_1=0,02$	$p_2=0,04$; $p_3>0,05$

За умов комбінованого введення доксорубіцину і SAME у крові щурів I-C підгрупи мала місце тенденція до зниження вмісту аргініну порівняно із дослідною I-B підгрупою ($p>0,05$) (табл. 5.5). Таким чином, вміст аргініну у крові щурів I-C підгрупи достовірно не відрізнявся від показника норми II-A підгрупи (табл. 5.5). Проте у крові щурів I-B і I-C підгруп активність аргінази

була у 2,9 і 3 рази нижче, ніж у контрольній II-A підгрупі ($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 5.5). Введення SAME на фоні доксорубіцину не приводило до зростання активності аргінази у крові дослідних тварин.

У щурів I-B підгрупи вміст цитруліну у крові знижувався порівняно із I-C підгрупою у 1,4 рази ($p=0,02$ за t і W критеріями), порівняно із II-A підгрупою – у 1,5 рази ($p_2=0,04$ за t і W критеріями) (табл. 5.5).

У щурів дослідних I-B і I-C груп не виявлено достовірних відмінностей вмісту аргініну у гомогенаті печінки, щурів порівняно із контрольною II-A підгрупою ($p>0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Показники вмісту аргініну і цитруліну, активності аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів з НАСГ на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME ($M\pm m$)

Показники	Групи дослідних тварин		
	I-B (n=10) (дослідна)	I-C (n=10) (дослідна)	II-A (n=10) (контрольна)
Аргінін, мкмоль/г	0,31±0,03 95% CI 0,24-0,37	0,33±0,03 95% CI 0,26-0,40	0,27±0,02 95% CI 0,21-0,34
p	$p_1>0,05$	$p_1>0,05$	$p_2>0,05$; $p_3>0,05$
Аргіназа, мкмоль/г/хв	1,62±0,23 95% CI 1,10-2,13	2,36±0,19 95% CI 1,91-2,81	2,61±0,21 95% CI 2,11-3,10
p	$p_1=0,002$	$p_1=0,002$	$p_2=0,01$; $p_3>0,05$
ОДК, нкат/г	0,44±0,08 95% CI 0,25-0,65	0,81±0,09 95% CI 0,59-1,04	0,80±0,06 95% CI 0,64-0,95
p	$p_1>0,05$	$p_1>0,05$	$p_2=0,009$; $p_3>0,05$
Цитрулін, мкмоль/г	68,54±3,37 95% CI 60,9-76-17	55,00±1,27 95% CI 52,45-57,55	55,67±1,23 95% CI 52,88-58,45
p	$p_1=0,002$	$p_1=0,002$	$p_2=0,005$; $p_3>0,05$

У тварин I-B підгрупи активність аргінази у гомогенаті печінки знижувалась у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із I-C підгрупою і у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відносно контрольної II-A підгрупи (табл. 5.6).

Отже, за умов введення на тлі доксорубіцину плацебо у щурів із НАСГ спостерігається порушення детоксикаційної функції печінки. Призначення SAME на фоні доксорубіцину у експериментальних тварин із НАСГ дозволяє попередити зниження активності аргінази [393]. Виявлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом аргініну і активністю аргінази у гомогенаті щурів I-C підгрупи, яким вводили на фоні доксорубіцину SAME ($r=-0,77$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Подібна тенденція зафіксована щодо білковосинтетичної функції печінки. Так, у щурів I-B підгрупи активність ОДК знижувалась в 1,8 рази порівняно із контролем без достовірних змін у I-C підгрупі ($p=0,009$ t і W критеріями) (табл. 5.6). Вміст цитруліну у гомогенаті печінки щурів I-B групи зростав у 1,2 рази порівняно із дослідною I-C ($p=0,002$ за t і W критеріями) і контрольною II-A підгрупами ($p=0,005$ за t і W критеріями) (табл. 5.6). Виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом цитруліну і активністю аргінази ($r=-0,87$; $p=0,01$ за Пірсоном) і ОДК у гомогенаті щурів I-B підгрупи ($r=-0,61$; $p=0,01$ за Пірсоном). У щурів I-C підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ОДК ($r=+0,88$; $p=0,04$ за Пірсоном) і зворотній кореляційний зв'язок між вмістом цитруліну і активністю ОДК у гомогенаті печінки щурів I-C підгрупи ($r=-0,88$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Таким чином, введення доксорубіцину у щурів із НАСГ призводило до розвитку оксидативного стресу за рахунок активації процесів ВРО та виснаження ферментів АОЗ. Призначення SAME попереджує формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу шляхом активації продукції ферментів антиоксидантного захисту [3, 40, 44, 265, 271, 303, 429].

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту у щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;Том19,2(72):11-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.2>

РОЗДІЛ VI

**ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК
РОЗВИТКУ ПУХЛИННОЇ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА
ГЕМОБЛАСТОЗИ**

(РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ ЗА
ДАНИМИ АУТОПСІЙ)

6.1. Клінічні і біохімічні особливості проявів пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гострі лейкемії

Розвиток пухлинної інфільтрації печінки представляє складну проблему для лікарів, що вирішують питання проведення специфічної ХТ. Згідно з результатами поодиноких клінічних досліджень, пухлинна інфільтрація печінки може не мати яких-небудь типових клінічних ознак [14, 48, 71, 442]. З іншого боку, діагноз пухлинної інфільтрації печінки може бути остаточно підтверджено тільки за допомогою морфологічного дослідження. Оскільки прижиттєва біопсія печінки у пацієнтів онкогематологічного профіля має численні протипокази, всі відомі дані морфологічного дослідження печінки у хворих на гемобластози отримані, як правило, за результатами аутопсій [14, 48].

Нами була проведена оцінка факторів ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки: ролі біологічного виду гемобластозу, клінічної симптоматики (гепатомегалії, жовтяниці), наявності надмірної ваги і ожиріння, даних загального аналізу крові із урахуванням рівня лейкоцитів (наявності гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ і бластних клітин більше 5% для ГЛ, лейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $100 \times 10^9/\text{л}$ для ХЛПЗ), кількості еритроцитів, гемоглобіну і тромбоцитів.

У хворих I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки у структурі онкогематологічних захворювань гострі нелімфобластні лейкемії склали 91,7% (11/12) випадків, ГЛЛ – 8,3% (1/12), випадків. За наявності пухлинної

інфільтрації печінки у пацієнтів I-B підгрупи у структурі онкогематологічної патології виявлено гострі нелімфобластні лейкомії 71,4% (10/14) випадків, ГЛЛ – 28,6% (4/14) випадків. У структурі ГЛ найбільший відсоток належить гострим нелімфобластним варіантам лейкомії, які склали для I-A і I-B підгруп 91,7% і 71,4% відповідно.

Наявність надмірної ваги і ожиріння зафіксовано у 50% (6/12) хворих на ГЛ I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і у 50% (7/14) пацієнтів I-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки. Середні значення ІМТ у I-A підгрупі склали $27,94 \pm 2,25$ (95% СІ=22,99-32,89) кг/м², а у I-B підгрупі – $26,64 \pm 1,73$ (95% СІ=22,89-30,39) кг/м² без достовірної різниці у групах порівняння ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (рис. 6.1.).

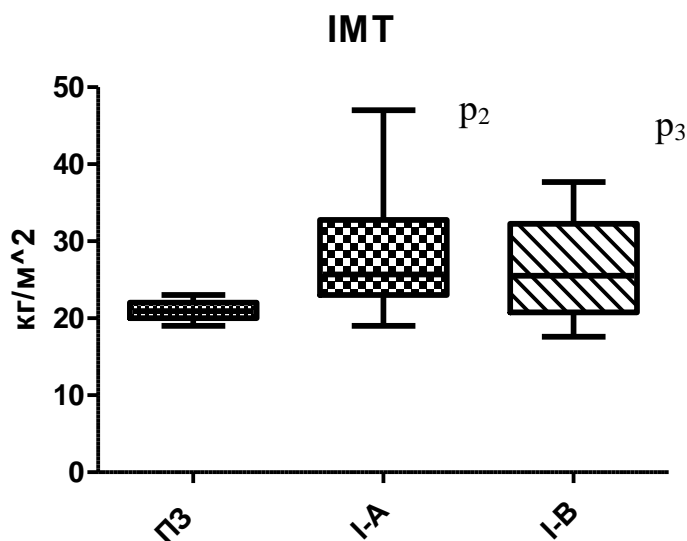


Рис. 6.1. ІМТ у хворих на ГЛ без пухлинної інфільтрації печінки.

Примітка: p ($p < 0,05$) – достовірна різниця показниками між: p₂ – показниками I-A підгрупи і ПЗ; p₃ – показниками I-B підгрупи і ПЗ.

Важливо, що у хворих I-A і I-B підгрупи ІМТ зростав у 1,3 раза порівняно із нормою ($p = 0,009$ за t і W критеріями для I-A підгрупи; $p = 0,007$ за t і W критеріями для I-B підгрупи) (рис. 6.1.). Проте ІМТ більше 30 кг/м² виявлено у 25% (3/12) хворих I-A підгрупи і у 35,7% (5/14) пацієнтів I-B

підгрупи, що може свідчити по тенденцію до зростання ризику формування інфільтрації печінки на фоні ожиріння (RR=1,42; 95% CI=0,43-4,78; p>0,05).

Виявлення гепатомегалії не мало прогностичного значення для діагностики пухлинної інфільтрації печінки. Гепатомегалія була виявлена у 25% (3/12) хворих I-A підгрупи і у 43% (6/14) пацієнтів I-B підгрупи. За умов виявлення гепатомегалії достовірно не підвищувався ризик пухлинної інфільтрації печінки (RR=1,42; 95% CI=0,71-2,81; p>0,05). Жовтяниця була зафіксована тільки у 13,3% (2/15) пацієнтів I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і пов'язана із аутоімунною гемолітичною анемією. Таким чином, жовтяниця не може бути симптомом, який асоціюється із пухлинною інфільтрацією печінки.

Під час порівняльної оцінки показників загального аналізу крові виявлені відмінності I-A і I-B у підгрупах відповідно до наявності пухлинної інфільтрації печінки. Лейкоцитоз із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ у гемограмі виявлено у 16,7% (2/12) пацієнтів I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і у 42,8% (6/14) хворих I-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки. Наявність лейкоцитозу більше $30 \times 10^9/\text{л}$ у гематологічній панелі хворих на ГЛ статистично значимо не підвищував ризик розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=2,57; 95% CI=0,63-10,45; p>0,05). Проте принципове значення у ймовірності розвитку пухлинної інфільтрації печінки мав відсоток бластних клітин у лейкоцитарній формулі. Так, наявність бластних клітин більше 5% всіх клітинних елементів лейкоцитарної формули хворих на ГЛ призводить до достовірного зростання ризику виявлення пухлинної інфільтрації печінки (RR=1,59; 95% CI=0,96-2,64; p>0,05). У хворих I-B підгрупи з лейкемічною інфільтрацією тканини печінки рівень лейкоцитів у гемограмі зростав у 7,3 раза порівняно із практично здоровими особами (p=0,03 за t і W критеріями) (табл. 6.1). Даний факт підтверджувався наявністю сильного прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і відсотком бластних клітин у пацієнтів I-A підгрупи (r=+0,77; p=0,003 за Пірсоном) і I-B підгрупи (r=+0,72; p=0,004 за Пірсоном).

Таблиця 6.1

Показники гемограми у хворих І групи (M±m)

Групи	Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	БК, %	БК, ×10 ⁹ /л	Еритроцити, ×10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Тромбоцити, ×10 ⁹ /л
ПЗ (n=20)	6,15±0,19 CI95% 5,73-6,56	-	-	4,5±0,05 CI95% 4,4-4,6	136,4±1,7 CI95% 132,8- 139,9	210,2±4,7 CI95% 200,2- 220,2
I-A (n=12)	14,40±7,64 CI95% 2,4-31,22	22,33±7,93 CI 4,8-39,79	8,3±6,7 CI95% 6,4- 23,20	2,35±0,16 CI95% 2,00-2,69	71,93±7,88 CI95% 54,57- 89,29	65,67±20,97 CI95% 19,52- 111,8
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ =0,02	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0005	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0005	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003
I-B (n=14)	44,99±15,75 CI95% 10,97- 79,01	49,07±8,61 CI95% 30,47- 67,67	34,72±15,16 CI95% 1,97- 67,47	2,34±0,13 CI95% 2,05-2,64	71,64±4,90 CI 61,06-82,23	45,36±10,26 CI95% 23,20- 67,52
p	p ₁ >0,05; p ₃ =0,03	p ₁ =0,02	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05; p ₃ =0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ =0,001	p ₁ >0,05; p ₃ =0,0001

Примітка у цій і наступних таблицях: p (p<0,05) – достовірна різниця між показниками: p₁ – показниками I-A і I-B підгруп; p₂ – показниками I-A підгрупи і ПЗ; p₃ – показниками I-B підгрупи і ПЗ.

До того ж у пацієнтів I-B підгрупи бластні клітини у загальному аналізі крові за відсотковим показником у 2,3 раза перевищував дані I-A підгрупи ($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 6.1).

У всіх 100% (12/12) хворих I-A підгрупи і 100% (14/14) пацієнтів I-B підгрупи за STCAE виявлено зниження рівня гемоглобіну. В I-A підгрупі зниження рівня гемоглобіну за STCAE ступінь I виявлено у 16,7% (2/12) хворих, ступінь II – у 25% (3/12), ступінь III – 33,3% (4/12), ступінь IV – у 25% (3/12) осіб. В I-B підгрупі зниження рівня гемоглобіну за STCAE ступінь I виявлено у 7,1% (1/14) пацієнтів, ступінь II – у 21,4% (3/14), ступінь III – 42,7% (6/14), ступінь IV – у 28,6% (4/14) хворих. Таким чином, зниження рівня гемоглобіну тяжкого ступеню III-IV за STCAE виявлено у 58,3% (7/12) пацієнтів I-A підгрупи і у 71,4% (10/14) хворих I-B підгрупи. Тяжкий ступінь зниження рівня гемоглобіну III-IV за STCAE у хворих на ГЛ призводив до формування тенденції до зростання ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки ($RR=1,22$; 95% $CI=0,68-2,19$; $p>0,05$).

Рівень еритроцитів і гемоглобіну достовірно не відрізнявся у хворих I-A і I-B підгруп ($p_1>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.1). Кількість еритроцитів у гемограмі хворих I-A і I-B підгруп знижувався у 1,9 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; $p=0,0005$ за t і W критеріями для підгрупи I-B) порівняно із практично здоровими особами (табл. 6.1). Одночасно спостерігалось зниження рівня гемоглобіну у загальному аналізі крові пацієнтів I-A і I-B підгруп у 1,9 раза ($p=0,0005$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; $p=0,001$ за t і W критеріями для підгрупи I-B) порівняно із нормою (табл. 6.1).

Тромбоцитопенію у гемограмі виявлено у 75% (9/12) пацієнтів I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і у 100% (14/14) пацієнтів I-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки. В I-A підгрупі зниження рівня тромбоцитів у загальному аналізі крові за STCAE ступінь I виявлено у 8,3% (1/12) хворих, ступінь III – 25% (3/12), ступінь IV – у 41,7% (5/12) пацієнтів. В I-B підгрупі зниження рівня тромбоцитів у гемограмі за STCAE ступінь I

виявлено у 28,6% (4/14) пацієнтів, ступінь III – 28,6% (4/14), ступінь IV – у 42,8% (6/14) хворих. Тяжкий ступінь зниження рівня тромбоцитів III-IV за STCAE призводив до формування тенденції до зростання розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=1,11; 95% CI=0,63-1,80; $p>0,05$).

Рівень тромбоцитів у загальному аналізі крові достовірно не відрізнявся у хворих I-A і I-B підгруп ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.1). Рівень тромбоцитів у хворих I-A і I-B підгрупи був нижчим у 3,2 і 4,6 раза відповідно ($p=0,003$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; $p=0,0001$ за t і W критеріями), ніж у практично здорових осіб (табл. 6.1).

Таким чином, у хворих на ГЛ на фоні пухлинної інфільтрації печінки спостерігалась помірна тенденція до зростання анемії і тромбоцитопенії тяжкого ступеню. У даної категорії пацієнтів наявність пухлинної інфільтрації печінки супроводжувалась зростанням рівня лейкоцитозу і відсотку бластних клітин у загальному аналізі крові. Даний показник можна вважати непрямою ознакою пухлинної інфільтрації печінки на фоні ГЛ.

Під час оцінки показників біохімічного аналізу крові у хворих I-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки порушення печінкових тестів виявлено у 58,3% (7/12) осіб, із них у 3-х пацієнтів мало місце ізольоване підвищення активності ГГТП, у 1-го хворого – поєднання зростання активності ГГТП, АСТ і ЛФ, у 1-го пацієнта – поєднання збільшення активності ГГТП і АЛТ, у 3-х хворих – зниження рівня загального білку, у 1-го пацієнта поєднання підвищення активності ГГТП, ЛФ, АСТ і АЛТ. За STCAE порушення печінкових тестів не перевищували ступінь I. Отже, у I-A підгрупі ураження печінки характеризувались розвитком змішаного і холестатичного синдромів у 33,3% (4/12) і 25% (3/12) хворих відповідно.

У пацієнтів I-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки порушення біохімічних печінкових тестів виявлено у 92,8% (13/14) пацієнтів, із них у 1-го хворого виявлено ізольоване зростання активності ГГТП і у 1-го – ізольоване підвищення активності ЛФ, у 11-ти пацієнтів спостерігались різні комбінації підвищення активності ЛФ, ГГТП, АСТ, АЛТ та зниження рівня

загального білірубіну. Наявність пухлинної інфільтрації печінки призводить до формування чіткої тенденції до зростання ризику розвитку уражень печінки (RR=1,59; 95% CI=0,96-2,62; p>0,05).

Звертає на себе увагу, що у хворих на ГЛ з пухлинною інфільтрацією печінки зменшення рівня загального білку у сироватці крові спостерігалось у 42,8% (6/14) осіб. На фоні пухлинної інфільтрації печінки мала місце помірна тенденція до розвитку гіпопротеїнемії (RR=1,71; 95% CI=0,54-5,42; p>0,05). Також можна зазначити, що пухлинна інфільтрація печінки призводить до зростання ризику поєднання порушень печінкових тестів, а саме зростання у сироватці крові активності ЛФ, ГГТП, АСТ, АЛТ, які зустрічались у 8,3% (1/12) хворих I-A підгрупи і 78,6% (11/14) пацієнтів I-B підгрупи (RR=4,27; 95% CI=1,54-11,83; p<0,05).

Під час оцінки середніх показників біохімічного аналізу крові у хворих на ГЛ виявлено, що активність АЛТ і АСТ у сироватці крові пацієнтів I-A і I-B підгруп достовірно не відрізнялась (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Показники активності АЛТ, АСТ, вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів I-A і I-B підгруп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I-A (n=12)	I-B (n=14)	
АЛТ, Од/л	32,00±6,45 95% CI 17,81-46,19	46,50±8,42 95% CI 28,30-64,70	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01	p ₁ >0,05; p ₃ =0,001	p ₂ =0,01; p ₃ =0,001
АСТ, Од/л	25,25±4,51 95% CI 15,32-35,18	31,14±3,93 95% CI 22,65-39,63	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₃ =0,02	p ₂ >0,05; p ₃ =0,02
Загальний білок, г/л	69,53±4,27 95% CI 60,13-78,94	68,03±2,82 95% CI 61,93-74,12	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

У сироватці крові пацієнтів I-A і I-B підгруп активність АЛТ зростала у 2,2 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 3,2 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) рази відповідно порівняно з практично здоровими (табл. 6.2). Достовірної різниці за активністю АЛТ у хворих з пухлинною інфільтрацією і без пухлинної інфільтрації печінки не виявлено ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.2), що може свідчити про імовірність зростання даного показника на фоні явищ інтоксикації термінальної стадії онкогематологічного захворювання [71].

У пацієнтів I-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки активність АСТ у сироватці крові підвищувалась у 1,7 рази порівняно із показником норми ($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 6.2). Отже, активність АСТ у сироватці крові можна розглядати як показник, що відображає наявність інфільтрації тканин печінки пухлинними клітинами і потребує додаткового детального клінічного дослідження.

Показник загального білку достовірно не відрізнявся у підгрупах порівняння і практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.2). Проте на фоні термінальної стадії онкогематологічного захворювання спостерігалась тенденція до розвитку гіпопротеїнемії.

Рівень БЗ у сироватці хворих на ГЛ I-A і I-B підгруп достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.2).

Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів I-A і I-B підгруп зростала у 1,7 і 3,3 рази відповідно порівняно із практично здоровими ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; $p=0,0001$ за t і W критеріями для підгрупи I-B) (табл. 6.3). Проте у хворих із пухлинною інфільтрацією печінки I-B підгрупи активність ЛФ у сироватці крові перевищувала у 1,9 рази показник I-A підгрупи ($p=0,08$ за t і W критеріями) (табл. 6.3). ЛФ розглядають як маркер пухлинного ураження печінки на фоні онкогематологічних захворювань [16, 48, 71]. У клінічних дослідженнях продемонстровано зростання активності ЛФ у сироватці крові хворих, у яких під час патогістологічного дослідження було виявлено ураження печінки клітинами пухлини [16, 17, 442].

Таблиця 6.3

Показники активності ГГТП, ЛФ, вмісту БЗ і сечовини у сироватці крові у пацієнтів I-A і I-B підгруп (M±m)

	БЗ, мкмоль/л	ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
I-A (n=12)	27,51±9,85 95% CI 5,82-49,19	74,17±19,05 95% CI 32,24-116,1	109,8±11,41 95% CI 84,72-135,0	6,13±0,85 95% CI 4,25-8,01
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002	p ₁ =0,02; p ₂ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
I-B (n=14)	11,01±1,39 95% CI 7,9-14,03	93,12±13,74 95% CI 63,44-122,8	194,4±25,76 95% CI 138-250,0	7,09±0,70 95% CI 5,58-8,60
p	p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₃ =0,0001	p ₁ =0,02; p ₃ =0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ =0,003

Примітка: p (p<0,05) – достовірна різниця між показниками: p₁ – показниками I-A і I-B підгруп; p₂ – показниками I-A підгрупи і ПЗ; p₃ – показниками I-B підгрупи і ПЗ.

Під час оцінки асоціації підвищення активності ЛФ у біохімічній панелі пацієнтів із ГЛ I-B підгрупи із пухлинною інфільтрацією печінки виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і активністю ЛФ ($r=+0,66$; $p=0,009$ за Пірсоном).

Саме у пацієнтів I-B підгрупи зростання кількості лейкоцитів у загальному аналізі крові відбувалось за рахунок бластних клітин. Підтвердженням даних інших дослідників, які доводять значення показника ЛФ у прогнозуванні пухлинної інфільтрації печінки, був виявлений у хворих I-B підгрупи сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю бластних клітин і активністю ЛФ ($r=+0,69$; $p=0,006$ за Пірсоном).

Активність ГГТП у сироватці крові хворих I-A і I-B підгруп підвищувалась у 3,5 і 4,4 рази відповідно порівняно із нормою ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; ($p=0,0001$ за t і W критеріями для підгрупи I-B) (табл. 6.3). У пацієнтів із прогресією онкогематологічного захворювання за даними патогістологічних досліджень часто виявляють гепатоцеюлярний і каналікулярний холестази, біохімічними проявами якого може бути зростання активності ЛФ і ГГТП. Підтвердженням патогенетичної взаємодії показників ЛФ і ГГТП може бути наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛФ і ГГТП у біохімічному аналізі крові хворих I-A підгрупи ($r=+0,77$; $p=0,003$ за Пірсоном).

Незважаючи на відсутність достовірного зростання рівня БЗ у пацієнтів I-B підгрупи, патогенетична асоціація зростання активності ЛФ і вмісту БЗ була доведена наявністю сильного прямого кореляційного зв'язку між ЛФ і вмістом БЗ у сироватці крові хворих із пухлинною інфільтрацією печінки ($r=+0,57$; $p=0,03$). Рівень сечовини у сироватці крові хворих I-B підгруп підвищувався у 1,7 ($p=0,003$ за t і W критеріями) рази у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 6.3).

Таким чином, у хворих на ГЛ ризик розвитку пухлинної інфільтрації печінки, помірною мірою асоціюється із ГЛЛ варіантом гемобластозу, прогресією онкогематологічного захворювання, а саме рівнем лейкоцитозу,

відсотком бластних клітин у лейкоцитарній формулі, тяжкістю анемії і тромбоцитопенії. Складність діагностики інфільтрації печінки бластними клітинами полягає у високому ризику розвитку уражень печінки на фоні інтоксикації у термінальній стадії ГЛ. Проте, наявність гіперлейкоцитозу за рахунок бластних клітин, що поєднується із вираженим змішаним синдромом ураження печінки, можна вважати непрямою ознакою інфільтрації тканин печінки бластними клітинами.

6.2. Клінічні і біохімічні особливості проявів пухлинної інфільтрації печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання

Нами була проведена оцінка особливостей структури ХЛПЗ, клінічних і лабораторних факторів ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки. У структурі ХЛПЗ В-ХЛЛ зустрічався частіше у II-B підгрупі у 55,6% (5/9) випадків проти 22,2% (2/9) випадків у II-A підгрупі. Проте статистично значущих відмінностей під час оцінки ризиків розвитку пухлинної інфільтрації печінки у пацієнтів із В-ХЛЛ у групах порівняння не виявлено (RR=1,96; 95% CI=0,79-4,88; $p>0,05$). Також у групах порівняння не зафіксовано відмінностей за частотою В-НЗЛ і ММ, які склали у II-A підгрупі 33,3% (3/9) і 44,4% (4/9) відповідно, у II-B підгрупі – 22,2% (2/9) і 22,2% (2/9) відповідно. Наявність надмірної ваги і ожиріння зафіксовано у 77,8% (7/9) хворих на ХЛПЗ II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки, із них ІМТ більше 30 кг/м² виявлено у 55,6% (5/9) осіб. У пацієнтів II-B підгрупи із пухлинною інфільтрацією печінки надмірну вагу діагностовано у 88,9% (8/9) осіб, ожиріння ІМТ більше 30 кг/м² не виявлено. Середні значення ІМТ у підгрупі II-A склали 28,48±0,95 (95% CI=26,29-30,66) кг/м², а у підгрупі II-B – 26,02±0,72 (95% CI=24,37-27,67) кг/м² (рис. 6.6.). До того ж ІМТ у хворих II-A підгрупи у 1,1 ($p=0,03$ за t і W критеріями) раза перевищував показник II-B підгрупи (рис. 6.6.). Одночасно у хворих II-A і II-B підгрупи ІМТ зростав у 1,4 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) і 1,2 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями)

відповідно порівняно із практично здоровими особами (рис. 6.6.). Отже, наявність надмірної ваги і ожиріння не впливала на імовірність формування пухлинної інфільтрації печінки.

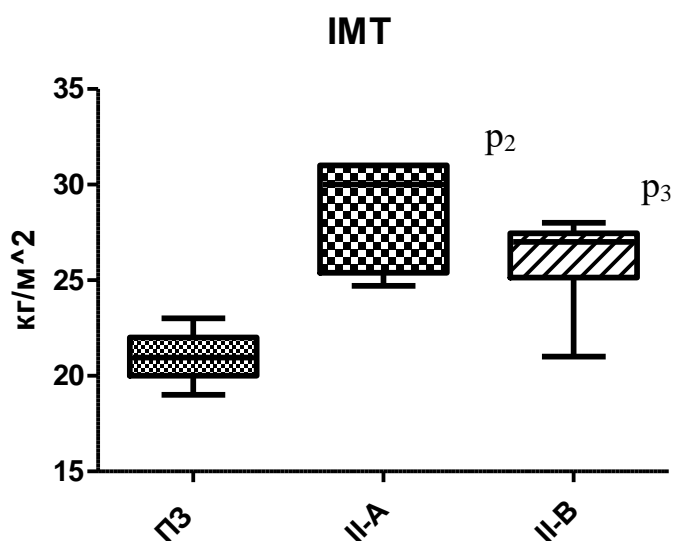


Рис. 6.2. ІМТ у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання II-A і II-B підгруп.

Примітка: p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між показниками: p_2 – показниками II-A підгрупи і ПЗ; p_3 – показниками II-B підгрупи і ПЗ.

Гепатомегалію, за даними об'єктивного обстеження, встановлено у 33,3% (3/9) пацієнтів II-A підгрупи без інфільтрації печінки пухлиною і у 55,6% (5/9) хворих II-B підгрупи з інфільтрацією клітинами пухлини печінки. Не зафіксовано зростання ризику пухлинної інфільтрації печінки у хворих на ХЛПЗ із гепатомегалією ($RR=1,53$; $95\% \text{ CI}=0,61-3,95$; $p > 0,05$). Отже, наявність гепатомегалії не можна вважати ознакою пухлинної інфільтрації печінки у хворих із ХЛПЗ низького ступеня злоякісності. Симптом жовтяниці мав місце у 11,1% (1/9) хворих II-A підгрупи і 11,1% (1/9) пацієнтів II-B підгрупи, тобто жовтяницю не можна вважати симптомом, характерним для пухлинної інфільтрації печінки на фоні ХЛПЗ.

Враховуючи, що наявність гіперлейкоцитоза із рівнем лейкоцитів периферичної крові вище $100 \times 10^9/\text{л}$ належить до факторів негативного

гематологічного прогнозу, особливого значення набуває роль останнього як фактору ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини. Гіперлейкоцитоз не спостерігався у хворих II-A підгрупи і мав місце у 22,2% (2/9) пацієнтів II-B підгрупи. Проте лейкоцитоз вище $30 \times 10^9/\text{л}$ у гемограмі спостерігався у 11,1% (1/9) хворих II-A підгрупи і 55,6% (5/9) хворих II-B підгрупи. Наявність лейкоцитозу більше $30 \times 10^9/\text{л}$ сприяло формуванню тенденції до зростання ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=5,00; 95% CI=0,72-34,73; $p > 0,05$). У хворих II-A підгрупи рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові достовірно не відрізнявся від норми, а у пацієнтів II-B підгрупи – зростав у 10,5 ($p=0,01$ за t і W критеріями) раз порівняно із практично здоровими особами (табл. 6.4).

Зниження рівня гемоглобіну у загальному аналізі крові виявлено 88,9% (8/9) хворих II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і 66,7% (6/9) пацієнтів II-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки. В II-A підгрупі зниження рівня гемоглобіну ступінь I за STCAE виявлено у 11,1% (1/9) хворих, ступінь II – у 33,3% (3/9), ступінь III – 22,2% (2/9), ступінь IV – у 22,2% (2/9) осіб. В II-B підгрупі зниження рівня гемоглобіну за STCAE ступінь II – у 33,3% (3/9), ступінь III – 33,3% (3/9) хворих. Таким чином, зниження рівня гемоглобіну тяжкого ступеню III-IV за STCAE виявлено у 44,4% (4/9) пацієнтів II-A підгрупи і у 33,3% (3/9) хворих II-B підгрупи. Тяжкий ступінь зниження рівня гемоглобіну у загальному аналізі крові хворих на ХЛПЗ не впливав на ризик розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=0,78; 95% CI=0,28-2,16; $p > 0,05$). Середні значення рівня еритроцитів і гемоглобіну у загальному аналізі крові знижувались у пацієнтів II-A підгрупи у 1,6 раз ($p=0,003$ за t і W критеріями для еритроцитів; $p=0,007$ за t і W критеріями для гемоглобіну), а у хворих II-B підгрупи – у 1,4 раз ($p=0,01$ за t і W критеріями для еритроцитів; $p=0,01$ за t і W критеріями для гемоглобіну) у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 6.4).

Тромбоцитопенію у гемограмі хворих на ХЛПЗ виявлено у 77,8% (7/9) пацієнтів II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і у 77,8% (7/9)

пацієнтів II-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки. В II-A підгрупі зниження рівня тромбоцитів у загальному аналізі крові за СТСАЕ ступінь I виявлено у 22,2% (2/9) хворих, ступінь II – 22,2% (2/9), ступінь IV – у 33,3% (3/9) осіб. В II-B підгрупі зниження рівня тромбоцитів у гемограмі за СТСАЕ ступінь I виявлено у 33,3% (3/9) пацієнтів, ступінь II – 11,1% (1/9), ступінь III – 33,3% (3/9) хворих. Тяжкий ступінь зниження рівня тромбоцитів ступінь III і IV за СТСАЕ у загальному аналізі крові хворих на ХЛПЗ не впливав на ризик розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=1,00; 95% CI=0,37-2,66; p>0,05). Середні значення рівня тромбоцитів знижувались тільки у хворих II-B підгрупи у 1,6 раза (p=0,01 за t і W критеріями) порівняно з нормою (табл. 6.4).

Таким чином, під час оцінки показників гематологічної панелі ризик формування пухлинної інфільтрації печінки асоціювався із підвищенням рівня лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ і не залежав у частоти розвитку і ступеню тяжкості анемії і тромбоцитопенії, що необхідно враховувати у клінічній практиці під час вирішення питань тактики ведення хворих на ХЛПЗ.

За оцінкою показників біохімічної панелі порушення печінкових тестів було виявлено у 88,9% (8/9) хворих II-A підгрупи і у 88,9% (8/9) пацієнтів II-B підгрупи. У пацієнтів II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки зростання активності трансаміназ АЛТ і АСТ спостерігалось у 66,7% (6/9) осіб, ГГТП – у 44,4% (4/9), ЛФ – у 11,1% (1/9) осіб. Отже, у хворих на ХЛПЗ без пухлинної інфільтрації печінки цитолітичний і змішаний синдром зафіксовано у 55,6% (5/9) і 11,1% (1/9) хворих відповідно.

У хворих II-B підгрупи з пухлинною інфільтрацією печінки ураження печінки характеризувались зростанням активності ЛФ у поєднанні з активністю ГГТП у біохімічному аналізі крові у 66,7% (6/9) випадків. Таким чином, на фоні пухлинної інфільтрації печінки ураження печінки на фоні ХЛПЗ характеризувались розвитком холестатичного і змішаного синдромів у 55,6% (5/9) і 11,1% (1/9) пацієнтів відповідно. Формування холестатичного синдрому асоціювалось із тенденцією до зростання ризику виникнення пухлинної інфільтрації печінки (RR=5,00; 95% CI=0,72-34,73; p>0,05).

Таблиця 6.4

Показники гемограми у хворих II групи (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	II-A (n=9)	II-B (n=9)	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	14,49±5,98 CI95% 0,68-28,28	64,88±27,89 CI95% 0,56-129,2	6,15±0,19 CI95% 5,73-6,56
p	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_3 = 0,01$	$p_2 > 0,05$; $p_3 = 0,01$
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,79±0,32 CI95% 2,06-3,52	3,28±0,33 CI95% 2,51-4,04	4,5±0,05 CI95% 4,4-4,6
p	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,003$	$p_1 > 0,05$; $p_3 = 0,01$	$p_2 = 0,003$; $p_3 = 0,01$
Гемоглобін, г/л	83,56±9,77 CI95% 61,01-106,1	99,78±10,07 CI 76,55-123,0	136,4±1,7 CI95% 132,8-139,9
p	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,007$	$p_1 > 0,05$; $p_3 = 0,01$	$p_2 = 0,007$; $p_3 = 0,01$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	91,60±26,88 CI95% 29,61-153,6	125,7±36,43 CI95% 41,70-209,7	210,2±4,7 CI95% 200,2-220,2
p	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_3 = 0,003$	$p_2 > 0,05$; $p_3 = 0,003$

Примітка у цій і наступних таблицях: p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між показниками між: p_1 - показниками II-A і II-B підгруп; p_2 – показниками II-A підгрупи і ПЗ; p_3 – показниками II-B підгрупи і ПЗ.

Активність АЛТ у сироватці крові хворих II-A підгрупи у 3 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) перевищувала показник практично здорових осіб (табл. 6.5). У пацієнтів II-B підгрупи відхилень активності АЛТ у біохімічному аналізі крові не виявлено ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.5). Одночасно не зафіксовано достовірної різниці між активністю АЛТ у хворих II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки і у пацієнтів II-B підгрупи із пухлинною інфільтрацією печінки ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів II групи ($M\pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	II-A (n=9)	II-B (n=9)	
АЛТ, Од/л	45,22±8,31 95% CI 26,07-64,38	27,11±9,51 95% CI 5,16-49,05	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	$p_1>0,05$; $p_2=0,01$	$p_1>0,05$; $p_3>0,05$	$p_2=0,01$; $p_3>0,05$
АСТ, Од/л	40,56±11,36 95% CI 14,36-66,75	23,44±3,52 95% CI 15,31-31,58	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$	$p_1>0,05$; $p_3>0,05$	$p_2>0,05$; $p_3>0,05$
Загальний білок, г/л	63,44±5,63 95% CI 50,46-46,43	64,74±3,89 95% CI 55,76-73,73	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$	$p_1>0,05$; $p_3=0,02$	$p_2>0,05$; $p_3=0,02$

Активність АСТ у сироватці крові хворих на ХЛПЗ у підгрупах порівняння не відрізнялась від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 6.5). Таким чином, активність трансаміназ у хворих із термінальною стадією ХЛПЗ не залежала від наявності пухлинної інфільтрації печінки.

Рівень загального білку знижувався у 66,7% (6/9) хворих II-A підгрупи і у 77,8% (7/9) пацієнтів II-B підгрупи. На фоні ХЛПЗ розвиток гіпопротеїнемії

не асоціювався із ризиком розвитку пухлинної інфільтрації печінки ($RR=1,34$; $95\% \text{ CI}=0,41-4,41$; $p>0,05$). Проте, у пацієнтів II-B підгрупи із пухлинною інфільтрацією тканин печінки вміст загального білку у сироватці крові був у 1,1 раза був нижчим, ніж у практично здорових осіб ($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 6.5).

У хворих на ХЛПЗ активність ЛФ у біохімічному аналізі крові перевищувала ВМН у 11,1% (1/9) осіб II-A підгрупи і у 77,8% (7/9) осіб II-B підгрупи. Таким чином, зростання активності ЛФ підвищує ризик діагностики пухлинної інфільтрації печінки ($RR=7,00$; $95\% \text{ CI}=1,07-45,90$; $p<0,05$). Середній показник активності ЛФ у біохімічній панелі хворих II-B підгрупи із пухлинною інфільтрацією печінки зростав у 3,1 раза ($p=0,007$ за t і W критеріями) порівняно з нормою і у 2,1 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із II-A підгрупою без пухлинної інфільтрації печінки (табл. 6.6). Отже, зростання активності ЛФ у біохімічній панелі у хворих на ХЛПЗ можна вважати непрямим маркером інфільтрації тканин печінки пухлиною. У хворих II-A підгрупи виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛФ і загального білірубину у біохімічному аналізі крові ($r=+0,8$; $p=0,01$ за Пірсоном).

У хворих на ХЛПЗ II-A і II-B підгруп активність ГГТП перевищувала ВМН у 44,4% (4/9) і у 66,7% (6/9) осіб відповідно. Мала місце тенденція до підвищення ризику зростання активності ГГТП на фоні пухлинної інфільтрації печінки ($RR=1,5$; $95\% \text{ CI}=0,63-3,56$; $p>0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих II-A і II-B підгруп зростала у 3,4 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) і у 3,7 раза ($p=0,0003$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами без достовірної різниці залежно від наявності пухлинної інфільтрації печінки (табл. 6.6). У хворих II-B підгрупи виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛФ і ГГТП у біохімічному аналізі крові ($r=+0,89$, $p=0,001$ за Пірсоном).

Рівень сечовини у хворих на ХЛПЗ зростав у 100% (9/9) пацієнтів II-A підгрупи і 66,7% (6/9) пацієнтів II-B підгрупи.

Таблиця 6.6

Показники активності ГГТП, ЛФ, вмісту БЗ, сечовини у сироватці крові пацієнтів II групи (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	II-A (n=9)	II-B (n=9)	
БЗ, мкмоль/л	17,87±5,64 CI95% 4,85-30,89	15,68±3,35 CI95% 7,9-23,40	9,80±0,63 CI95% 8,48-11,12
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ГГТП, Од/л	71,93±15,20 CI95% 39,33-104,5	77,72±11,20 CI95% 51,90-103,5	21,10±0,47 CI95% 20,11-22,09
p	p ₁ =0,05; p ₂ =0,003	p ₁ =0,05; p ₃ =0,0003	p ₂ =0,003; p ₃ =0,0003
ЛФ, Од/л	90,21±18,40 CI95% 47,78-132,6	194,0±34,98 CI95% 113,3-274,7	61,35±4,31 CI95% 52,34-70,36
p	p ₁ =0,003; p ₂ >0,05	p ₁ =0,003; p ₃ =0,007	p ₂ >0,05; p ₃ =0,007
Сечовина, ммоль/л	21,20±5,49 CI95% 8,54-33,86	11,64±3,19 CI95% 4,27-19,01	4,09±0,28 CI95% 3,50-4,67
p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003	p ₁ >0,05; p ₃ =0,009	p ₂ =0,003; p ₃ =0,009

Примітка: p (p<0,05) – достовірна різниця між показниками: p₁ – показниками II-A і II-B підгруп; p₂ – показниками II-A підгрупи і ПЗ; p₃ – показниками II-B підгрупи і ПЗ.

Середній показник сечовини у хворих II-A підгрупи зростав у 5,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями), а у пацієнтів II-B підгрупи у 2,8 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими (табл. 6.6).

Отримані нами результати підтверджують результати інших дослідників, які свідчать про низьку інформативність показників стандартного набору біохімічного аналізу крові, який застосовують лікарі у рутинній клінічній практиці [16, 17, 442]. Так, активність АЛТ, АСТ і рівень БЗ у більшості пацієнтів із термінальною стадією онкогематологічного захворювання залишалась у межах норми, що безумовно може бути пов'язано із функціональними резервами тканини печінки [34]. Отже, паралельно під час ведення пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями, що отримують специфічну ХТ, а також у період між курсами ХТ, коли хворі знаходяться під спостереженням сімейних лікарів, з метою контролю функціонального стану печінки необхідно аналізувати активність ГГТП і ЛФ, які можуть у ряді випадків бути єдиними зміненими показниками [16, 17].

Зважаючи на власний досвід із урахуванням результатів даного дослідження, слід звернути увагу лікарів на показник рівня лейкоцитів у хворих онкогематологічного профілю. Підвищення рівня лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ у загальному аналізі крові асоціюється з ризиком наявності пухлинної інфільтрації печінки, тобто хворі із високим рівнем лейкоцитів очікувано можуть мати порушення функціональних печінкових тестів, які після проведення специфічної терапії тільки посиляться. У цьому випадку лікарі можуть невірно розцінити зміни у біохімічному аналізі крові як такі, що свідчать про медикаментозне ураження печінки. Проте, у більшості випадків порушення функціональних показників печінки обумовлені руйнуванням пухлинних клітин, які інфільтрували тканини печінки, що необхідно враховувати під час вибору тактики ведення даної категорії пацієнтів.

Підтвердженням може бути клінічний випадок №1. Хворий В, 58 років, якому діагноз множинної мієломи встановлено вперше у вересні 2018 року. Діагноз «множинна мієлома» пацієнту встановлено у вересні 2018 року.

З 19.09 2018 р. хворому призначено цитостатичну терапію згідно з режимом Cycle-Thal-Dex (циклофосфамід 100 мг на добу, талідомід 100 мг на добу, дексаметазон блоками по 4 дні у дозі 40 мг на добу). Проведено 4 курси ХТ за режимом Cycle-Thal-Dex. В якості супровідної терапії було призначено: золедронову кислоту 4 мг 1 раз в 4 тижні (профілактика літичних деструкцій кісток); алопуринол 300 мг на добу (профілактика синдрому лізису пухлини); пантопразол 40 мг/добу вранці (профілактика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони на фоні дексаметазону), кардіомагніл 75 мг на добу (профілактика тромботичних ускладнень на фоні прийому талідоміду); піридоксину гідрохлорид (вітамін В6 200 мг на добу (профілактики нейропатії на фоні талідоміду).

Нами співставлялись особливості патоморфологічних змін аутопсійних зразків тканин печінки і біохімічних показників функціональних печінкових тестів. На момент встановлення діагнозу у пацієнта в мієлограмі виявлено 10% плазматичних клітин, моноклональний парапротеїн класу IgA-Lambda в сироватці крові у γ -зоні електрофореграми в концентрації 6,74 г/л. У гемограмі пацієнта до проведення ХТ спостерігалось збільшення ШОЕ до 34 мм/год, всі інші показники знаходились у межах нормальних значень: еритроцити $4.53 \times 10^{12}/л$, рівень гемоглобіну 140 г/л, тромбоцити $355 \times 10^9/л$, лейкоцити $7,4 \times 10^9/л$, паличкаоядерні нейтрофіли – 9%, сегментоядерні нейтрофіли – 52%, лімфоцити 33%, моноцити 6%.

За результатами комп'ютерної томографії органів грудної клітки виявлені множинні вогнища літичної деструкції в кістках черепа, ребер, грудини, правої лопатки, тіл хребців Th11-S1, тазу, обох плечових кістках, а також солідні компоненти в ділянці переднього відрізка III ребра справа та VI ребра зліва по передній пахвинній лінії.

За даними магнітно-резонансної томографії попереково-крижового відділу хребта, діагностовано наявність м'якотканинного компоненту в епідуральному просторі справа на рівні S1-S2, розмірами 12x24x42 мм, що деформує та відтісняє спинномозковий корінець.

В біохімічному аналізі крові: загальний білок 79 г/л, альбумін 32 г/л, ЗБ 10,5 мкмоль/л, прямий – 4,1 мкмоль/л, непрямий – 6,4 мкмоль/л, АЛАТ 26 Од/л, АсАТ – 19 Од/л, креатинін – 82 мкмоль/л, сечовина – 6,7 ммоль/л, кальцій загальний – 2,37 ммоль/л, ГГТП – 41 Од/л, ЛФ – 86 Од/л, β 2-мікроглобулін – 4,07 мг/л. Отже, до початку проведення специфічної терапії показники функціонального стану печінки знаходились у межах норми (рис. 6.3).

Хворому встановлено клінічний діагноз: С90.0 Множинна мієлома, IgA/Lambda, III А стадія (Durie, Salmon), II стадія (ISS) з ураженням кісток черепа, ребер, грудини, правої лопатки, тіл хребців Th11-S1, тазу, обох плечових кісток, з м'якотканинними компонентами: в епідуральному просторі справа на рівні S1-S2 (МРТ від 21.08.18 р.), у ділянці переднього відрізка III ребра справа та VI ребра зліва по передній пахвинній лінії (КТ ОГК від 05.09.18р.), вперше діагностована. Вторинна компресійно-ішемічна радикулопатія L5 корінця справа.

Пацієнту проведено 4 курси згідно з режимом Cycle-Thal-Dex, після чого зафіксовано досягнення неспіттвердженої дуже доброї часткової відповіді: М-градієнт у сироватці крові та в сечі не виявлено. Під час об'єктивного обстеження спостерігалось зменшення солідних компонентів у ділянці переднього відрізка III ребра справа та VI ребра зліва по передній пахвинній лінії. На фоні специфічної терапії у біохімічному аналізі крові на фоні 1-го і 2-го курсів виявлено зростання активності АЛТ, ГГТП і ЛФ до 2-х ВМН, що зникло без призначення будь-якої терапії (рис. 6.3.). Тобто, у даного пацієнта ХТ не призводила до значущих порушень функціонального стану печінки. Спостерігався розвиток зворотної гепатотоксичної реакції за змішаним типом, мінімальної активності.

14 січня 2019 року пацієнт був госпіталізований з метою проведення чергового курсу ХТ. Проте, 21 січня 2019 року у хворого розвинувся тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки, що ускладнився тромбоемболією легеневої артерії (24.01.19).

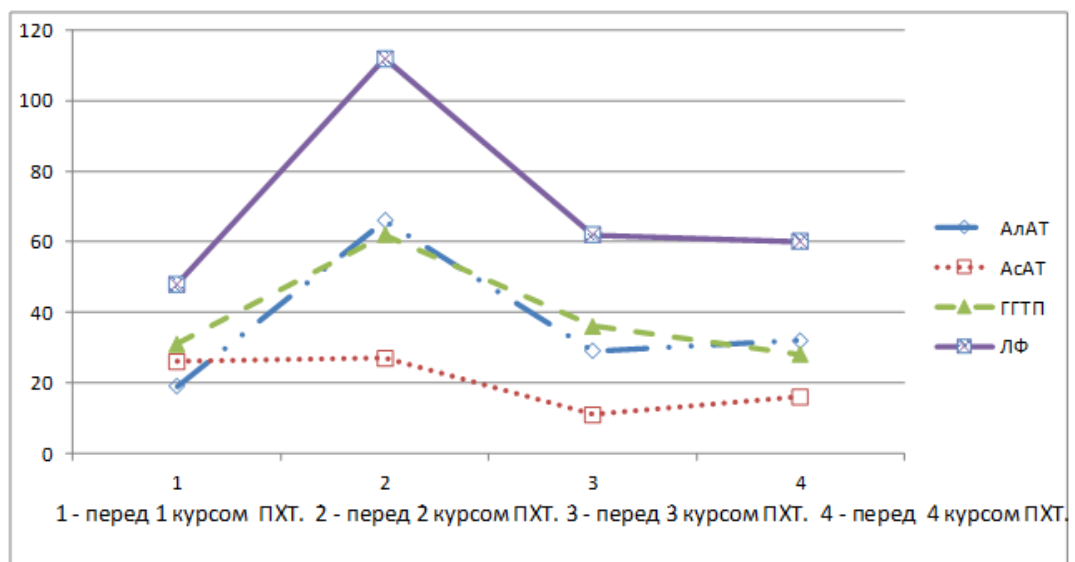


Рис. 6.3. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворого В, 1960 р., на множинну мієлому в динаміці ХТ.

Патологоанатомічний діагноз: Множинна мієлома (плазмоцитома) з ураженням кісток черепа, ребер, грудини, правої лопатки, тіл хребців Th11-S1, тазу, плечових кісток з м'якотканинною інфільтрацією стравоходу, діафрагми, печінки, підшлункової залози, легень, лімфатичних вузлів воріт печінки, брижейки тонкої і товстої кишки, сальника. Тромбоз гілок легеневої артерії та судин дрібного та середнього калібру. Ураження печінки, які виявлені при патогістологічному дослідженні макроскопічно, характеризувались збільшенням органу в розмірах, під капсулою визначались крововиливи, колір блідий. Поверхня дрібнозерниста з жовтуватими пухирцями (рис. 6.14).

На великих збільшеннях світлового мікроскопу візуалізувався внутрішньопечінковий холестаза. У периферичних зонах часточок визначались ексцентричні дрібні, іноді великі поліморфні плазмодитарні інфільтрати в складі яких, окрім плазмодитів локалізувались малі лімфоцити та макрофаги (рис. 6.5.).

При гістологічному дослідженні тканини печінки встановлено збільшення кількості сполучної тканини, порушення трабекулярної структури. З боку паренхіми виявлявся макровезикулярний стеатоз (рис. 6.6).

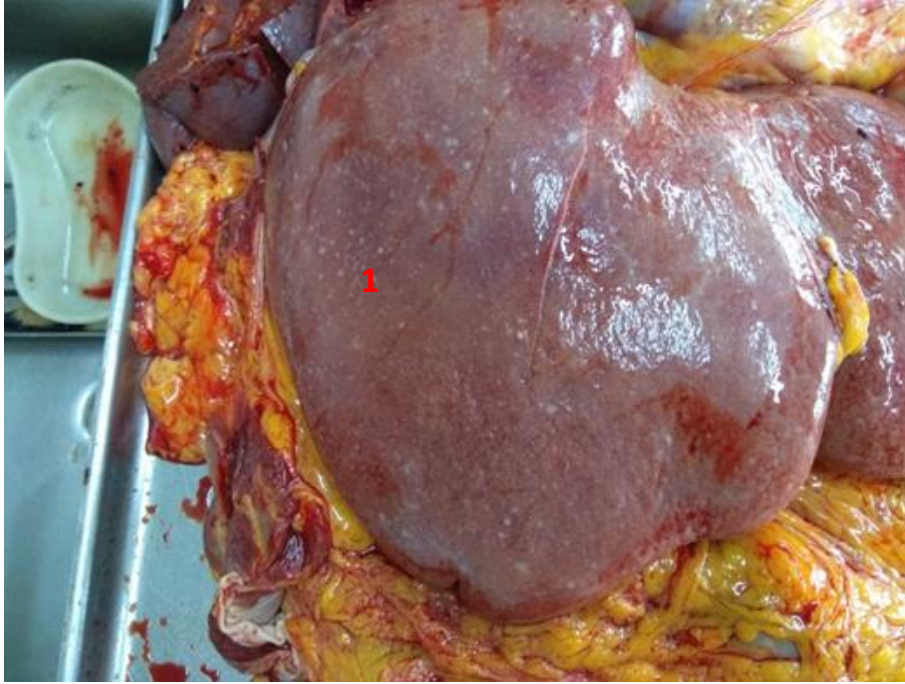


Рис. 6.4. Макропрепарат печінки у хворого на ММ. 1- інфільтрація печінки пухлиною.

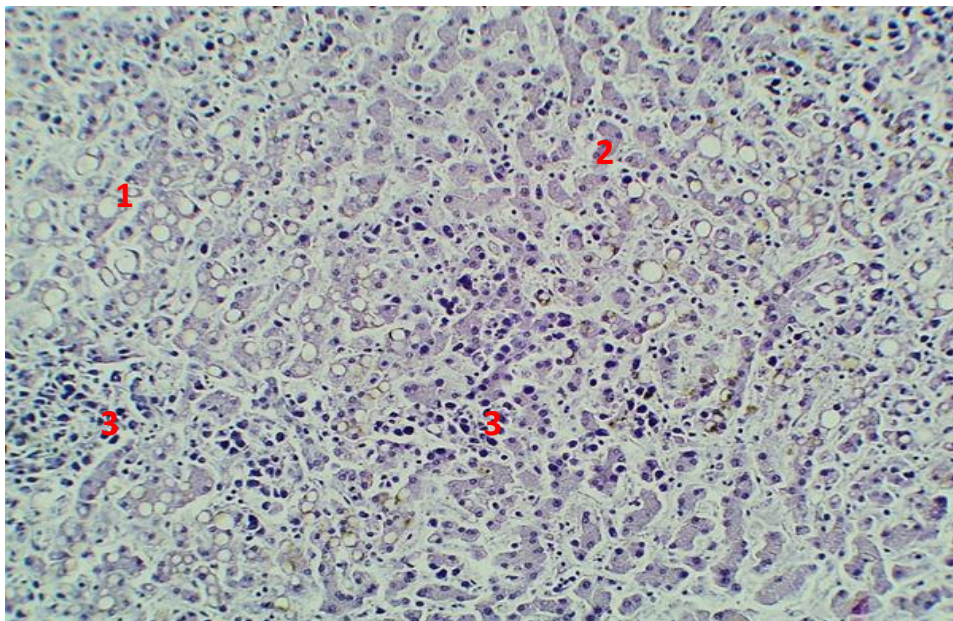


Рис. 6.5. Мікроскопічна структура печінки при ММ:
1 – акровезикулярний стеатоз; 2 – порушення трабекулярної структури часточок; 3 – інфільтрація плазматичними клітинами. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x 200.

Отже, у хворого на множинну мієлому може спостерігатись широкий спектр морфологічних змін, які характеризуються формуванням стеатозу печінки, на ризик розвитку якого може впливати тривала терапія дексаметазоном у цитостатичних дозах. Крім цього, виявлені ознаки внутрішньопечінкового холестазу, який не асоціювався із відповідними порушеннями функціональних печінкових тестів.

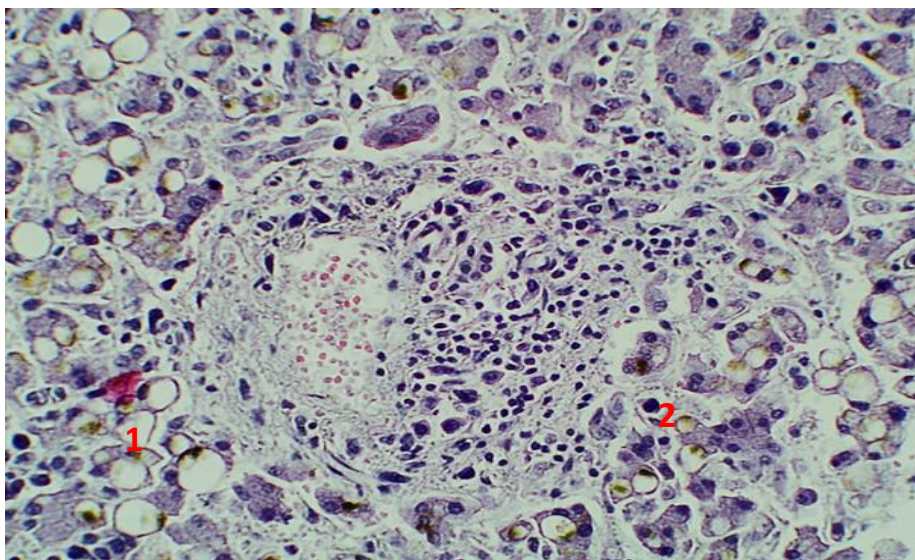


Рис. 6.6. Мікроскопічна структура печінки при ММ:

1 – внутрішньопечінковий холестааз; 2 – інфільтрація перицентральної зони часточки печінки плазматичними клітинами. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x 400.

Найбільший інтерес у даному клінічному випадку належить саме наявності інфільтрації тканин печінки плазматичними клітинами, зважаючи на досягнення дуже доброї часткової відповіді на ХТ.

Особливого клінічного значення у діагностиці пухлинної інфільтрації печінки має визначення її клінічних і біохімічних проявів. Згідно із даними окремих клінічних досліджень [16, 17], наявність пухлинної інфільтрації печінки асоціюється із симптомами інтоксикації, гепатомегалією, а у біохімічному аналізі крові – із зростанням активності ЛФ. Під час проведених нами, досліджень заключень аутопсійного матеріалу ми також зафіксували

зростання активності ЛФ у хворих на гострі і хронічні гемобластози із пухлинною інфільтрацією печінки.

Підтвердженням отриманих результатів може бути клінічний випадок №2.

Хвора Б, 1978 року народження (36 років на момент постановки діагнозу ГЛЛ), госпіталізована у гематологічне відділення КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» 17 вересня 2019 року зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність, відчуття нестачі повітря, легке головокружіння при зміні положення тіла, головний біль.

За даними анамнезу, діагноз ГЛЛ пацієнтці було встановлено в лютому 2015 року на підставі змін у гемограмі (17% бластних клітин), мієлограмі (78% бластних клітин), даних цитохімічного дослідження (від 23.02.2015 – мієлопероксидаза негативна, α -нафтилестераза негативна, PAS-реакція позитивна гранулярна в 15% бластних клітин). Пацієнтка отримувала лікування відповідно до стандартів із чітким дотриманням доз і режимів введення препаратів. Проведено специфічну ХТ за протоколом Hoelzer: індукцію ремісії, консолідацію ремісії і підтримуючу терапію.

У вересні 2019 року у хворої розвинувся перший пізній рецидив ГЛЛ, із характерними змінами у гемограмі (еритроцити $1.97 \times 10^{12}/\text{л}$, рівень гемоглобіну 60 г/л, тромбоцити $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити $29,86 \times 10^9/\text{л}$, бластні клітини 39%, базофіли 0%, еозинофіли 1%, п/я нейтрофіли 0%, с/я нейтрофіли 32%, лімфоцити 24%, моноцити 4%, ШОЕ 76 мм/год) та мієлограмі (86% бластних клітин – інфільтрація кісткового мозку бластними клітинами, пригнічення нормальних паростків кровотворення). Одночасно у біохімічному аналізі крові було виявлено: загальний білок 64 г/л, білірубін загальний 11,9, прямий 7,8, непрямий 4,1 мкмоль/л, АлАТ 14 Од/л, АсАТ 55 Од/л, ГГТП 78 Од/л ЛФ 51 Од/л, креатинін 254,0 мкмоль/л, сечовина 28,6 ммоль/л. Отже, порушення функціонального стану печінки відповідали змішаному синдрому з мінімальною активністю.

З 21.09.19 року хворій проведено першу фазу індукції ремісії згідно з режимом Hoelzer, яка передбачала введення даунобластину 60 мг/добу у 1, 8, 15, 22 дні, вінкристину 2 мг/добу у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні, застосування преднізолону перорально у добовій дозі 100 мг, уведення L-аспарагінази 10000 Од з 15-го дня через день, всього 4 введення. Ендолюмбально з метою профілактики нейролейкемії вводили цитозар 40 мг, дексаметазон 4 мг та метотрексат 15 мг. Замісна терапія препаратами крові передбачала: з метою лікування анемічного синдрому – застосування трансфузій еритроцитів, з метою корекції рівню тромбоцитів та лікування геморагічного синдрому – трансфузії концентрату тромбоцитів та свіжезамороженої плазми. Супровідна терапія включала: з метою профілактики синдрому пухлинного лізису використання алопуринолу 300 мг/добу, з антиеметичною метою – ондансетрону 8 мг/добу, з метою корекції нейтропенії – філстиму 30 млн Од на добу, з метою профілактики бактеріальних ускладнень на фоні нейтропенії – ципрофлоксацину 1000 мг/добу, з метою профілактики грибкових інвазій – флуконазолу 100 мг/добу, проводили дезінтоксикаційну та інфузійну терапію – стерофундином, розчином Рінгера, розчином глюкози 5%.

На момент завершення першої фази індукційної ХТ стан хворої погіршився, спостерігалась цитостатична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія (у гемограмі: еритроцити $3,03 \times 10^{12}/\text{л}$, рівень гемоглобіну 79 г/л, тромбоцити $24 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити $0,8 \times 10^9/\text{л}$, у лейкоформулі нараховано 25 клітин, з них 1 міелоцит, 2 метаміелоцити, 3 п/я нейтрофіли, 8 с/я нейтрофілів, 10 лімфоцитів, 1 моноцит, ШОЕ 17 мм/год). Одночасно на 28-й день лікування спостерігався розвиток ураження печінки змішаного типу тяжкого ступеню. У біохімічному аналізі крові виявлено наступні порушення функціонального стану печінки: загальний білок 44,5 г/л, білірубін загальний 194,9, прямий 157,4, непрямий 37,5 мкмоль/л, АЛАТ 500 Од/л, АсАТ 542 Од/л, ЛФ 634 Од/л, ГГТП 1217 Од/л, креатинін 87 мкмоль/л, сечовина 10 ммоль/л. Стан хворої прогресивно погіршувався, незважаючи на комплексне лікування та проведені заходи, зростала поліорганна недостатність. 24.10.19 р. хвора померла. За

результатами протоколу патологоанатомічного дослідження №391 виявлено виражену інфільтрацію бластними клітинами кісткового мозку, печінки, селезінки.

Таким чином, під час первинного обстеження пацієнтки із рецидивом ГЛЛ не зафіксовано виражених симптомів інтоксикації, рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові не перевищував $30 \times 10^9/\text{л}$, у біохімічному аналізі крові не зафіксовано значущих порушень печінкових тестів. Мали місце зростання активності АСТ і ГГТП мінімального ступеня тяжкості. Отже, не можливо було запідозрити наявність пухлинної інфільтрації печінки. Хоча під час оцінки показників біохімічного аналізу крові у хворих із пухлинною інфільтрацією печінки, які померли на фоні прогресії ГЛ, спостерігалось помірне підвищення саме АСТ. Саме під дією препаратів цитостатичного ряду спостерігалось різке порушення показників біохімічного аналізу крові, яке характеризувалось комбінованим зростанням активності АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ. Подібні результати ми отримали під час оцінки функціонального стану печінки у хворих на ГЛ за даними аутопсій.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. Сучасна гастроентерологія. 2019;4(108):5-11. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-5>

РОЗДІЛ VII

**ОЦІНКА ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ, БІОХІМІЧНИХ
ХАРАКТЕРИСТИК І ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ
УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ
НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ
(КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

7.1. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

На першому етапі дослідження до ХТ було проведено співставлення змін показників гематологічної і біохімічної панелі у хворих на фоні дебюту гемобластозу з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння. Дана оцінка має особливого значення з метою визначення ролі онкогематологічного захворювання у формуванні уражень печінки. Оскільки надмірна вага і ожиріння належить до факторів ризику виникнення гепатотоксичних реакцій під дією ксенобіотиків, було проведено аналіз і співставлення антропометричних даних і змін загального і біохімічного аналізів крові обстежених пацієнтів.

За результатами оцінки антропометричних даних виділено I групу хворих на ГМЛ із нормальною вагою і II групу хворих на ГМЛ із надмірною вагою. За показником віку хворі у групі порівняння не відрізнялись ($p > 0,05$ за t і W критеріями). Середній вік хворих I групи із нормальним ІМТ склав $49,52 \pm 3,92$ (95% СІ 41,34-57,71) років, у пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням – $58,16 \pm 2,4$ (95% СІ 53,29-63,03) років. За гендерним співвідношенням особи жіночої статі склали 28% (6/21) пацієнтів I групи із нормальною вагою і 65% (25/38) хворих II групи із надмірною вагою і ожирінням. Пацієнти жіночої статі у I групі хворих на ГМЛ з надмірною вагою

зустрічались у 1,7 раза частіше, ніж у II групі (RR=1,73; 95% CI=1,12-2,68; $p<0,05$).

Під час проведення оцінки антропометричних даних виявлено, що зріст пацієнтів у групах порівняння та практично здорових осіб достовірно не відрізнявся ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.1). Вага у хворих II групи перевищувала у 1,3 раза показник пацієнтів I групи ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і практично здорових осіб ($p=0,0002$ за t і W критеріями) (табл. 7.1). Відповідно, ІМТ у хворих II групи був вищим у 1,4 раза, ніж у пацієнтів I групи ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і практично здорових осіб ($p<0,0001$ за t і W критеріями) (табл. 7.1). У когорті хворих на ГМЛ особи із надмірною вагою і ожирінням склали 64,4% (38/59) обстежених.

Таблиця 7.1

Антропометричні показники хворих I і II групи (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I (n=21)	II (n=38)	
Зріст, см	172,1±1,75 95% CI 168,5-175,8	168,9±1,48 95% CI 165,9-171,9	172,5±1,76 95% CI 168,8-176,1
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
Вага, кг	62,71±1,85 95% CI 58,86-66,57	83,50±1,35 95% CI 80,76-86,24	63,30±1,89 95% CI 59,33-67,27
p	$p_1<0,0001$	$p_3=0,0002$	$p_2>0,05$
ІМТ, кг/м ²	20,96±0,40 95% CI 20,12-21,80	29,02±0,46 95% CI 28,08-29,96	20,85±0,31 95% CI 20,18-21,51
p	$p_1<0,0001$	$p_3<0,0001$	$p_2>0,05$

Примітка: ПЗ – практично здорові; p ($p<0,05$) – достовірна різниця між показниками: p_1 – показниками I і II груп; p_2 – показниками I групи і ПЗ; p_3 – показниками II групи і ПЗ.

Проведено первинну оцінку показників гематологічної панелі у хворих на ГМЛ I і II груп до проведення ХТ (табл. 7.2). Лейкоцитоз із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$, який належить до факторів негативного прогнозу, виявлено у 66,7% (14/21) пацієнтів I групи із нормальною вагою і 32,4% (13/38) хворих II групи із надмірною вагою і ожирінням. Таким чином, нормальна вага хворих на ГМЛ асоціювалась із підвищенням у 1,9 раза ризику розвитку гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ (RR=1,94; 95% CI=1,14-3,32; $p < 0,05$). Одночасно за умов надмірної ваги і ожиріння спостерігалось зменшення ризику розвитку гіперлейкоцитозу більше $30 \times 10^9/\text{л}$ (RR=0,51; 95% CI=0,30-0,88; $p < 0,05$). Середній рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові у хворих на ГМЛ I групи із нормальним ІМТ зростав у 6,7 раза ($p = 0,0008$ за t і W критеріями), а у пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням – у 5,1 раза ($p > 0,05$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.2). Підвищення рівня лейкоцитів у групах порівняння відбувався за рахунок бластних клітин, середній рівень яких для пацієнтів I групи склав $47,43 \pm 7,29$ (95% CI 32,22-62,63)% і $28,26 \pm 10,51$ (95% CI 6,34-50,19) $\times 10^9/\text{л}$, а для II групи – $31,58 \pm 4,93$ (95% CI 21,59-41,56)% і $18,16 \pm 6,58$ (95% CI 1,97-67,47) $\times 10^9/\text{л}$. Відсоток бластних клітин у хворих I групи із нормальним ІМТ у 1,5 раза перевищував показник пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням II групи ($p = 0,02$ за t і W критеріями) (табл. 7.2).

У I групі хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ зниження рівня гемоглобіну ступінь I за СТСАЕ зафіксовано у 23,8% (5/21) хворих, ступінь II – у 28,6% (6/21), ступінь III – у 19% (4/21), ступінь IV – у 28,6% (6/21) пацієнтів. У II групі хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зниження рівня гемоглобіну ступінь I за СТСАЕ зареєстровано у 10,5% (4/38) хворих, ступінь II – у 31,6% (12/38), ступінь III – у 34,2% (13/38), ступінь IV – у 23,7% (9/38) пацієнтів.

Анемія тяжкого ступеню із зниженням рівня гемоглобіну нижче 80 г/л, що відповідає ступеню III-IV за СТСАЕ, мала місце у 76,2% (16/21) хворих I групи і у 89,5% (34/38) пацієнтів II групи. Надмірна вага і ожиріння у хворих

на ГМЛ не асоціювалась із ризиком формування анемії тяжкого ступеню (RR=1,17; 95% CI=0,90-1,53; $p>0,05$). Середнє значення еритроцитів у хворих I і II груп знижувалось у 1,9 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями для I групи; $p<0,0001$ за t і W критеріями для II групи), а гемоглобіну – у 1,9 і у 1,8 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.2).

У I групі хворих на ГМЛ із нормальною вагою зниження рівня тромбоцитів I ступінь за STCAE зафіксовано у 27,4% (10/21) хворих, II ступінь – у 33,3% (7/21), III ступінь – у 23,8% (5/21), IV ступінь – у 14,3% (3/21) пацієнтів. У II групі хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зниження рівня тромбоцитів I ступінь за STCAE зареєстровано – у 10,5% (4/38), II ступінь – у 34,2% (13/38), III ступінь – у 18,4% (7/38), IV ступінь – у 26,3% (10/38) пацієнтів. Тяжкий ступінь тромбоцитопенії, що відповідає III-IV ступеню за STCAE, виявлено у 38,1% (8/21) хворих I групи і у 44,7% (17/38) пацієнтів II групи. Надмірна вага і ожиріння не асоціювалась із ризиком формування тромбоцитопенії тяжкого ступеню (RR=1,17; 95% CI=0,61-2,25; $p>0,05$). Рівень тромбоцитів у хворих I групи знижувався у 1,9 раза ($p=0,006$ за t і W критеріями), у пацієнтів II групи – у 4,6 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.2). До того ж у пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням рівень тромбоцитів у 2,4 раза був нижчим, ніж у хворих із нормальною вагою I групи ($p=0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.2).

Таким чином, у хворих на ГМЛ не залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння у загальному аналізі крові виявлені зміни, що відповідають розгорнутій клінічній картині онкогематологічного захворювання, а саме лейкоцитоз, анемія, тромбоцитопенія. Проте у пацієнтів із нормальною вагою рівень лейкоцитів був достовірно вищим порівняно із хворими із надмірною вагою і ожирінням. Зворотна залежність спостерігалась стосовно середнього рівня тромбоцитів, мінімальні цифри яких зафіксовані у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням.

Таблиця 7.2

Показники гемограми у хворих I і II груп до хіміотерапії (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I (n=21)	II (n=38)	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	41,53±11,75; 95% CI 17,02-66,04	31,50±7,74; 95% CI 15,81-47,19	6,15±0,19; 95% CI 5,73-6,56
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 = 0,0008$
БК, %	47,43±7,29; 95% CI 32,22-62,63	31,58±4,93; 95% CI 21,59-41,56	-
p	$p_1 = 0,02$	-	-
БК, $\times 10^9/\text{л}$	28,26±10,51; 95% CI 6,34-50,19	18,16±6,58; 95% CI 1,97-67,47	-
p	$p_1 > 0,05$	-	-
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,42±0,19; 95% CI 2,02-2,82	2,40±0,09; 95% CI 2,21-2,59	4,5±0,05; 95% CI 4,4-4,6
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 < 0,0001$	$p_2 = 0,04$
Гемоглобін, г/л	73,19±5,19; 95% CI 62,35-84,03	76,71±2,88; 95% CI 48,31-97,38	136,4±1,7; 95% CI 132,8-139,9
	$p_1 > 0,05$	$p_3 < 0,0001$	$p_2 < 0,0001$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	107,4±28,33; 95% CI 48,28-166,5	45,36±10,26; 95% CI 23,20-67,52	210,2±4,7; 95% CI 200,2-220,2
p	$p_1 = 0,05$	$p_3 < 0,0001$	$p_2 = 0,006$

Примітка: ПЗ – практично здорові; БК – бластні клітини; p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками I і II груп; p_2 – показниками I групи і ПЗ; p_3 – показниками II групи і ПЗ.

Під час первинного обстеження на фоні розгорнутої клінічної картини ГМЛ у хворих I і II груп було діагностовано ураження печінки, які обумовлені переважно впливом онкогематологічного захворювання. Так, порушення біохімічних печінкових тестів виявлені у 38,1% (8/21) пацієнтів I групи із нормальною вагою і у 52,6% (20/38) хворих II групи із надмірною вагою і ожирінням. Отже, до ХТ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням не виявлено статистично значущого зростання ризику формування уражень печінки порівняно із пацієнтами, що мали нормальний ІМТ (RR=1,32; 95% CI=0,71-2,43; p>0,05).

Характер порушень печінкових тестів у I групі хворих на ГМЛ із нормальною вагою відповідав цитолітичному синдрому у 12,5% (1/8) хворих, холестатичному – у 62,5% (5/8), змішаному синдрому – у 25% (2/8) пацієнтів, що у 8 випадках супроводжувалось зниженням вмісту загального білку сироватки крові і у 1 випадку – формуванням гіпербілірубінемії. Підвищення активності трансаміназ у пацієнтів I групи знаходилось у межах I ступеню за СТСАЕ. У II групі хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням характер порушень печінкових тестів відповідав цитолітичному синдрому у 30% (6/20) пацієнтів, холестатичному – у 45% (9/20), змішаному синдрому – у 25% (5/20) хворих, що у 6-ти випадках супроводжувалось зниженням вмісту загального білку і у 3-х – підвищенням рівня загального білірубіну у сироватці крові. Порушення біохімічних печінкових тестів у II групі не перевищували I ступінь за СТСАЕ. Таким чином, ураження печінки у хворих на ГМЛ до проведення ХТ обумовлені у першу чергу онкогематологічним захворюванням. Проте спостерігалась чітка тенденція до зростання частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням.

Активність АЛТ у сироватці крові перевищувала ВМН у 14,3% (3/21) хворих I групи і у 26,3% (10/38) пацієнтів II групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ супроводжувався тенденцією до підвищення ризику зростання активності АЛТ у сироватці крові (RR=1,84; 95% CI=0,56-

5,96; $p > 0,05$). Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих I групи зростали у 1,8 раза ($p = 0,02$ за t і W критеріями), а II групи – у 1,9 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.3).

Активність АСТ у сироватці крові перевищувала ВМН у 4,76% (1/21) хворих I групи із нормальною вагою і у 22,2% (8/38) пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням. Фактор надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ супроводжувався тенденцією до підвищення ризику зростання активності АСТ у сироватці крові ($RR = 4,42$; 95% $CI = 0,59-32,97$; $p > 0,05$).

Таблиця 7.3

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові хворих I і II груп ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I (n=21)	II (n=38)	
АЛТ, Од/л	26,14±4,93 95% CI 15,84-36,44	28,26±2,47 95% CI 23,26-33,26	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,001$	$p_2 = 0,02$
АСТ, Од/л	21,24±2,14 95% CI 16,77-25,71	27,42±3,02 95% CI 21,29-33,55	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,02$	$p_2 > 0,05$
Загальний білок, г/л	69,53±1,73 95% CI 65,92-73,15	71,73±1,25 95% CI 69,19-74,27	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками I і II груп; p_2 – показниками I групи і ПЗ; p_3 – показниками II групи і ПЗ.

Середні значення активності АСТ у сироватці крові хворих II групи із надмірною вагою і ожирінням підвищувались у 1,5 раза порівняно із нормою

($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 7.3). У пацієнтів I групи із нормальним ІМТ активність АСТ у сироватці крові до ХТ достовірно не відрізнялась від показника практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.3).

Проте рівень загального білку знижувався у 38,1% (8/21) хворих I групи із нормальною вагою і у 15,8% (6/38) пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням. Наявність надмірної ваги і ожиріння приводило до тенденції до зменшення ризику формування гіпопротеїнемії на фоні розгорнутої клінічної картини ГМЛ (RR=0,41; 95% CI=0,16-1,03; $p>0,05$). Середні значення вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів I і II груп достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.3).

Активність ГГТП у сироватці крові перевищувала ВМН у 23,8% (5/21) хворих I групи із нормальною вагою і у 28,9% (11/38) пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням. Фактор надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ не призводив до зростання ризику підвищення активності ГГТП у сироватці крові (RR=1,21; 95% CI=0,49-3,03; $p>0,05$). Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих I групи підвищувались у 1,8 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями), пацієнтів II групи – у 1,9 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 7.4).

Подібна тенденція спостерігалась і стосовно активності ЛФ у сироватці крові хворих на ГМЛ, яка перевищувала ВМН у 28,6% (6/21) хворих I групи із нормальною вагою і у 39,69% (15/38) пацієнтів II групи із надмірною вагою і ожирінням. Наявність надмірної ваги і ожиріння сприяла формуванню тенденції до зростання ризику підвищення активності ЛФ у сироватці крові у хворих на ГМЛ (RR=1,21; 95% CI=0,49-3,03; $p>0,05$). Середні значення активності ЛФ у сироватці крові хворих I і II груп зростали у 1,7 раза ($p=0,0009$ за t і W критеріями) і у 2 рази ($p=0,0009$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.4).

За первинною оцінкою рівня сечовини сироватки крові обстежених пацієнтів із ГМЛ не зафіксована тенденція до зростання показника за умов

наявності надмірної ваги і ожиріння. Середні значення вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів I і II груп у 2 рази ($p=0,001$ за t і W критеріями) і у 1,9 рази ($p=0,0004$ за t і W критеріями) відповідно перевищували показник практично здорових осіб (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові хворих I і II груп ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I (n=21)	II (n=38)	
ГГТП, Од/л	38,14±2,62 95% CI 32,67-43,61	40,87±2,14 95% CI 36,52-45,22	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 < 0,0001$	$p_2 = 0,0001$
ЛФ, Од/л	105,9±10,39 95% CI 84,17-127,5	125,2±9,89 95% CI 105,2-145,3	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,0009$	$p_2 = 0,0009$
Сечовина, ммоль/л	8,27±1,22 95% CI 5,72-10,83	7,91±1,15 95% CI 5,57-10,24	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,0004$	$p_2 = 0,001$

Роль онкогематологічного захворювання у формуванні уражень печінки обстежених пацієнтів I групи підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і активністю ЛФ ($r=+0,69$; $p=0,001$ за Пірсоном) і активністю ГГТП сироватки крові ($r=+0,44$; $p=0,04$ за Пірсоном). Подібні залежності зафіксовані і у хворих на ГМЛ II групи із надмірною вагою і ожирінням, а саме наявність прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і активністю ЛФ у сироватці крові ($r=+0,53$; $p=0,001$ за Пірсоном) і активністю ГГТП сироватки крові ($r=+0,38$; $p=0,01$ за Пірсоном). У хворих на ГМЛ II групи із надмірною вагою і ожирінням виявлено наявність помірного прямого кореляційного зв'язку між вагою

пацієнтів і рівнем сечовини у сироватці крові ($r=+0,41$; $p=0,01$ за Пірсоном). Наявність надмірної ваги і ожиріння асоціювалась із зростанням частоти уражень печінки змішаного типу. Отримані нами результати дослідження підтверджуються наявністю у хворих II групи прямого кореляційного зв'язку між активністю АСТ і активністю ГГТП ($r=+0,40$; $p=0,01$ за Пірсоном) та між активністю АСТ і вмістом сечовини сироватки крові ($r=+0,49$; $p=0,002$ за Пірсоном).

Вміст БЗ у сироватці крові хворих на ГМЛ перевищував ВМН у 4,76% (1/21) хворих I групи і у 7,9% (3/38) пацієнтів II групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння не призводило до достовірного підвищення ризику формування гіпербілірубінемії ($RR=1,65$; 95% $CI=0,18-14,95$; $p>0,05$). Проте у хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ під час первинного обстеження не зафіксовано значущого підвищення середнього показника концентрації БЗ у сироватці крові порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

**Показники вмісту БЗ, БП, БН у сироватці крові хворих I і II груп
($M\pm m$)**

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	I (n=21)	II (n=38)	
БЗ, мкмоль/л	11,65±0,97 95% CI 9,61-13,69	14,29±1,30 95% CI 11,64-16,93	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,02$	$p_2>0,05$
БП, мкмоль/л	4,90±0,77 95% CI 3,29-6,52	4,64±0,39 95% CI 3,84-5,44	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
БН, мкмоль/л	6,75±0,44 95% CI 5,83-7,66	9,70±0,98 95% CI 7,72-11,68	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,03$	$p_2>0,05$

Одночасно рівень БЗ у сироватці крові хворих на ГМЛ II групи із надмірною вагою і ожирінням зростав у 1,5 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із показником норми без достовірної різниці з хворими на ГМЛ із нормальним ІМТ (табл. 7.5). Підвищення вмісту БЗ відбувалось за рахунок непрямой фракції білірубину, рівень якого перевищував показник практично здорових осіб в 1,4 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) (табл. 7.5).

Таким чином, вплив ГМЛ на показники біохімічних печінкових тестів полягає у формуванні уражень печінки переважно із холестатичним і змішаним синдромами, які чітко асоціюються із рівнем лейкоцитозу за рахунок бластних клітин. Зростання об'єму пухлинної маси за умов ГЛ призводить до підвищення ризику розвитку холестатичного синдрому. З іншого боку, первинне ураження печінки у даній категорії хворих сприяє зростанню імовірності виникнення очікуваних гепатотоксичних реакції на фоні введення препаратів цитостатичного ряду.

7.2 Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

У хворих із первинно встановленим діагнозом ГЛЛ було проведено оцінку характеру факторів ризику формування уражень печінки, із урахуванням впливу онкогематологічного захворювання, а також фактору ожиріння. Серед обстежених пацієнтів із вперше виявленим ГЛЛ особи з надмірною вагою склали 57,7% (30/52). Пацієнти із нормальною вагою виділені у III групу, а з надмірною вагою і ожирінням – у IV групу. За віковим показником пацієнти у групах порівняння не відрізнялись ($p>0,05$ за t і W критеріями). Так, вік хворих на ГЛЛ III групи склав $41,27\pm 4,19$ (95% СІ 32,56-49,99), IV групи із надмірною вагою і ожирінням – $47,63\pm 2,23$ (95% СІ 43,06-52,21) років. У хворих на ГЛЛ III групи із нормальною вагою кількість осіб

жіночої статі складала 50% (11/22), а у IV групі із надмірною вагою і ожирінням – 43,3% (13/30).

Відповідно до результатів оцінки антропометричних даних пацієнтів, зріст хворих у групах порівняння та практично здорових осіб достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.6). Вага у хворих III групи зростала у 1,2 раза ($p = 0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із пацієнтами IV групи і практично здоровими особами (табл. 7.6). ІМТ у хворих IV групи був вищим у 1,3 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), ніж у пацієнтів III групи і практично здорових осіб (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Антропометричні показники хворих на ГМЛ III і IV групи, ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	III (n=22)	IV (n=30)	
Зріст, см	174,2±1,78 95% CI 170,5-177,9	171,7±1,72 95% CI 168,1-175,2	172,5±1,76 95% CI 168,8-176,1
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
Вага, кг	66,45±1,85 95% CI 62,59-70,32	81,97±2,30 95% CI 77,26-86,68	63,30±1,89 95% CI 59,33-67,27
p	$p_1 = 0,0001$	$p_3 = 0,0001$	$p_2 > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	21,73±0,34 95% CI 21,03-22,44	27,77±0,69 95% CI 26,36-29,18	20,85±0,31 95% CI 20,18-21,51
p	$p_1 < 0,0001$	$p_3 < 0,0001$	$p_2 > 0,05$

Примітка: ПЗ – практично здорові, p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками III і IV груп; p_2 – показниками III групи і ПЗ; p_3 – показниками IV групи і ПЗ.

Під час аналізу показників загального аналізу крові у хворих III і IV груп зафіксовані зміни, що характерні для розгорнутої картини ГЛЛ, а саме формування лейкоцитозу, анемії і тромбоцитопенії. Гіперейкоцитоз із рівнем

лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$, який представляє собою негативну прогностичну ознаку, виявлено у 31,8% (7/22) пацієнтів III групи і у 6,7% (2/30) хворих IV групи. Нормальний ІМТ у хворих на ГЛЛ III групи асоціювалась із підвищенням ризику формування гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ (RR=4,77; 95% CI=1,09-20,800; $p < 0,05$) порівняно із пацієнтами IV групи. Одночасно надмірна вага і ожиріння приводила до зменшення ризику розвитку гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів більше $30 \times 10^9/\text{л}$ (RR=0,21; 95% CI=0,05-0,91; $p < 0,05$). Середній рівень лейкоцитів у гематологічній панелі хворих III групи підвищувався у 6,6 рази ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із пацієнтами IV групи і у 1,7 рази ($p=0,003$ за t і W критеріями) відносно практично здорових осіб (табл. 7.7).

У дебюті ГЛЛ зростання рівня лейкоцитів у пацієнтів III і IV груп відбувалось за рахунок бластних клітин, середній рівень яких для пацієнтів III групи склав $51,45 \pm 7,69\%$, $30,50 \pm 8,11 \times 10^9/\text{л}$, а для IV групи – $14,53 \pm 4,05\%$, $7,62 \pm 6,58 \times 10^9/\text{л}$. Відсоток і абсолютна кількість бластних клітин у хворих III групи із нормальною вагою у 3,5 рази ($p=0,001$ за t і W критеріями) і у 4 рази ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно перевищували показник пацієнтів IV групи із надмірною вагою і ожирінням (табл. 7.7).

Асоціацію між рівнем лейкоцитів у загальному аналізі крові і відсотком бластних клітин підтверджує виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів і відсотком бластних клітин у хворих на ГЛЛ III групи ($r=+0,57$; $p=0,006$ за Пірсоном) і між кількістю лейкоцитів і абсолютною кількістю бластних клітин у пацієнтів IV групи ($r=+0,98$; $p=0,02$ за Пірсоном).

У III групі зниження рівня гемоглобіну ступінь I за СТСАЕ зафіксовано у 31,8% (7/22) хворих, ступінь II – у 22,7% (5/22), ступінь III – у 18,2% (4/22), ступінь IV – у 9,1% (2/22) пацієнтів. У IV групі зниження рівня гемоглобіну ступінь I за СТСАЕ зареєстровано у 23,3% (7/30) хворих, ступінь II – у 33,3% (10/30), ступінь III – у 23,3% (7/30), ступінь IV – у 16,7% (5/30) пацієнтів. Анемія тяжкого ступеню із зниженням рівня гемоглобіну нижче 80 г/л, що відповідає за СТСАЕ ступеню II-IV, мала місце у 50% (11/22) хворих III групи

і у 73,3% (22/30) пацієнтів IV групи. Надмірна вага і ожиріння у хворих на ГЛЛ не асоціювалась із ризиком формування анемії тяжкого ступеню (RR=1,46; 95% I=0,92-2,35; $p>0,05$). Середнє значення еритроцитів у загальному аналізі крові хворих III і IV груп у 1,6 ($p<0,0001$ за t і W критеріями для III і IV груп) разів знижувався порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.7). Гемоглобін у гематологічній панелі у пацієнтів III групи зменшувався у 1,5 разів ($p<0,0001$ за t і W критеріями), у хворих IV групи – у 1,6 разів ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно норми (табл. 7.7).

У III групі зниження рівня тромбоцитів ступінь I за STCAE зафіксовано у 13,6% (3/22) хворих, ступінь II – у 18,2% (4/22), ступінь III – у 13,6% (3/22), ступінь IV – у 22,7% (5/22) пацієнтів. У IV групі зниження рівня тромбоцитів ступінь I за STCAE зареєстровано – у 26,7% (8/30), ступінь II – у 10% (3/30), ступінь III – у 23,3% (7/30), ступінь IV – у 10% (3/30) пацієнтів. Тяжкий ступінь тромбоцитопенії, що відповідає за STCAE ступеню III-IV, виявлено у 36,3% (8/22) хворих I групи і у 33,3% (10/30) пацієнтів II групи.

Надмірна вага і ожиріння у хворих на ГЛЛ не асоціювалась із ризиком формування тромбоцитопенії тяжкого ступеню (RR=0,91; 95% CI=0,43-1,94; $p>0,05$). Рівень тромбоцитів у гемограмі хворих III групи із нормальною вагою був у 2,4 разів ($p=0,0006$ за t і W критеріями) нижче норми і у 1,5 разів ($p=0,05$ за t і W критеріями) нижче, ніж у пацієнтів IV групи із надмірною вагою і ожирінням (табл. 7.7). У пацієнтів IV групи рівень тромбоцитів у загальному аналізі крові у 1,5 разів ($p=0,005$ за t і W критеріями) зменшувався порівняно із показником практично здорових осіб (табл. 7.7).

Отже, на фоні ГЛЛ зміни у загальному аналізі крові відповідали розгорнутій клінічній картині онкогематологічного захворювання, а саме спостерігався лейкоцитоз за рахунок бластних клітин, анемія, тромбоцитопенія. Проте у пацієнтів із нормальною вагою рівень лейкоцитів у гемограмі був вищим, а показник тромбоцитів – нижчим, ніж у хворих із надмірною вагою і ожирінням.

Таблиця 7.7

Показники гемограми у хворих III і IV групи, (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	III (n=22)	IV (n=30)	
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	40,66±10,47; CI95% 18,89-62,44	24,00±12,40; CI95% 1,36-49,36	6,15±0,19; ; 95% CI 5,73-6,56
p	p ₁ =0,01	p ₃ >0,05	p ₂ =0,003
БК, %	51,45±7,69; 95% CI 35,46-67,45	14,53±4,05; 95% CI 6,24-22,83	-
p	p ₁ =0,001	-	-
БК, ×10 ⁹ /л	30,50±8,11; 95% CI 13,65-47,36	7,62±4,48; 95% CI 1,56-16,79	-
p	p ₁ =0,004	-	-
Еритроцити, ×10 ¹² /л	2,78±0,18; 95% CI 2,41-3,16	2,80±0,13; 95% CI 2,52-3,08	4,5±0,05; 95% CI 4,4-4,6
p	p ₁ >0,05	p ₃ <0,0001	p ₂ <0,0001
Гемоглобін, г/л	88,07±4,68; 95% CI 78,33-97,81	84,83±5,07; 95% CI 74,75-95,22	136,4±1,7; 95% CI 132,8-139,9
	p ₁ >0,05	p ₃ =0,0001	p ₂ <0,0001
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	88,59±17,34; 95% CI 53,53-124,6	137,2±26,44; 95% CI 83,12-191,3	210,2±4,7; 95% CI 200,2-220,2
p	p ₁ =0,05	p ₃ =0,005	p ₂ =0,0006

Примітка: ПЗ – практично здорові, БК – бластні клітини, p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками III і IV груп; p₂ – показниками III групи і ПЗ; p₃ – показниками IV групи і ПЗ.

У дебюті ГЛЛ до проведення специфічної ХТ у хворих III і IV груп спостерігалось відхилення біохімічних печінкових тестів. Ураження печінки виявлені у 38,1% (11/22) пацієнтів III групи із нормальною вагою і у 83,3% (25/30) хворих IV групи із надмірною вагою і ожирінням. У хворих на ГЛЛ до проведення ХТ зареєстровано наявність статистично значущого зростання ризику розвитку відхилень біохімічних печінкових тестів на фоні надмірної ваги і ожиріння (RR=1,67; 95% CI=1,06-2,61; p<0,05).

Характер порушень печінкових тестів у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III групи відповідав цитолітичному синдрому у 9,1% (1/11) хворих, холестатичному – у 54,5% (6/11), змішаному синдрому – у 36,4% (4/11) пацієнтів. У 2-х хворих III групи у біохімічному аналізі крові виявлено зниження рівня загального білку, що у 1-го пацієнта поєднувалось із зростанням активності трансаміназ. Порушення біохімічних печінкових тестів у 63,7% (7/11) хворих III групи знаходились у межах ступінь I за СТСАЕ і у 27,3% (3/11) пацієнтів – ступінь II за СТСАЕ. Рівень загального білірубину у сироватці крові хворих III групи із нормальною вагою знаходився у межах норми.

У IV групі хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням характер порушень печінкових тестів до проведення ХТ відповідав цитолітичному синдрому у 28% (7/25) пацієнтів, холестатичному – у 24% (6/25), змішаному синдрому – у 40% (10/25) хворих, що у 3-х випадках супроводжувалось зниженням вмісту загального білку і у 1 – підвищенням рівня загального білірубину у сироватці крові. У 8% (2/25) пацієнтів IV групи спостерігалось ізольоване зниження рівня загального білку у сироватці крові. Порушення біохімічних печінкових тестів у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV групи у 76,9% (20/26) випадків знаходились у межах ступеню I за СТСАЕ і у 23,1% (6/26) – ступеню II за СТСАЕ.

Активність АЛТ у сироватці крові хворих III і IV груп перевищувала ВМН у 27,3% (6/22) і 50% (15/30) осіб відповідно. Виявлена тенденція до підвищення ризику зростання активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів із

надмірною вагою і ожирінням (RR=1,83; 95% CI=0,84-3,96; $p>0,05$). Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих III групи зростали у 3,8 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями), а IV групи – у 3,7 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у хворих III і IV груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	III (n=22)	IV (n=30)	
АЛТ, Од/л	56,39±14,69 CI95% 25,84-86,94	54,57±9,12 CI95% 35,91-73,22	14,65±1,03 CI95% 12,50-16,80
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,0002$	$p_2=0,001$
АСТ, Од/л	45,22±11,07 CI95% 22,21-68,23	47,33±7,29 CI95% 32,40-62,26	18,75±0,83 CI95% 17,01-20,49
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,002$	$p_2=0,001$
Загальний білок, г/л	71,89±1,47 CI95% 68,81-74,96	70,36±1,32 CI95% 67,66-73,07	73,10±1,15 CI95% 70,68-75,52
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; p ($p<0,05$) достовірна різниця між: p_1 – показниками III і IV груп; p_2 – показниками III групи і ПЗ; p_3 – показниками IV групи і ПЗ.

Активність АСТ у сироватці крові хворих III і IV груп перевищувала ВМН у 18,2% (4/22) і 46,7% (14/30) осіб відповідно. Виявлена тенденція до підвищення ризику зростання активності АСТ у сироватці крові пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням (RR=2,56; 95% CI=0,97-6,74; $p>0,05$). Середні значення активності АСТ у сироватці крові хворих III і IV групи збільшувались у 2,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 2,5 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.8).

Під час первинного обстеження гіпопротеїнемія зафіксована у 9,1% (2/22) хворих III групи і у 20% (6/30) пацієнтів IV групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння у пацієнтів із ГЛЛ супроводжувалось тенденцією до збільшення ризику формування гіпопротеїнемії порівняно із особами із нормальною вагою (RR=2,20; 95% CI=0,49-9,88; $p>0,05$). Проте середні значення вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів III і IV груп достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.8).

Роль ГЛЛ у розвитку уражень печінки підтверджує виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем тромбоцитів у загальному аналізі крові і вмістом загального білку у сироватці крові хворих III групи ($r=+0,44$; $p=0,03$ за Пірсоном), а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну у загальному аналізі крові і вмістом загального білку у сироватці крові хворих IV групи ($r=+0,41$; $p=0,01$ за Пірсоном).

Активність ГГТП у сироватці крові хворих III і IV груп перевищувала ВМН у 36,4% (8/22) і 51% (17/30) осіб відповідно. Виявлена тенденція до підвищення ризику зростання активності ГГТП у сироватці крові пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням (RR=1,56; 95% CI=0,82-2,94; $p>0,05$). Середні показники активності ГГТП у сироватці крові хворих III групи збільшувались у 2,6 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями), у пацієнтів IV групи – у 3,2 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) у порівнянні з нормальними значеннями (табл. 7.9). Активність ЛФ у сироватці крові хворих III і IV груп перевищувала ВМН у 40,9% (9/22) і 30% (9/30) осіб відповідно.

Зафіксована тенденція до зниження ризику зростання активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням (RR=0,73; 95% CI=0,35-1,54; $p>0,05$). Активність ЛФ у сироватці крові хворих III групи зростала у 2,2 раза ($p=0,0008$ за t і W критеріями), а IV групи – у 2 рази ($p=0,0008$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 7.9). Отже, підвищення активності ЛФ у хворих на ГЛЛ обумовлено впливом

онкогематологічного захворювання, не виключено, інфільтрацією тканин печінки бластними клітинами.

Таблиця 7.9

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові хворих III і IV груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	III (n=22)	IV (n=30)	
ГГТП, Од/л	54,59±10,43 95% CI 45,94-87,66	66,80±10,20 95% CI 45,94-87,66	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	p ₁ >0,05	p ₃ <0,0001	p ₂ =0,0002
ЛФ, Од/л	135,6±18,16 95% CI 97,82-173,4	125,4±14,54 95% CI 95,66-155,1	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,0008	p ₂ =0,0008
Сечовина, ммоль/л	6,44±0,58 95% CI 5,22-7,66	7,34±1,6 95% CI 3,98-10,71	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,0001	p ₂ =0,001

Значення онкогематологічного захворювання у формуванні уражень печінки обстежених хворих на ГЛЛ підтверджується наявністю сильного прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю ЛФ у сироватці крові хворих III групи ($r=+0,67$; $p=0,001$ за Пірсоном) і помірного прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів у гемограмі і активністю ЛФ сироватки крові хворих IV групи ($r=+0,44$; $p=0,04$ за Пірсоном). Також був зафіксований сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і АЛТ у сироватці крові хворих III групи ($r=+0,6$; $p=0,0003$ за Пірсоном). У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою IV групи виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю ГГТП і АЛТ ($r=+0,58$; $p=0,001$ за Пірсоном) та АСТ у сироватці крові ($r=+0,51$; $p=0,004$ за Пірсоном).

Рівень сечовини у сироватці крові хворих III і IV груп перевищував ВМН у 13,6% (3/22) і 10% (3/30) осіб відповідно. Не виявлено зростання ризику підвищення вмісту сечовини у сироватці крові хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням порівняно із пацієнтами із нормальною вагою (RR=0,73; 95% CI=0,16-3,29; $p>0,05$). Вміст сечовини у сироватці крові пацієнтів III і IV груп у 1,6 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відповідно перевищував показник практично здорових осіб (табл. 7.9). Виявлено наявність помірного зворотного кореляційного зв'язку між кількістю тромбоцитів у загальному аналізі крові і вмістом сечовини у сироватці крові хворих III групи ($r=-0,47$; $p=0,02$ за Пірсоном) і прямого помірного кореляційного зв'язку між відсотком бластних клітин у загальному аналізі крові і вмістом сечовини у сироватці крові пацієнтів IV групи ($r=+0,37$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Гіпербілірубінемія зареєстрована у 9,1% (2/22) хворих III групи і у 3,3% (1/30) пацієнтів IV групи. У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням не виявлено підвищення ризику гіпербілірубінемії порівняно із пацієнтами із нормальною вагою (RR=0,73; 95% CI=0,16-3,29; $p>0,05$). Рівень БЗ у сироватці крові хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV групи зростав у 1,2 раза порівняно із III групою ($p=0,04$ за t і W критеріями) і практично здоровими особами ($p=0,03$ за t і W критеріями) (табл. 7.10).

Підвищення вмісту БЗ у пацієнтів IV групи відбувалось за рахунок його непрямой фракції. Так, рівень БН у сироватці крові хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням перевищував показник пацієнтів III групи із нормальною вагою у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і практично здорових – у 1,2 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) (табл. 7.10). У пацієнтів III групи із нормальною вагою до проведення ХТ підвищення рівня БЗ асоціювалось із зниженням вмісту загального білку у сироватці крові. Даний факт підтверджується виявленим помірним зворотнім кореляційним зв'язком між вмістом БЗ і загального білку у сироватці крові хворих на ГЛЛ із нормальною вагою ($r=-0,46$; $p=0,03$ за Пірсоном). У пацієнтів III групи із нормальною вагою

виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом БЗ і активністю АЛТ ($r=+0,61$; $p=0,003$ за Пірсоном), між активністю АСТ сироватці крові ($r=+0,52$; $p=0,01$ за Пірсоном) та між активністю ГГТП ($r=+0,43$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таблиця 7.10

**Показники БЗ, БП, БН у сироватці крові хворих III і IV групи
($M \pm m$)**

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	III (n=22)	IV (n=30)	
БЗ, мкмоль/л	9,94±1,53 95% CI 6,75-13,14	12,26±0,88 95% CI 10,45-14,06	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	$p_1=0,04$	$p_3=0,03$	$p_2>0,05$
БП, мкмоль/л	3,89±0,76 95% CI 2,32-5,47	4,04±0,42 95% CI 3,17-4,91	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
БН, мкмоль/л	6,23±0,82 95% CI 97,82-173,4	8,22±0,59 95% CI 6,99-9,44	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	$p_1=0,01$	$p_3=0,03$	$p_2>0,05$

Таким чином, у хворих на ГЛЛ у дебюті онкогематологічного захворювання до проведення ХТ виявлені порушення біохімічних печінкових тестів, які у переважної більшості пацієнтів характеризувались розвитком холестатичного і змішаного синдрому. Важливо, що у пацієнтів із ГЛЛ за умов наявності надмірної ваги і ожиріння зафіксовано підвищення ризику формування уражень печінки, а також поглиблення ступеню тяжкості гепатотоксичних реакцій. Зростання активності трансаміназ чітко асоціюються із проявами ГЛЛ, а саме із підвищенням рівня лейкоцитів і відсотка бластних клітин у загальному аналізі крові. Фактично первинна оцінка показників гематологічної панелі може дозволити спрогнозувати розвиток уражень печінки у біохімічному аналізі крові. Отримані результати

мають вагоме значення у практичній діяльності лікарів, які проводять специфічну ХТ. Наявність уражень печінки на фоні дебюту ГЛЛ не можна вважати протипоказанням до проведення програмного лікування цитостатиками.

7.3 Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію і В-неходжкінську злоякісну лімфому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

У пацієнтів із прогресією В-ХЛЛ і В-НЗЛ було проведено оцінку характеру факторів ризику виникнення уражень печінки, із урахуванням впливу ХЛПЗ і фактору ожиріння. Серед обстежених хворих на ХЛПЗ, а саме В-ХЛЛ і В-НЗЛ, особи з нормальною вагою склали 40% (20/50). Пацієнти із нормальною вагою були виділені у V групу, а з надмірною вагою і ожирінням – у VI групу. За гендерною характеристикою кількість жінок у V групі склала 55% (11/20), чоловіків – 45% (9/20) осіб, а у VI групі кількість жінок склала 46,7% (14/30), чоловіків – 53,3% (16/30) осіб. Отже, серед пацієнтів із В-ХЛЛ і В-НЗЛ із нормальною вагою або надмірною вагою та ожирінням не виявлено переваги жіночої або чоловічої статі. У групах порівняння співвідношення пацієнтів із діагнозом В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів не відрізнялась. Так, у V групі у 60% (12/20) хворих мав місце В-ХЛЛ, і у 40% (8/20) – В-НЗЛ, а у VI групі у 60% (18/30) хворих мав місце В-ХЛЛ і у 40% (12/30) – В-НЗЛ.

За результатами оцінки антропометричних даних пацієнтів V і VI групи виявлено, що зріст хворих у групах порівняння та у практично здорових осіб не відрізнявся ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.11). У пацієнтів VI групи вага зростала у 1,3 раза порівняно із пацієнтами V групи ($p = 0,0001$ за t і W критеріями) і практично здоровими особами ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) (табл. 7.11). ІМТ у хворих VI групи підвищував у 1,3 раза показник пацієнтів V групи і практично здорових осіб ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) (табл. 7.11).

Під час аналізу показників загального аналізу крові у хворих V і VI груп зафіксовані зміни, що характерні для прогресії ХЛПХ. За даними гематологічної панелі показники у групах порівняння достовірно не відрізнялись.

Таблиця 7.11

**Антропометричні показники хворих на ХЛЛ і В-НЗЛ V і VI груп
(M±m)**

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	V (n=20)	VI (n=30)	
Зріст, см	168,9±1,46 95% CI 165,8-172,0	168,6±1,00 95% CI 166,6-170,7	172,5±1,76 95% CI 168,8-176,1
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
Вага, кг	63,15±1,17 95% CI 60,7-65,60	79,57±1,14 95% CI 77,22-81,91	63,30±1,89 95% CI 59,33-67,27
p	p ₁ =0,0001	p ₃ <0,0001	p ₂ >0,05
ІМТ, кг/м ²	21,58±22,65 95% CI 21,03-22,44	27,53±28,34 95% CI 26,36-29,18	20,85±0,31 95% CI 20,18-21,51
p	p ₁ <0,0001	p ₃ <0,0001	p ₂ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові, p (p<0,05) достовірна різниця між: p₁ – показниками V і VI груп; p₂ – показниками V групи і ПЗ; p₃ – показниками VI групи і ПЗ.

До факторів негативного прогнозу для В-ХЛЛ належить лейкоцитоз із рівнем лейкоцитів більше 100×10⁹/л, розвиток якого може сприяти інфільтрації пухлиною тканин печінки, тобто бути вагомою причиною первинного порушення біохімічних печінкових тестів. Так, гіперлейкоцитоз більше 100×10⁹/л було виявлено у 20% (4/20) пацієнтів V групи і у 6,7% (2/30) хворих VI групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих із прогресією ХЛПЗ зменшує ризик розвитку гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів вище

100×10⁹/л (RR=0,20; 95% CI=0,08-0,48; p<0,05) порівняно із пацієнтами V групи. Середній показник лейкоцитів у гематологічній панелі хворих V групи із нормальним ІМТ достовірно підвищувався у 6,8 раза (p=0,02 за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Показники гемограми у хворих на ХЛПЗ V і VI груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	V (n=20)	VI (n=30)	
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	41,66±12,40 95% CI 15,71-67,60	24,45±9,12 95% CI 5,79-43,11	6,15±0,19 95% CI 5,73-6,56
p	p ₁ >0,01	p ₃ >0,05	p ₂ =0,02
Еритроцити, ×10 ¹² /л	3,61±0,14 95% CI 3,30-3,92	3,97±0,11 95% CI 3,74-4,19	4,5±0,05 95% CI 4,4-4,6
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,004	p ₂ =0,0006
Гемоглобін, г/л	112,5±4,17 95% CI 103,8-121,2	119,1±3,12 95% CI 112,7-125,5	136,4±1,7 95% CI 132,8-139,9
	p ₁ >0,05	p ₃ =0,009	p ₂ =0,0006
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	151,9±20,06 95% CI 109,9-193,9	140,8±13,29 95% CI 113,6-167,9	210,2±4,7 95% CI 200,2-220,2
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,003	p ₂ =0,006

Анемію, а саме зниження рівня гемоглобіну нижче нижньої межі норми, зафіксовано у 70% (14/20) хворих V групи і у 50% (15/30) хворих VI групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння супроводжувалось тенденцією до зниження ризику розвитку анемії (RR=0,71; 95% CI=0,45-1,13; p>0,05). У V групі зниження рівня гемоглобіну I ступінь за СТСАЕ зафіксовано у 40% (8/20) хворих, ступінь II – у 30% (6/20) пацієнтів. У VI групі зниження рівня гемоглобіну I ступінь за СТСАЕ зареєстровано у 36,7% (11/30) хворих, ступінь II – у 13,3% (4/30) пацієнтів. Анемія тяжкого ступеню із зниженням рівня

гемоглобіну нижче 80 г/л у хворих V і VI не спостерігалась. Середнє значення еритроцитів у загальному аналізі крові хворих V і VI груп знижувалось у 1,2 раза ($p=0,0006$ за t і W критеріями) і у 1,13 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.12). Гемоглобін у гематологічній панелі хворих V групи зменшувався у 1,2 раза ($p=0,0006$ за t і W критеріями), а у пацієнтів VI групи – у 1,14 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими (табл. 7.12).

Тромбоцитопенію зареєстровано у 50% (10/20) хворих V групи із нормальною вагою і у 63,3% (19/30) пацієнтів VI групи із надмірною вагою і ожирінням. Наявність надмірної ваги і ожиріння супроводжувалось тенденцією до зростання ризику розвитку тромбоцитопенії ($RR=1,26$; $CI=0,75-2,12$; $p>0,05$). У V групі зниження рівня тромбоцитів I ступінь за СТСАЕ зафіксовано у 35% (7/20) хворих, III ступінь – у 15% (3/20), нормальний рівень тромбоцитів у 50% (10/10) пацієнтів. У VI групі зниження рівня тромбоцитів I ступінь за СТСАЕ зареєстровано – у 50% (15/30), II ступінь – у 10% (3/30), III ступінь – у 3,3% (1/30), нормальний рівень тромбоцитів у 36,7% (11/30) осіб. Рівень тромбоцитів у гемограмі хворих V і VI знижувався у 1,4 раза ($p=0,006$ за t і W критеріями) і у 1,5 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.12).

Отже, на фоні розгорнутої клінічної картини В-ХЛЛ і В-НЗЛ зміни у гематологічній панелі відповідали особливостям прогресії ХЛПЗ, а саме супроводжувались розвитком лейкоцитозу, анемії, тромбоцитопенії. Важливо, що за умов нормального ІМТ спостерігалось зростання кількості осіб із гіперлейкоцитозом із рівнем лейкоцитів вище $100 \times 10^9/\text{л}$. Вплив онкогематологічного захворювання на розвиток анемії і тромбоцитопенії доводить наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між кількістю еритроцитів і тромбоцитів у загальному аналізі крові хворих на ХЛПЗ V групи ($r=+0,52$; $p=0,02$ за Пірсоном). Важливо, що у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням мала місце асоціація показників ваги і ІМТ з рівнем еритроцитів і гемоглобіну у загальному аналізі крові. Так, у хворих VI групи виявлено

прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і кількістю еритроцитів ($r=+0,53$; $p=0,003$ за Пірсоном) і рівнем гемоглобіну у гемограмі ($r=+0,45$; $p=0,01$ за Пірсоном), а також між вагою пацієнтів і рівнем гемоглобіну у загальному аналізі крові ($r=+0,44$; $p=0,01$ за Пірсоном).

У хворих із прогресією ХЛПЗ під час первинного обстеження були зафіксовані відхилення біохімічних печінкових тестів. Ураження печінки виявлені у 45% (9/20) пацієнтів V групи із нормальною вагою і у 26,7% (8/30) хворих VI групи із надмірною вагою і ожирінням. Фактично формування уражень печінки у пацієнтів не асоціювалось із надмірною вагою і ожирінням ($RR=0,59$; $95\% CI=0,27-1,27$; $p>0,05$). Характер порушень печінкових тестів у хворих V групи відповідав цитолітичному синдрому у 22,2% (2/9) хворих, холестатичному – у 66,7% (6/9), змішаному синдрому – у 11,1% (1/9) пацієнтів. Порушення біохімічних печінкових тестів у всіх 100% (9/9) хворих V групи знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ.

У VI групі хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням характер порушень печінкових тестів відповідав цитолітичному синдрому у 25% (2/8) пацієнтів, холестатичному – у 25% (2/8), змішаному синдрому – у 50% (4/8) хворих. Порушення біохімічних печінкових тестів у хворих VI групи у всіх 100% (8/8) знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ.

Активність АЛТ у сироватці крові хворих V і VI групи зростала у 10% (2/20) і 13,3% (4/30) пацієнтів відповідно. Не виявлено збільшення ризику підвищення активності АЛТ у сироватці крові у хворих із надмірною вагою і ожирінням ($RR=1,33$; $CI=0,27-6,61$; $p>0,05$). Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих V групи підвищувались у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями), а VI групи – у 1,6 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими (табл. 7.13). Відсутня достовірна відмінність показника активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів V і VI груп ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.13). Роль фактору надмірної ваги і ожиріння у підвищенні активності АЛТ у сироватці крові хворих VI групи підтверджує прямий кореляційний зв'язок між даними показниками ($r=+0,47$; $p=0,008$ за Пірсоном).

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові хворих V і VI груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	V (n=20)	VI (n=30)	
АЛТ, Од/л	25,85±4,67 95% CI 16,06-35,64	24,23±2,84 95% CI 35,91-73,22	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,004	p ₂ =0,01
АСТ, Од/л	24,30±4,05 95% CI 15,82-32,78	25,50±1,40 95% CI 22,63-28,37	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ =0,05	p ₃ =0,005	p ₂ >0,05
Загальний білок, г/л	67,48±1,00 95% CI 65,38-69,58	70,42±1,59 95% CI 67,16-73,68	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ =0,0004

Зростання активності АСТ у сироватці крові зареєстровано у 10% хворих V (2/20) і VI (3/30) груп. Не виявлено зростання ризику підвищення активності АСТ у сироватці крові у хворих із надмірною вагою і ожирінням (RR=1,00; 95% CI=0,18-5,46; p>0,05). Активність АСТ у сироватці крові хворих VI групи зростала у 1,3 раза (p=0,005 за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 7.13). Не виявлено достовірних відмінностей показника активності АСТ у сироватці крові пацієнтів V і VI груп (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 7.13). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою тіла V групи (r=+0,51; p=0,06 за Пірсоном).

Вміст загального білку у сироватці крові пацієнтів V і VI груп знижувався у 35% (7/20) і у 23,3% (7/30) осіб відповідно. Спостерігалась тенденція до зростання ризику формування гіпопротеїнемії на фоні розгорнутої клінічної картини ХЛПЗ у пацієнтів із нормальною вагою

(RR=1,50; 95% CI=0,62-3,62; $p>0,05$). Середні значення рівня загального білку у сироватці крові хворих V групи зменшувався у 1,1 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно з нормою (табл. 7.13). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем гемоглобіну у загальному аналізі крові і вмістом загального білку у сироватці крові хворих на ХЛПЗ VI групи ($r=+0,44$; $p=0,01$ за Пірсоном).

Зростання активності ГГТП у сироватці крові на фоні прогресії ХЛПЗ було виявлено у 35% (7/20) і 20% (6/30) хворих V і VI груп відповідно. Не виявлено зростання ризику підвищення активності ГГТП у хворих на ХЛПЗ за наявності надмірної ваги і ожиріння (RR=0,57; 95% CI=0,22-1,45; $p>0,05$). Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих V і VI груп збільшувались у 1,9 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.14).

Активність ЛФ у сироватці крові під час первинного обстеження у всіх 100% пацієнтів V (20/20) і VI (30/30) груп знаходилась у межах норми. Середні значення активності ЛФ у сироватці крові хворих на ХЛПЗ не відрізнялось у групах порівняння і практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.14).

Вміст сечовини у сироватці крові пацієнтів V і VI груп знижувався у 35% (7/20) і 23,3% (7/30) осіб відповідно. Спостерігалась тенденція до зростання ризику підвищення рівня сечовини у сироватці крові пацієнтів із нормальною вагою (RR=1,50; 95% CI=0,62-3,62; $p>0,05$).

Вміст сечовини у сироватці крові хворих V і VI груп зростав у 1,9 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.14). Важливо, що у хворих із нормальним ІМТ V групи вміст сечовини у сироватці крові перед проведенням ХТ у 1,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів VI групи (табл. 7.14).

**Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці
крові хворих V і VI груп (M±m)**

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	V (n=20)	VI (n=30)	
ГГТП, Од/л	41,05±3,70 95% CI 33,31-48,79	37,23±2,31 95% CI 32,52-41,95	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,0001	p ₂ =0,0002
ЛФ, Од/л	63,85±4,48 95% CI 54,47-73,23	70,62±4,03 95% CI 62,38-78,86	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
Сечовина, ммоль/л	7,75±0,81 95% CI 6,05-9,46	6,53±0,36 95% CI 5,78-7,28	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	p ₁ =0,04	p ₃ =0,0004	p ₂ =0,0003

Вміст БЗ у сироватці крові пацієнтів V і VI груп знижувався у 10% (2/20) і 13,3% (4/30) осіб відповідно. Не виявлено зростання ризику розвитку гіпербілірубінемії у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням (RR=1,33; 95% CI=0,27-6,61; p>0,05). Вміст БЗ у сироватці крові хворих V і VI груп зростав у 1,4 раза (p=0,04 за t і W критеріями для хворих V групи; p=0,005 за t і W критеріями для хворих VI групи) порівняно із практично здоровими (табл. 7.15). У пацієнтів VI групи із надмірною вагою і ожирінням вміст БП у сироватці крові зростав у 1,7 раза (p=0,01 за t і W критеріями), БН – у 1,3 раза (p=0,005 за t і W критеріями) зростав порівняно із нормою (табл. 7.15).

У V групі хворих із нормальною вагою виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом БЗ і активністю ГГТП у сироватці крові (r=+0,57; p=0,0009 за Пірсоном) та сечовини у сироватці крові хворих (r=+0,65; p=0,002 за Пірсоном). Таким чином, у хворих на ХЛПЗ до проведення

специфічної ХТ зафіксовані порушення біохімічних печінкових тестів, що можуть бути обумовленими впливом гемобластозу.

Таблиця 7.15

Показники БЗ, БП і БН у сироватці крові хворих V і VI груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	V (n=20)	VI (n=30)	
БЗ, мкмоль/л	13,46±1,04 95% CI 11,33-15,59	14,11±1,48 95% CI 11,01-17,21	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,005	p ₂ =0,04
БП, мкмоль/л	3,92±0,25 95% CI 3,40-4,44	5,11±0,89 95% CI 3,17-4,91	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,01	p ₂ =0,01
БН, мкмоль/л	9,54±0,83 95% CI 7,82-11,26	9,00±0,79 95% CI 7,32-10,67	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,005	p ₂ >0,05

У переважній більшості ураження печінки характеризувались формуванням холестатичного і змішаного синдромів. Не виявлено підвищення ризику формування гепатотоксичних реакцій у хворих із надмірною вагою і ожирінням. Зафіксовано наявність впливу факторів негативного прогнозу онкогематологічних захворювань на імовірність виникнення уражень печінки.

7.4. Оцінка частоти розвитку і біохімічних особливостей уражень печінки у хворих на множинну мієлому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

Нами було проведено оцінку ролі факторів гематологічного ризику, частоти і характеру уражень печінки і частоти у хворих в активній фазі ММ з урахуванням впливу надмірної ваги і ожиріння. За гендерною

характеристикою кількість жінок у VII групі осіб із нормальним ІМТ склала 60% (12/20), чоловіків – 40% (8/20) хворих, а у VIII групі осіб із надмірною вагою і ожирінням кількість жінок склала 43,3% (13/30), чоловіків – 56,7% (17/30) хворих. Таким чином, за гендерним співвідношенням пацієнти у групах порівняння не відрізнялись. Спостерігалась тенденція до зростання числа осіб чоловічої статі у VIII групі (RR=1,42; 95% CI=0,76-2,63; $p>0,05$). III стадія ММ (Duri, Sulmon) зафіксована у 40% (8/20) пацієнтів VII групи і 56,7% (17/30) хворих VIII групи, тобто кількість осіб із III стадією у групах порівняння не відрізнялась. За результатами оцінки антропометричних даних пацієнтів VII і VIII групи виявлено, що зріст осіб у групах порівняння і у практично здорових осіб достовірно не відрізнявся ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Антропометричні показники хворих на ММ VII і VIII груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	VII (n=20)	VIII (n=30)	
Зріст, см	168,6±1,95 95% CI 166,0-171,1	167,9±1,05 95% CI 165,7-170,1	172,5±1,76 95% CI 168,8-176,1
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
Вага, кг	61,15±1,27 95% CI 58,48-63,82	80,97±1,60 95% CI 77,69-84,24	63,30±1,89 95% CI 59,33-67,27
p	$p_1=0,0001$	$p_3=0,0002$	$p_2>0,05$
ІМТ, кг/м ²	21,44±0,24 95% CI 20,93-21,95	28,64±0,32 95% CI 27,97-29,31	20,85±0,31 95% CI 20,18-21,51
p	$p_1<0,0001$	$p_3<0,0001$	$p_2>0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; p ($p<0,05$) достовірна різниця між: p_1 – показниками VII і VIII груп; p_2 – показниками VII групи і ПЗ; p_3 – показниками VIII групи і ПЗ.

У пацієнтів VIII групи вага підвищувалась у 1,3 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із хворими VII групи і у 1,27 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) відносно практично здорових (табл. 7.16). ІМТ у хворих VIII групи зростав у 1,3 раза порівняно із VII групою ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і у 1,4 раза відносно норми ($p<0,0001$ за t і W критеріями) (табл. 7.16).

Проведено оцінку показників загального аналізу крові у хворих VII і VIII груп, під час якої зафіксовані зміни, що характерні для активної фази ММ, а саме розвиток анемії і тромбоцитопенії. Середній показник лейкоцитів у загальному аналізі крові хворих VII і VIII груп достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.17).

Таблиця 7.17

Показники гемограми у хворих VII і VIII груп ($M\pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	VII (n=20)	VIII (n=30)	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$5,87\pm 0,35$ 95% CI 5,13-6,59	$5,51\pm 0,44$ 95% CI 4,58-6,42	$6,15\pm 0,19$ 95% CI 5,73-6,56
p	$p_1>0,01$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,95\pm 0,16$ 95% CI 3,61-4,30	$3,81\pm 0,13$ 95% CI 3,52-4,08	$4,5\pm 0,05$ 95% CI 4,4-4,6
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,001$	$p_2=0,004$
Гемоглобін, г/л	$117,8\pm 4,23$ 95% CI 108,9-126,7	$117,1\pm 4,20$ 95% CI 108,5-125,7	$136,4\pm 1,7$ 95% CI 132,8- 139,9
	$p_1>0,05$	$p_3=0,003$	$p_2=0,0006$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$251,5\pm 13,85$ 95% CI 222,5-280,5	$244,5\pm 16,21$ 95% CI 211,4-277,6	$210,2\pm 4,7$ 95% CI 200,2- 220,2
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$

Зниження рівня гемоглобіну нижче нижньої межі норми діагностовано у 50% (10/20) хворих VII групи і у 46,7% (14/30) пацієнтів VIII групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння не впливало на ризик формування анемії (RR=0,93; 95% CI=0,52-1,67; $p>0,05$). У VII групі за СТСАЕ зафіксовано рівень гемоглобіну у межах норми у 50% (10/20) пацієнтів, зниження рівня гемоглобіну у межах I ступеню – у 35% (7/20), II ступеню – у 15% (2/20), III ступеню – у 5% (1/20) пацієнтів. У VIII групі за СТСАЕ зафіксовано рівень гемоглобіну у межах норми у 46,7% (14/30) пацієнтів, зниження рівня гемоглобіну у межах I ступеню – у 26,7% (8/30), II ступеню – у 13,3% (4/30), III ступінь – у 6,7% (2/30) пацієнтів. Анемія тяжкого ступеню із зниженням рівня гемоглобіну нижче 80 г/л у хворих VII і VIII спостерігалась у подібному відсотку, а саме 5% і 6,7% осіб відповідно.

Середнє значення еритроцитів у загальному аналізі крові хворих VII і VIII груп знижувалось у 1,14 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) і у 1,18 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.17). Гемоглобін у гематологічній панелі хворих VII і VIII зменшувався у 1,6 раза ($p=0,0006$ за t і W критеріями для VII групи; $p=0,003$ за t і W критеріями для VIII групи) порівняно з нормою (табл. 7.17).

Тромбоцитопенію зареєстровано у 5% (1/20) хворих VII групи із нормальною вагою (I ступінь за СТСАЕ) і у 3,33% (1/30) пацієнтів VIII групи із надмірною вагою і ожирінням (III ступінь за СТСАЕ). Рівень тромбоцитів у межах нормальних значень за СТСАЕ мав місце у 95% (19/20) і 96,7% (29/30) пацієнтів VII і VIII груп відповідно. Рівень тромбоцитів у гематологічній панелі пацієнтів VII і VIII груп не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.17).

Отже, на фоні прогресії ММ спостерігалось переважно формування анемії, тяжкість якої відповідала ступеню тяжкості онкогематологічного захворювання. Особливості змін гематологічної панелі, які характерні саме для ММ, підтверджує наявність прямого помірною кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і еритроцитів ($r=+0,49$; $p=0,03$ за Пірсоном) і

тромбоцитів ($r=+0,48$; $p=0,03$ за Пірсоном) у хворих VII групи. У VIII групі хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між кількістю тромбоцитів і еритроцитів ($r=+0,54$; $p=0,002$ за Пірсоном) і лейкоцитів ($r=+0,46$; $p=0,01$ за Пірсоном) у гемограмі.

На фоні ММ у хворих VII групи із нормальним ІМТ порушення біохімічних печінкових тестів виявлено у 35% (7/20) осіб, а у пацієнтів VIII групи із надмірною вагою і ожирінням 33,3% (10/30) осіб. Надмірна вага і ожиріння не призводила до зростання ризику розвитку уражень печінки у хворих на ММ ($RR=0,95$; 95% $CI=0,43-2,08$; $p>0,05$). Порушення біохімічних печінкових тестів у пацієнтів VII і VIII груп не перевищувала I ступінь за СТСАЕ.

Активність АЛТ у сироватці крові зростала у 25% (5/20) хворих VII групи і у 16,7% (5/30) хворих VIII групи. Не виявлено зростання ризику підвищення активності АЛТ у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням ($RR=0,66$; 95% $CI=0,22-2,01$; $p>0,05$). Середні значення активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів VII і VIII груп зростали у 2,4 рази ($p=0,008$ за t і W критеріями) і у 2 рази ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.18).

Активність АСТ у сироватці крові зростала у 15% (3/20) хворих VII групи і у 10% (3/30) хворих VIII групи. Не виявлено збільшення ризику підвищення активності АСТ у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням ($RR=0,66$; 95% $CI=0,15-2,98$; $p>0,05$). Середні значення активності АСТ у сироватці крові хворих як VII групи із нормальною вагою, так і VIII групи із надмірною вагою і ожирінням не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.18). Проте у хворих VII виявлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між кількістю еритроцитів у гемограмі і активністю АСТ у сироватці крові ($r=-0,66$; $p=0,001$ за Пірсоном) і між рівнем гемоглобіну у загальному аналізі крові і активністю АСТ у сироватці крові ($r=-0,69$; $p=0,001$ за Пірсоном).

Активна фаза ММ супроводжується розвитком гіперпротеїнемії. Важливо, що вміст загального білку у сироватці крові достовірно зростав у 1,16 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) саме у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням (табл. 7.18).

Таблиця 7.18

Показники активності АЛТ, АСТ, загального білку у сироватці крові хворих VII і VIII груп ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	VII (n=20)	VIII (n=30)	
АЛТ, Од/л	35,20±7,15 CI95% 20,22-50,18	29,97±3,84 CI95% 22,10-37,83	14,65±1,03 CI95% 12,50-16,80
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,0002$	$p_2 = 0,008$
АСТ, Од/л	29,60±6,18 CI95% 16,66-42,54	25,00±2,37 CI95% 20,15-29,85	18,75±0,83 CI95% 17,01-20,49
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
Загальний білок, г/л	81,64±4,57 CI95% 72,05-91,22	85,13±4,01 CI95% 76,93-93,33	73,10±1,15 CI95% 70,68-75,52
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,04$	$p_2 > 0,05$

У VII групі виявлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між кількістю еритроцитів у гемограмі і вмістом загального білку у сироватці крові ($r=-0,64$; $p=0,002$ за Пірсоном) і між рівнем гемоглобіну у загальному аналізі крові і вмістом загального білку у сироватці крові ($r=-0,69$; $p=0,001$ за Пірсоном).

Визначення активності АСТ і, особливо, її зростання можна розглядати як характерну ознаку прогресії ММ та асоційованих з нею уражень печінки. Виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між вмістом загального білку і активністю АСТ у сироватці крові у хворих VII групи із нормальною вагою ($r=+0,63$; $p=0,003$ за Пірсоном) і помірного прямого

кореляційного зв'язку між вмістом загального білку і активністю АСТ у сироватці крові у хворих VIII групи із надмірною вагою і ожирінням ($r=+0,43$; $p=0,02$ за Пірсоном).

У VII і VIII групах активність ГГТП у сироватці крові зростала у 15% (3/20) і у 16,7% (5/30) відповідно. Наявність надмірної ваги і ожиріння не призводила до збільшення ризику розвитку високої активності ГГТП у сироватці крові хворих на ММ (RR=1,11; 95% CI=0,29-4,14; $p>0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих VII і VIII груп зростала у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.19).

Таблиця 7.19

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові у хворих VII і VIII груп (M±m)

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	VII (n=20)	VIII (n=30)	
ГГТП, Од/л	32,55±3,08 95% CI 26,10-39,00	39,27±3,13 95% CI 32,86-45,67	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,0001$	$p_2=0,002$
ЛФ, Од/л	63,55±4,47 95% CI 54,19-72,91	79,77±4,35 95% CI 70,86-88,67	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1=0,002$	$p_3=0,001$	$p_2>0,05$
Сечовина, ммоль/л	7,44±0,52 95% CI 6,35-8,54	8,82±1,21 95% CI 3,98-10,71	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,0004$	$p_2=0,0002$

Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів VII групи із нормальним ІМТ не перевищувала ВМН. У хворих VIII групи із надмірною вагою і ожирінням активність ЛФ у 3,3% (1/30) пацієнтів зростала у межах I ступінь за СТСАЕ. Середні значення активності ЛФ саме у пацієнтів VIII групи збільшувались у

1,3 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами і у 1,25 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із хворими VII групи (табл. 7.19). Отже, у хворих на ММ із прогресією онкогематологічного захворювання на фоні надмірної ваги і ожиріння не виявлено зростання активності ГГТП і ЛФ, які характеризують прояви холестатичного синдрому.

На фоні прогресії ММ розвиток порушень біохімічних печінкових тестів характеризувався формуванням змішаного синдрому із поєднанням зростання активності АЛТ, АСТ і ЛФ, ГГТП у сироватці крові хворих. У пацієнтів VII групи із нормальною вагою виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю АСТ і АЛТ ($r=+0,66$; $p=0,002$ за Пірсоном) і ЛФ у сироватці крові ($r=+0,67$; $p=0,001$ за Пірсоном). У хворих VIII групи із надмірною вагою і ожирінням виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю АСТ і ГГТП ($r=+0,38$; $p=0,007$ за Пірсоном) і ЛФ у сироватці крові ($r=+0,48$; $p=0,003$ за Пірсоном).

Рівень сечовини перевищував ВМН у 25% (5/20) хворих VII групи і у 33,3% (10/30) пацієнтів VIII групи. Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ММ не супроводжувалось зростанням ризику збільшення рівня сечовини у сироватці крові ($RR=1,33$; 95% $CI=0,53-3,32$; $p>0,05$). Її уміст у сироватці крові хворих в VII і VIII груп підвищувався у 1,8 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) і у 2,1 раза ($p=0,0004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.19).

Вміст БЗ у сироватці крові перевищував ВМН у 5% (1/20) хворих VII групи і у 6,7% (2/30) пацієнтів VIII групи. Отже, ризик виникнення гіпербілірубінемії у хворих на ММ за умов надмірної ваги і ожиріння не підвищувався ($RR=1,33$; 95% $CI=0,13-13,74$; $p>0,05$). БЗ у сироватці крові хворих на ММ VII і VIII груп не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.20).

У пацієнтів VIII групи із надмірною вагою і ожирінням на фоні прогресії ММ вміст БЗ у сироватці крові зростав у 1,3 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.20).

**Показники білірубину і його фракцій у пацієнтів VII і VIII груп
(M±m)**

Показники	Групи хворих		ПЗ (n=20)
	VII (n=20)	VIII (n=30)	
БЗ, мкмоль/л	10,86±0,99 95% CI 8,76-12,95	11,52±1,09 95% CI 9,29-13,75	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
ПБ, мкмоль/л	3,85±0,51 95% CI 2,78-4,93	3,73±0,29 95% CI 3,14-4,33	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,04	p ₂ >0,05
НБ, мкмоль/л	7,00±0,70 95% CI 5,52-8,48	7,78±0,91 95% CI 5,90-9,66	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05

У хворих із прогресією ММ порушення біохімічних печінкових тестів були обумовлені онкогематологічним захворюванням, характеризувались формуванням змішаного синдрому і не залежали від наявності надмірної ваги і ожиріння. Для даної категорії пацієнтів було характерно поєднання порушень біохімічних печінкових тестів, що підтверджувалось наявністю прямих кореляційних зв'язків між активністю АЛТ, АСТ, ГГТП і ЛФ. У хворих на ММ спостерігалась помірна тенденція до зростання середнього показника БЗ у межах діапазону норми.

7.5. Оцінка ролі прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у формуванні уражень печінки у хворих на гемобластози

Активация процесів ПОЛ відіграє вагомий роль у патогенезі розвитку і прогресування онкогематологічних захворювань, а також у формуванні ускладнень, асоційованих як з гемобластозом, так і специфічною ХТ. Під час

первинного обстеження на фоні розгорнутої клінічної картини ГМЛ у I групі пацієнтів із нормальною вагою і у II групі хворих із надмірною вагою і ожирінням спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,7 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) і у 1,87 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.21). Зростання активності ВРО супроводжувалось підвищенням активності каталази у сироватці крові пацієнтів I і II груп у 1,98 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із показниками норми (табл. 7.21). У пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням спостерігалась тенденція до зростання активності каталази у сироватці крові ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із хворими на ГМЛ із нормальною вагою (табл. 7.21).

На фоні ГЛЛ спостерігалась активація ВРО аналогічно із хворими на ГМЛ, а саме зростання продукції вільних радикалів із відповідним рівнем синтезу ферментів АОЗ. У дебюті ГЛЛ спостерігалось підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові хворих III і IV групи у 1,6 рази ($p=0,0003$ за t і W критеріями для III групи; $p=0,002$ за t і W критеріями для IV групи) (табл. 7.21). Одночасно відмічалось зростання активності каталази у сироватці крові пацієнтів III і IV групи у 1,9 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями для III групи; $p<0,0001$ за t і W критеріями для IV групи) (табл. 7.21). Таким чином, у хворих на ГЛЛ не виявлено відмінностей у рівні активності каталази у залежності від наявності надмірної ваги і ожиріння. Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у сироватці крові хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III групи ($r=+0,54$; $p=0,01$ за Пірсоном). Отже, у хворих на ГЛ відмічалось активація процесів ПОЛ, яке супроводжувалось зростанням активності ферментів антиоксидантного захисту із максимальними значеннями показників ТБК-реактантів і каталази у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням. Системи АОЗ виступає компенсаторним механізмом організму, що забезпечує підтримку окисно-

відновної рівноваги і попередження розвитку ускладнень з боку органів і систем організму [77, 80, 137, 191].

У сироватці крові хворих на ХЛПЗ V групи із нормальним ІМТ спостерігалось підвищення вмісту ТБК-реактантів у 1,5 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями), а у пацієнтів VI групи із надмірною вагою і ожирінням – у 1,6 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.22). Одночасно відмічалось зростання активності каталази у сироватці крові хворих V і VI груп у 1,7 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і у 1,5 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із нормою (табл. 7.22). Важливо, що у пацієнтів V групи із нормальною вагою активність каталази була вищою у 1,1 раза ($p=0,0006$ за t і W критеріями) порівняно із хворими VI групи із надмірною вагою і ожирінням (табл. 7.22). Даний факт може бути обумовленим виснаженням ферментів системи АОЗ на фоні надмірної ваги і ожиріння, що призводить до формування тенденції до зростання вмісту ТБК-реактантів у пацієнтів VI групи порівняно із хворими V групи ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.22).

Вплив процесів ПОЛ на формування порушень біохімічних печінкових тестів у пацієнтів із ХЛПЗ підтверджується прямим кореляційним зв'язком у хворих із нормальною вагою V групи між активністю каталази і АЛТ у сироватці крові ($r=+0,51$; $p=0,02$ за Пірсоном), у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VI групи – між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази ($r=+0,47$; $p=0,01$ за Пірсоном), і ГГТП ($r=+0,47$; $p=0,008$ за Пірсоном), та рівнем загального білку у сироватці крові ($r=-0,47$; $p=0,03$ за Пірсоном). Даний факт підтверджує роль процесів ПОЛ у формуванні цитолітичного та холестатичного синдромів, а також порушеннями функціонального стану печінки. У пацієнтів онкогематологічного профілю, у тому числі з В-ХЛЛ і В-НЗЛ, на фоні прогресії гемобластозу спостерігається зростання генерації агресивних вільних радикалів, що супроводжується відповідною активацією продукції ферментів АОЗ.

Показники вмісту ТБК-реактивів ПОЛ хворих на ГЛ (M±m)

Показники	Групи пацієнтів				
	ПЗ (n=20)	I (n=21)	II (n=38)	III (n=22)	IV (n=30)
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,13±0,12 95% СІ 0,87-1,39	1,89±0,13 95% СІ 1,59-2,17	2,12±0,10 95% СІ 1,91-2,32	1,85±0,06 95% СІ 1,72-1,97	1,85±0,007 95% СІ 1,69-2,00
p	p ₂ =0,001 p ₃ =0,001 p ₅ =0,0003 p ₆ =0,002	p ₁ >0,05 p ₂ =0,001	p ₃ =0,001	p ₄ >0,05 p ₅ =0,0003	p ₆ =0,002
Каталаза, мккат/л	12,98±0,49 95% СІ 11,95-14,01	21,24±2,14 95% СІ 16,77- 25,71	25,79±0,77 95% СІ 24,23- 27,35	24,74±0,69 95% СІ 23,30- 26,19	24,86±0,54 95% СІ 23,75- 25,97
p	p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001 p ₅ <0,0001 p ₆ <0,0001	p ₁ >0,05 p ₂ =0,001	p ₃ <0,0001	p ₄ >0,05 p ₅ <0,0001	p ₆ <0,0001

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками I і II груп; p₂ – показниками I групи і ПЗ; p₃ – показниками II групи і ПЗ; p₄ – показниками III і IV груп; p₅ – показниками III групи і ПЗ; p₆ – показниками IV групи і ПЗ.

Таблиця 7.22

Показники вмісту ТБК-реактивів ПОЛ хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ (M±m)

Показники	Групи пацієнтів				
	ПЗ (n=20)	V (n=20)	VI (n=30)	VII (n=20)	VIII (n=30)
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,13±0,12 СІ95% 0,87-1,39	1,69±0,09 СІ95% 1,48-1,90	1,77±0,101 СІ95% 1,56-1,98	1,62±0,11 СІ95% 1,38-1,86	1,77±0,101 СІ95% 1,56-1,98
p	p ₂ =0,003 p ₃ =0,001 p ₅ =0,003 p ₆ =0,001	p ₁ >0,05 p ₂ =0,003	p ₃ =0,001	p ₄ >0,05 p ₅ =0,003	p ₆ =0,001
Каталаза, мккат/л	12,98±0,49 СІ95% 11,95- 14,01	22,32±0,74 СІ95% 20,77- 23,87	20,11±0,50 СІ95% 19,09- 21,14	20,44±0,89 СІ95% 18,57- 22,31	20,70±0,77 СІ95% 19,13- 22,28
p	p ₂ <0,0001 p ₃ =0,0001 p ₅ <0,0001 p ₆ =0,0001	p ₁ =0,0006 p ₂ <0,0001	p ₃ =0,0001	p ₄ >0,05 p ₅ <0,0001	p ₆ =0,0002

Примітка: ПЗ – практично здорові, p (p<0,05) достовірна різниця між: p₁ – показниками V і VI груп; p₂ – показниками V групи і ПЗ; p₃ – показниками VI групи і ПЗ; p₄ – показниками VII і VIII груп; p₅ – показниками VII групи і ПЗ; p₆ – показниками VIII групи і ПЗ.

У хворих на ММ VII і VIII груп зафіксовано збільшення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,4 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.22). Спостерігалась тенденція до зростання рівня ТБК-реактантів у сироватці крові пацієнтів VIII групи із надмірною вагою і ожирінням порівняно із хворими VII групи ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 7.22).

Одночасно у сироватці крові хворих на ММ VII і VIII груп активність каталази зростала у 1,6 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями для пацієнтів VII групи; $p=0,0002$ за t і W критеріями для пацієнтів VIII групи) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.22), тобто не виявлено відмінностей активності каталази у сироватці крові у хворих на ММ залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. У хворих на ММ з нормальною вагою виявлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і вмістом сечовини у сироватці крові пацієнтів VII групи ($r=-0,55$; $p=0,01$ за Пірсоном). У пацієнтів із ММ VIII групи із надмірною вагою і ожирінням виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у сироватці крові ($r=+0,44$; $p=0,01$ за Пірсоном) і між вмістом ТБК-реактантів і активністю ГГТП у сироватці крові ($r=+0,36$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таким чином, на фоні прогресії гострих і хронічних гемобластозів спостерігається розвиток оксидативного стресу, який характеризується активацією продукції агресивних вільних радикалів. Важливо, що не залежно від виду гемобластозу і наявності фактору надмірної ваги і ожиріння розгорнута клінічна картина злоякісних захворювань системи кровотворення супроводжувалась активацією продукції ферментів АОЗ. Вираженість ВРО належить до одного із важливих патогенетичних механізмів формування уражень печінки на фоні онкогематологічних захворювань, що у нашому дослідженні було підтверджено наявністю асоціації між рівнем показників ТБК-реактантів, каталази та активністю АЛТ, ГГТП, вмістом загального білку і сечовини у сироватці крові хворих.

7.6. Значення змін аргінін/цитрулінового циклу у формуванні уражень печінки у хворих на гемобластози

На фоні розгорнутої клінічної картини як гострих, так і хронічних гемобластозів виявлені порушення аргінін/цитрулінового циклу, які залежали від активності прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і впливали на розвиток уражень печінки до проведення специфічної ХТ. Також виявлені відмінності показників аргінін/цитрулінового циклу залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Так, вміст аргініну у сироватці крові хворих на ГМЛ I і II груп знижувався у 4,2 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 2,9 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.23).

У пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням II групи рівень аргініну у сироватці крові у 1,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) перевищував показник хворих I групи із нормальним ІМТ (табл. 7.23). Активність аргінази і ОДК зростала у пацієнтів I групи у 3,7 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 2 рази ($p = 0,0007$ за t і W критеріями) відповідно, а у хворих II групи – у 3,9 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 7.23). Не виявлено достовірної різниці між активністю аргінази і ОДК у сироватці крові хворих на ГМЛ залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Можна думати, що на активність даних ферментів впливає саме онкогематологічне захворювання. Подібна динаміка зафіксована щодо вмісту цитруліну у сироватці крові пацієнтів I і II груп, а саме різке зростання показника у 7,8 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 7,6 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 7.23).

На показник аргініну впливала активність аргінази і ОДК у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ I групи, що підтверджується виявленим сильним зворотнім кореляційним зв'язком між рівнем аргініну і активністю аргінази ($r = -0,65$; $p = 0,001$ за Пірсоном) і активністю ОДК у сироватці крові ($r = -0,64$; $p = 0,002$ за Пірсоном). Також на вміст аргініну у

сироватці крові хворих на ГМЛ I групи впливала активність ферментів АОЗ, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем аргініну і активністю каталази у сироватці крові ($r=-0,46$; $p=0,003$ за Пірсоном). Вплив змін аргінін/цитрулінового циклу на порушення біохімічних печінкових тестів у пацієнтів хворих I групи підтверджується помірним зворотнім кореляційним зв'язком між рівнем аргініну і активністю ЛФ у сироватці крові ($r=-0,47$; $p=0,03$ за Пірсоном). Виявлено вплив надмірної ваги і ожиріння на показники аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів ГМЛ II групи. Даний факт підтверджується прямим кореляційним зв'язком між вагою пацієнтів і вмістом аргініну у сироватці крові ($r=+0,43$; $p=0,007$ за Пірсоном), а також активністю ОДК у сироватці крові ($r=+0,36$; $p=0,02$ за Пірсоном). Подібні закономірності були виявлені щодо залежності ІМТ і показників аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів із ГМЛ з надмірною вагою і ожиріння II групи. Так, виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ пацієнтів і вмістом аргініну у сироватці крові ($r=+0,68$; $p=0,006$ за Пірсоном).

Одночасно у хворих II групи з надмірною вагою і ожирінням зафіксовано наявність прямого кореляційного зв'язку між ІМТ хворих і активністю аргінази у сироватці крові ($r=+0,46$; $p=0,003$ за Пірсоном), а також активністю ОДК у сироватці крові ($r=+0,53$; $p=0,001$ за Пірсоном). Активність аргінази і ОДК зумовлена впливом злоякісного онкогематологічного захворювання і свідчить про його активність [14, 33, 116, 141, 221, 250]. Одночасно у хворих II групи виявлено зворотній кореляційний зв'язок між ІМТ і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r=-0,41$; $p=0,01$ за Пірсоном). Дану залежність можна пояснити високою активністю аргінази і ОДК, які належать до конкуруючого шляху перетворення аргініну [14, 33].

Отже, на показник аргініну сироватці крові хворих на ГМЛ впливала вага пацієнтів і ІМТ. Даний факт може мати важливе прогностичне значення з метою оцінки переносимості специфічної ХТ і ризиків формування цитостатик-індукованих уражень органів і систем, оскільки аргінін є субстратом для синтезу NO [14, 32, 33]. Дефіцит аргініну може бути фактором,

який сприяє виникненню і прогресуванню ендотеліальної дисфункції [32]. У пацієнтів II групи зареєстровано наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю ОДК і ГГТП у сироватці крові ($r=+0,32$; $p=0,04$ за Пірсоном), а також між активністю каталази і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r=+0,34$; $p=0,03$ за Пірсоном). Отже, у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням виявлено асоціації прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і показниками аргінін/цитрулінового циклу, а також вплив останніх на зміни біохімічного аналізу крові.

Подібні закономірності виявлені під час оцінки змін показників аргінін/цитрулінового циклу у хворих на ГЛЛ. Вміст аргініну у сироватці крові хворих на ГЛЛ III і IV груп знижувався у 4,2 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і у 3,3 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) за порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.23). У пацієнтів IV групи рівень аргініну у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) перевищував показник III групи із нормальною вагою (табл. 7.23). У сироватці крові хворих III групи зафіксовано зростання активності аргінази і ОДК у 2,4 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно, а у пацієнтів IV групи – у 2,6 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.23). Вплив ГЛЛ на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих III групи підтверджується прямим кореляційним зв'язком між рівнем лейкоцитів у гемограмі і активністю аргінази ($r=+0,68$; $p=0,004$ за Пірсоном) і ОДК у сироватці крові ($r=+0,56$; $p=0,007$ за Пірсоном), а також між відсотком бластних клітин у гемограмі і активністю аргінази ($r=+0,51$; $p=0,01$ за Пірсоном), а також ОДК у сироватці крові ($r=+0,59$; $p=0,003$ за Пірсоном). Вплив порушень аргінін/цитрулінового циклу на формування уражень печінки у хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ доводить прямий кореляційний зв'язок між вмістом БЗ і активністю аргінази ($r=+0,49$; $p=0,01$ за Пірсоном) та ОДК ($r=+0,49$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Таблиця 7.23

Показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на ГМЛ і ГЛЛ (M±m)

	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	93,65±3,61 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44 95% CI 2,18-3,92	1,48±0,27 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47 95% CI 52,45-61,95
I (n=21)	22,20±0,69 95% CI 20,74-23,66	11,58±0,74 95% CI 10,03-13,13	2,98±0,11 95% CI 2,75-3,21	441,3±15,48 95% CI 409,0-473,6
p	p ₁ <0,0001; p ₂ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₂ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0007	p ₁ >0,05; p ₂ <0,0001
II (n=38)	32,32±1,22 95% CI 29,85-4,80	12,18±0,59 95% CI 10,98-13,39	2,93±0,11 95% CI 2,72-3,15	430,7±13,14 95% CI 404,0-457,3
p	p ₁ <0,0001; p ₃ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ =0,001	p ₁ >0,05; p ₃ <0,0001
III (n=22)	22,65±0,69 95% CI 21,28-24,02	7,50±0,48 95% CI 6,49-8,51	2,74±0,14 95% CI 2,45-3,04	369,9,3±19,17 95% CI 330,1-409,8
p	p ₄ =0,001; p ₅ <0,0001	p ₄ >0,05; p ₅ =0,0001	p ₄ >0,05; p ₅ =0,002	p ₄ >0,05; p ₅ <0,0001
IV (n=30)	28,22±0,98 95% CI 26,25-30,20	8,09±0,61 95% CI 6,84-9,34	2,69±0,12 95% CI 2,43-2,96	382,7±19,25 95% CI 343,4-422,1
p	p ₄ =0,001; p ₆ <0,0001	p ₄ >0,05; p ₆ =0,0002	p ₄ >0,05; p ₆ =0,003	p ₄ >0,05; p ₆ <0,0001

Примітка: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ - показниками I і II груп; p₂ – показниками I групи і ПЗ; p₃ – показниками II групи і ПЗ; p₄ – показниками III і IV груп; p₅ – показниками III групи і ПЗ; p₆ – показниками IV групи і ПЗ.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і АЛТ у ($r=+0,62$; $p=0,002$ за Пірсоном) і АСТ у сироватці крові ($r=+0,48$; $p=0,02$ за Пірсоном). Активність аргінази вважають важливим показником детоксикаційної функції печінки, а також активності канцерогенензу, у тому числі і гострих і хронічних гемобластозів [14, 33, 39, 41, 279, 302, 409, 436].

Паралельно у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою без додаткових факторів ризику виникнення уражень печінки виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ЛФ ($r=+0,36$; $p=0,009$ за Пірсоном) та ГГТП у сироватці крові ($r=+0,64$; $p=0,001$ за Пірсоном). Отже, на фоні розгорнутої клінічної картини ГЛЛ спостерігається зростання активності аргінази, що відповідає активності онкогематологічного захворювання, а також характеризує порушення детоксикаційної функції печінки, що асоціюється із тяжкістю синдрому цитолізу. У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV групи зростання активності аргінази у сироватці крові асоціювалась із підвищенням активності показників, що відображають вираженість холестатичного синдрому. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ЛФ ($r=+0,63$; $p=0,004$ за Пірсоном) і ГГТП ($r=+0,56$; $p=0,001$ за Пірсоном), і вмістом БЗ ($r=+0,47$; $p=0,009$ за Пірсоном) та БН у сироватці крові ($r=+0,48$; $p=0,009$ за Пірсоном).

Вміст цитруліну у сироватці крові хворих на ГЛЛ III і IV груп збільшувався у 6,5 і у 6,8 рази ($p<0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.23). Важливо, що не виявлено відмінностей показників аргінази, ОДК, цитруліну у пацієнтів із ГЛЛ залежно від наявності надмірною ваги та ожиріння.

У пацієнтів із ХЛПЗ зміни аргінін/цитрулінового циклу мали подібну тенденцію до ГЛ, а саме зростання вмісту аргініну у сироватці крові переважно пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням. Рівень аргініну у сироватці пацієнтів V і VI групи у 2,9 рази ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і у 2,6 рази ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно знижувався порівняно із практично здоровими (табл. 7.24).

Таблиця 7.24

Показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ (М±m)

	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	93,65±3,61 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44 95% CI 2,18-3,92	1,48±0,27 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47 95% CI 52,45-61,95
V (n=20)	32,02±0,90 95% CI 30,12-33,92	7,37±0,33 95% CI 6,68-8,07	0,05±0,007 95% CI 0,03-0,06	332,1±16,63 95% CI 297,3-367,0
p	p ₁ =0,003; p ₂ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₂ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₂ <0,0001	p ₁ =0,01; p ₂ <0,0001
VI (n=30)	36,40±0,87 95% CI 34,61-38,19	7,80±0,44 95% CI 6,89-8,72	0,04±0,005 95% CI 0,03-0,05	410,6±18,63 95% CI 372,5-448,7
p	p ₁ =0,003; p ₃ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₃ <0,0001	p ₁ =0,01; p ₃ <0,0001
VII (n=20)	29,79±0,91 95% CI 35,71-31,69	7,99±0,51 95% CI 6,90-9,08	1,44±0,07 95% CI 1,28-1,61	336,3±13,76 95% CI 307,5-365,1
p	p ₄ =0,0005; p ₅ <0,0001	p ₄ >0,05; p ₅ =0,0001	p ₄ =0,006; p ₅ >0,05	p ₄ >0,05; p ₅ <0,0001
VIII (n=30)	37,38±0,81 95% CI 35,71-39,05	7,82±0,48 95% CI 6,84-8,80	1,76±0,07 95% CI 1,61-1,91	336,3±13,76 95% CI 307,5-365,1
p	p ₄ =0,0005; p ₆ <0,0001	p ₄ >0,05; p ₆ >0,05	p ₄ =0,006; p ₆ <0,0001	p ₄ >0,05; p ₆ <0,0001

Примітка: ПЗ – практично здорові, p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками V і VI груп; p₂ – показниками V групи і ПЗ; p₃ – показниками VI групи і ПЗ; p₄ – показниками VII і VIII груп; p₅ – показниками VII групи і ПЗ; p₆ – показниками VIII групи і ПЗ.

Рівень аргініну у сироватці крові хворих VI групи із надмірною вагою і ожирінням у 1,1 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів V групи із нормальною вагою (табл. 7.24).

Активність аргінази у сироватці крові хворих на ХЛПЗ V і VI груп зростав у 2,4 і 2,5 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із нормою без достовірної різниці у групах порівняння (табл. 7.24). У хворих V і VI груп спостерігалось різке зниження активності ОДК у сироватці крові у 29,6 і у 37 разів ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 7.24). Також не зафіксовано відмінностей активності ОДК у сироватці крові залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

Вміст цитруліну у сироватці крові хворих V і VI груп зростав у 5,9 і у 7,3 разів ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із нормою (табл. 7.24). У хворих на ХЛПЗ VI групи рівень цитруліну у 1,2 разів ($p=0,01$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів V групи із нормальною вагою (табл. 7.24). У пацієнтів V групи було виявлено вплив активності процесів ПОЛ на порушення показників аргінін/цитрулінового циклу. Зафіксовано зворотній кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю ОДК у сироватці крові ($r=-0,68$; $p=0,001$ за Пірсоном) та прямий кореляційний зв'язок між вмістом аргініну і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r=+0,51$; $p=0,02$ за Пірсоном). У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу призводило до потенціювання змін аргінін/цитрулінового циклу. У хворих VI групи виявлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і аргінази у сироватці крові ($r=-0,39$; $p=0,03$ за Пірсоном) та прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r=+0,44$; $p=0,01$ за Пірсоном).

У пацієнтів VII і VIII груп із розгорнутою клінічною картиною активної ММ вміст аргініну у сироватці крові зростав у 2,5 і у 3,1 разів ($p<0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл.

7.24). До того ж рівень аргініну у хворих на ММ VIII групи із надмірною вагою і ожирінням у 1,2 раза ($p=0,0005$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів VII групи із нормальною вагою (табл. 7.24).

Активність аргінази у хворих VII і VIII груп зростала у 2,6 і у 2,5 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 7.24). Не виявлено відмінностей показника залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

На фоні активної фази ММ не зафіксовано достовірних змін активності ОДК у хворих VII і VIII груп у порівнянні із практично здоровими особами. Проте активність ОДК у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VIII групи у 1,2 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) перевищувала показник хворих VII групи із нормальною вагою (табл. 7.24). Вміст цитруліну у сироватці крові хворих на ММ VII і VIII груп зростав у 5,9 і у 5,8 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 7.24).

У хворих на ММ із нормальною вагою порушення аргінін/цитрулінового циклу впливало на формування уражень печінки. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю аргінази у сироватці крові хворих VII групи ($r=+0,67$; $p=0,001$ за Пірсоном). Одночасно виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю ОДК сироватки крові хворих VII групи ($r=+0,54$; $p=0,01$ за Пірсоном). У хворих VII групи зафіксовано прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і АСТ ($r=+0,64$; $p=0,002$ за Пірсоном) і ЛФ сироватки крові ($r=+0,45$; $p=0,04$ за Пірсоном). У хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням VIII групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ЛФ у сироватці крові ($r=+0,68$; $p=0,005$ за Пірсоном) та ГГТП у сироватці крові ($r=+0,61$; $p=0,004$ за Пірсоном). Таким чином, у хворих на ММ з надмірною вагою і ожирінням розвиток прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу призводило до потенціювання змін аргінін/цитрулінового циклу.

У хворих на гострі і хронічні гемобластози ураження із надмірною вагою і ожирінням спостерігалось зростання частоти розвитку уражень печінки порівняно із пацієнтами, які мають нормальний ІМТ.

На фоні розгорнутої клінічної картини гемобластозів розвивався оксидативний стрес, що характеризувався активацією ВРО із максимальною вираженістю процесу у хворих на ГЛ із надмірною вагою і ожирінням. Одночасно на тлі прогресії гострих і хронічних гемобластозів були зафіксовані порушення аргінін/цитрулінового циклу. У всіх пацієнтів не залежно від виду гемобластозу було виявлено зростання активності аргінази сироватки крові, що може характеризувати вираженість онкогематологічного процесу. Показник активності ОДК зростає на хворих на ГЛ. Для В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів особливою рисою було різке зниження активності ОДК, що згідно із даними літератури зумовлено гіпометиляцією гену ОДК. Генерація агресивних форм кисню призводить до активації макрофагів із зростанням продукції індукційної форми NOS, що сприяє масивному синтезу NO. Гіперактивність NOS може бути причиною підвищення утворення цитруліну, що і було зафіксовано у нашому дослідженні. Одночасно активація аргіназного і NO-синтазного шляхів перетворення аргініну призводять до його виснаження. За результатами нашого дослідження у хворих як на гострі, так і на хронічні гемобластози спостерігається виражене зниження концентрації аргініну у сироватці крові, що може бути патогенетичним підґрунтям для формування вторинних уражень органів і систем, у тому числі і у динаміці ХТ.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22.

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-6.

DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-21>

3. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62.

4. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію групи стандартного ризику. Український терапевтичний журнал. 2019;1:57-62.
DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-57>

5. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на гострі лейкемії у динаміці хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.1(69):23-8.
DOI:<https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.23>

6. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Роль оксидативного стресу в патогенезі формування уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Сучасна гастроентерологія. 2020;1(111):11-6.
DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-11>

7. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Львівський клінічний вісник. 2020;2(30):8-13. Doi:10.25040/lkv2020.02.008

8. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль змін активності аргінази і орнітин-декарбоксилази у патогенезі уражень печінки у хворих на гострі лейкемії із супутнім ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2(94):63-9. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.45>

РОЗДІЛ VIII

**РОЛЬ ПРОГРАМНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ФОРМУВАННІ
УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ
НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ
(КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

8.1. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на ГМЛ з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

Важливим етапом нашого дослідження було проведення аналізу гепатотоксичних ефектів ХТ ГМЛ з урахуванням ролі фактору надмірної ваги і ожиріння. Для реалізації даної задачі було виділено підгрупу А у хворих І групи із нормальною вагою і ІІ групи із надмірною вагою і ожирінням.

У хворих на ГМЛ із нормальною вагою І-А підгрупи на фоні проведення індукції ремісії спостерігалось зростання частоти виникнення і тяжкості порушень біохімічних печінкових тестів.

Під час первинного обстеження пацієнтів І-А підгрупи ураження печінки були виявлені у 70% (7/10) пацієнтів, із них у 1-го хворого мав місце змішаний синдром, у 1-го – цитолітичний і у 3-х – холестатичний синдром, у 2-х хворих – ізольоване зниження вмісту загального білку у сироватці крові.

Після ХТ порушення біохімічних печінкових тестів було зафіксовано у 90% (9/10) хворих на ГМЛ І-А підгрупи, із них у 4-х хворих мав місце змішаний синдром, у 5-ти – холестатичний синдром. Виявлення змішаного синдрому у 1-го пацієнта супроводжувалось зростанням рівня загального білірубину і зниженням вмісту загального білку у сироватці крові. Порушення біохімічних печінкових тестів у хворих на ГМЛ із нормальною вагою до і після ХТ не перевищували ступінь І за СТСАЕ. У хворих на ГМЛ із нормальною вагою основний ризик розвитку уражень печінки був асоційований із онкогематологічним захворюванням. Спостерігалась тенденція до зростання

ризика формування гепатотоксичних реакцій під дією цитостатичних препаратів у даної категорії пацієнтів (RR=1,28; CI=0,81-2,02; p>0,05).

Під час первинного обстеження у хворих I-A підгрупи із нормальною вагою активність АЛТ була підвищеною у 20% (2/10) пацієнтів, а після проведення індукції ремісії ГМЛ – у 40% (4/10) осіб, тобто спостерігалась помірна тенденція до зростання активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів I-A підгрупи (RR=2,00; 95% CI=0,46-8,56; p>0,05) (табл. 8.1). Середній показник активності АЛТ у сироватці крові хворих I-A підгрупи до ХТ достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб (p>0,05 за t і W критеріями), а після проведення індукції ремісії – перевищував показник норми у 2,7 раза (p=0,01 за t і W критеріями) (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів I-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	I-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	25,90±6,46 95% CI 11,28-40,52	39,80±6,98 95% CI 24,01-55,59	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,01	p ₂ >0,05
АСТ, Од/л	22,10±3,21 95% CI 14,83-29,37	26,20±2,59 95% CI 20,33-32,07	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,03	p ₂ >0,05
Загальний білок, г/л	69,08±2,84 95% CI 62,65-75,51	69,37±1,37 95% CI 66,28-72,46	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками I-A підгрупи до і після ХТ; p₂ – показниками I-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками I-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Під час первинного обстеження, а також після проведення ХТ активність АСТ у сироватці крові хворих на ГМЛ I-A підгрупи не перевищувала ВМН. Середні значення активності АСТ у пацієнтів I-A підгрупи до ХТ не відрізнялись від показника після ХТ ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.1). Проте після проведення індукції ремісії активність АСТ зростала у 1,4 раза ($p = 0,03$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.1). У хворих I-A підгрупи виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові до ХТ ($r = +0,65$; $p = 0,04$ за Пірсоном), а також активністю АЛТ до ХТ і активністю АСТ після ХТ ($r = +0,84$; $p = 0,002$ за Пірсоном). Таким чином, з точки зору прогнозування зростання активності трансаміназ після ХТ особливого значення мали показники АЛТ і АСТ під час первинного обстеження, що необхідно враховувати під час визначення категорії пацієнтів, які потребують проведення профілактики гепатотоксичних реакцій, індукованих ХТ.

Проведення ХТ у пацієнтів із ГМЛ не призводило до зростання кількості випадків гіпопротеїнемії. Так зниження вмісту загального білку у сироватці крові під час первинного обстеження зареєстровано у 20% (2/10) хворих I-A підгрупи, а після ХТ – у 10% (1/10) пацієнтів. Середній показник загального білку у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальною вагою до і після ХТ не відрізнявся від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.1). Отже, можна думати, що комбінація цитарабіна і антрациклінового антибіотика не призводить до формування гіпопротеїнемії.

Під час первинного обстеження хворих на ГМЛ із нормальною вагою I-A підгрупи активність ГГТП перевищувала ВМН у 30% (3/10) пацієнтів, а після проведення індукції ремісії – у 90% (9/10) хворих. ХТ належить до факторів ризику зростання активності ГГТП у хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ ($RR = 3,00$; 95% $CI = 1,14-7,91$; $p < 0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих I-A підгрупи після проведення індукції ремісії перевищувала показник первинного обстеження і дані практично здорових осіб у 1,7 раза ($p = 0,007$ за t і W критеріями) і у 3,4 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 8.2).

Показники активності ГГТЦ, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові у пацієнтів I-A підгрупи до і після ХТ(М±m)

Показники	I-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТЦ, Од/л	41,90±4,01 95% СІ 32,82-50,98	71,40±14,50 95% СІ 38,60-104,2	21,10±0,47 95% СІ 20,11-22,09
p	p ₁ =0,007	p ₃ =0,005	p ₂ =0,005
ЛФ, Од/л	109,7±17,19 95% СІ 70,82-148,6	211,4±25,17 95% СІ 154,5-268,3	61,35±4,31 95% СІ 52,34-70,36
p	p ₁ =0,009	p ₃ =0,002	p ₂ >0,05
Сечовина, ммоль/л	9,59±2,40 95% СІ 4,16-15,02	9,83±3,18 95% СІ 2,63-17,03	4,09±0,28 95% СІ 3,50-4,67
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,01	p ₂ =0,009

Підвищення активності ЛФ у сироватці крові до ХТ виявлено у 30% (3/10) пацієнтів I-A підгрупи, а після ХТ – у 80% (8/10) хворих. Спостерігалась чітка тенденція до підвищення активності ЛФ на фоні ХТ у хворих на ГМЛ із нормальною вагою (RR=2,67; 95% СІ=0,98-7,22; p>0,05). Після досягнення клініко-гематологічної ремісії на 56-й день активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів I-A підгрупи із нормальною вагою підвищувалась у 1,9 раза (p=0,009 за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.2).

До ХТ вміст сечовини у сироватці крові хворих I-A підгрупи перевищував ВМН у 30% (3/10) осіб, а після ХТ – у 20% (2/10) пацієнтів. Не виявлено тенденції до зростання ризику підвищення вмісту сечовини у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ у динаміці ХТ. Проведення індукції ремісії сприяло зростанню вмісту сечовини у сироватці крові хворих I-A підгрупи у 2,4 раза (p=0,009 за t і W критеріями) порівняно із практично

здоровими особами (табл. 8.2). Не виявлено достовірних змін показника сечовини сироватки крові хворих на ГМЛ до і після ХТ.

Під час первинного обстеження хворих на ГМЛ I-A підгрупи не зафіксовано зростання рівня БЗ у сироватці крові. Після індукції ремісії гіпербілірубінемія діагностована у 10% (1/10) пацієнтів, що доводить відсутність статистично значущого ризику зростання рівня загального білірубину на фоні індукції ремісії ГМЛ. Після проведення ХТ ГМЛ у сироватці крові хворих I-A підгрупи із нормальною вагою зафіксовано підвищення вмісту БЗ у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,5 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Показники ЗБ і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів I-A підгрупи до і після ХТ ($M \pm m$)

Показники	I-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	11,13±1,46 95% СІ 7,82-14,43	15,12±1,31 95% СІ 12,16-18,08	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	$p_1=0,01$	$p_3=0,009$	$p_2>0,05$
БП, мкмоль/л	5,01±1,21 95% СІ 2,27-7,75	5,39±1,31 95% СІ 2,42-8,35	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,05$	$p_2>0,05$
БН, мкмоль/л	6,12±0,69 95% СІ 4,55-7,68	8,93±0,81 95% СІ 7,09-10,77	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	$p_1=0,01$	$p_3>0,05$	$p_2=0,01$

Отже, прогресія гострого гемобластозу впливала на первинне ураження печінки, а також створювала передумови для розвитку гепатотоксичних реакцій, обумовлених ХТ. Даний факт підтверджує у хворих I-A підгрупи

виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові під час первинного обстеження і вмістом БЗ у сироватці крові до ХТ ($r=+0,76$; $p=0,01$ за Пірсоном) і після двох курсів індукції ремісії ($r=+0,66$; $p=0,04$ за Пірсоном). На показники біохімічного аналізу крові після ХТ впливав їх первинний рівень. У хворих на ГМЛ із нормальною вагою виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом БЗ у сироватці до і після ХТ ($r=+0,78$; $p=0,008$ за Пірсоном), а також між вмістом БП до і після ХТ ($r=+0,91$; $p=0,004$ за Пірсоном). Даний факт можна використовувати у клінічній практиці з метою прогнозування гепатотоксичних реакцій, індукованих ХТ. Важливо, що зростання вмісту БЗ у сироватці крові хворих I-A підгрупи відбувалось за рахунок БН, рівень якого після ХТ підвищувався у 1,5 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) у порівнянні із показником первинного обстеження (табл. 8.3).

Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ II-A підгрупи сприяло зростанню частоти розвитку гепатотоксичних реакцій і підвищенню їх ступеню тяжкості за СТСАЕ. Під час первинного обстеження пацієнтів II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням до ХТ ураження печінки були виявлені у 73,3% (11/15) осіб, із них цитолітичний синдром було зафіксовано у 27,3% (3/11) пацієнтів, холестатичний – у 18,2% (2/11), змішаний синдром – у 45,5% (5/11), ізольоване зниження загального білку у сироватці крові – у 9,1% (1/11) хворих. До ХТ показники біохімічного аналізу крові зростали у межах ступінь I за СТСАЕ. Після ХТ порушення біохімічних печінкових тестів було зафіксовано у 100% (15/15) хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A підгрупи, із них холестатичний синдром виявлено у 20% (3/15) пацієнтів і змішаний синдром – у 80% (12/15) хворих. Після ХТ у 1-го хворого активність ГГТП зростала до II ступеню за СТСАЕ, інші показники печінкових тестів під час другого обстеження знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ.

У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням виявлено достовірне зростання ризику розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ ($RR=1,36$; 95% $CI=1,00-1,85$; $p<0,05$). У даної категорії пацієнтів під дією препаратів

цитостатичного ряду, а саме цитарабіну і антрациклінових антибіотиків, зареєстровано підвищення ризику формування уражень печінки змішаного типу (RR=2,4; 95% CI=1,12-5,13; $p<0,05$). Під час первинного обстеження пацієнтів II-A підгрупи активність АЛТ перевищувала показник ВМН у 46,7% (7/15) осіб, а після проведення індукції ремісії – у 60% (9/15) хворих. Проведення ХТ супроводжувалось формуванням тенденції до підвищення активності АЛТ на фоні ХТ у пацієнтів II-A підгрупи (RR=1,28; 95% CI=0,65-2,54; $p>0,05$). Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою II-A підгрупи після проведення ХТ перевищували показник первинного обстеження у 1,4 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) і практично здорових осіб – у 3,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) (табл. 8.4).

Таблиця 8.4

Показники активності АЛТ, АСТ, вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів II-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	II-A (n=15)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	33,93±4,40 CI95% 24,49-43,37	47,47±5,99 CI95% 34,61-60,32	14,65±1,03 CI95% 12,50-16,80
p	$p_1=0,03$	$p_3=0,0003$	$p_2=0,003$
АСТ, Од/л	36,07±5,81 CI95% 23,61-48,52	45,67±7,28 CI95% 30,05-61,28	18,75±0,83 CI95% 17,01-20,49
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,004$	$p_2=0,02$
Загальний білок, г/л	71,41±1,99 CI95% 67,14-75,69	67,47±2,94 CI95% 61,16-73,77	73,10±1,15 CI95% 70,68-75,52
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$

Примітка у цій і наступній таблиці: ПЗ – практично здорові; p ($p<0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками II-A підгрупи до і після ХТ; p_2 – показниками II-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками II-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

До проведення ХТ активність АСТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням перевищувала ВМН у 33,3% (5/15) осіб, а після індукції ремісії – 53,3% (8/15) осіб. Індукція ремісії ГМЛ призводила до тенденції зростання активності АСТ у сироватці крові пацієнтів (RR=1,60; 95% CI=0,67-3,77; $p>0,05$). Активність АСТ у сироватці крові хворих II-A підгрупи до ХТ і після ХТ підвищувалась у 1,9 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 2,4 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.4). У хворих II-A підгрупи до проведення ХТ виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю АЛТ ($r=+0,52$; $p=0,04$ за Пірсоном) і АСТ сироватки крові ($r=+0,61$; $p=0,03$ за Пірсоном). Отже, первинні зміни біохімічних печінкових тестів у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням асоціюються, у першу чергу, із впливом онкогематологічного захворювання, підґрунтям для якого може бути низка патогенетичних моментів від інтоксикації до пухлинної інфільтрації тканин печінки [15-17, 34-36, 56, 71, 103, 155, 186, 442]. Вплив ХТ на розвиток уражень печінки у вигляді зростання активності трансаміназ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням підтверджує виявлений прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ до ХТ і АЛТ ($r=+0,56$; $p=0,03$ за Пірсоном) і АСТ після ХТ ($r=+0,59$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Гіпопротеїнемію під час первинного обстеження зафіксовано у 13,3% (2/15) пацієнтів, а після ХТ – у 53,3% (8/15%) хворих. У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням проведення індукції ремісії із використанням цитарабіну і антрациклінових антибіотиків призводило до достовірного зростання ризику розвитку гіпопротеїнемії (RR=4,00; 95% CI=1,01-15,81; $p<0,05$). Проте, середні значення рівня загального білку у сироватці крові хворих II-A підгрупи після ХТ не відрізнялись від показників до ХТ і практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.4). Одночасно виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом загального білку до і після ХТ ($r=+0,55$; $p=0,03$ за Пірсоном).

У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням під час первинного обстеження зростання активності ГГТП зареєстровано у 33,3% (5/15), а після ХТ – у 100% (15/15) осіб. До того ж підвищення активності ГГТП у сироватці крові знаходилось у межах I ступеню за СТСАЕ у 93,3% (14/15) пацієнтів, а у межах II ступеню за СТСАЕ – у 6,7% (1/15) хворих. Проведення ХТ призводило до достовірно значущого ризику підвищення активності ГГТП у сироватці крові (RR=3,00; 95% CI=1,46-6,14; $p<0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих II-A підгрупи після ХТ перевищувала показники даних хворих до ХТ у 2,4 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) і практично здорових осіб – у 5,09 раза ($p=0,0007$ за t і W критеріями) (табл. 8.5).

Під час первинного обстеження хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A підгрупи зростання активності ЛФ у сироватці крові вище ВМН спостерігалось у 20% (3/15) пацієнтів, а після ХТ – у 80% (12/15) хворих. Проведення ХТ у даної категорії пацієнтів асоціювалось із ризиком підвищення активності ЛФ у сироватці крові (RR=4,00; 95% CI=1,41-11,35; $p<0,05$). Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням після проведення ХТ зростала у 1,6 раза ($p=0,0007$ за t і W критеріями) порівняно із показниками до ХТ і у 2,6 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями) відносно норми (табл. 8.5). Вплив ХТ на розвиток уражень печінки у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням підтверджує виявлений прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ під час первинного обстеження на фоні розгорнутої клінічної картини гемобластозу і активністю ЛФ після проведення двох курсів ХТ і досягнення клініко-гематологічної ремісії ($r=+0,73$; $p=0,002$ за Пірсоном), а також між активністю ЛФ до ХТ і активністю АСТ після ХТ ($r=+0,61$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Зростання активності ЛФ під час первинного обстеження хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням складає значущий ризик цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Дану думку підтверджує сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ до і після ХТ у пацієнтів II-A підгрупи ($r=+0,72$; $p=0,002$ за Пірсоном).

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові у пацієнтів II-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	II-A (n=15)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	44,27±3,87 95% CI 35,96-52,57	107,5±25,79 95% CI 52,23-162,8	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	p ₁ <0,0001	p ₃ =0,0007	p ₂ =0,0007
ЛФ, Од/л	99,53±9,88 95% CI 78,34-120,7	162,9±13,75 95% CI 133,4-192,4	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	p ₁ =0,0007	p ₃ =0,0001	p ₂ =0,004
Сечовина, ммоль/л	9,87±2,79 95% CI 3,87-15,87	10,85±4,47 95% CI 1,26-20,45	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	p ₁ =0,04	p ₃ =0,007	p ₂ =0,008

На відміну від хворих I-A підгрупи із нормальною вагою, проведення ХТ у яких не супроводжувалось зростанням вмісту сечовини у сироватці крові, у пацієнтів II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням під час вторинного обстеження зафіксовано зростання рівня сечовини у 1,1 раза (p=0,04 за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 2,6 раза (p=0,007 за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 8.5).

До ХТ у хворих II-A підгрупи рівень загального білірубіну у сироватці крові перевищував ВМН у 20% (3/15) осіб, а після проведення ХТ – у 33,3% (5/15) осіб. ХТ не призвела до зростання ризику гіпербілірубінемії у пацієнтів із ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням (RR=1,67; 95% CI=0,48-5,76; p>0,05).

Після проведення індукції ремісії ГМЛ у сироватці крові хворих II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням зареєстровано тенденцію до зростання вмісту БЗ у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням і практично здоровими особами (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.6).

Показники загального білірубіну і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів II-A підгрупи до і після ХТ ($M \pm m$)

Показники	II-A (n=15)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	14,19±2,07 95% СІ 9,74-18,64	17,21±3,17 95% СІ 10,40-24,01	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
ПБ, мкмоль/л	5,00±0,67 95% СІ 3,55-6,45	6,47±1,21 95% СІ 3,87-9,07	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,01$	$p_2 > 0,05$
НБ, мкмоль/л	9,32±1,43 95% СІ 6,26-12,39	10,73±2,52 95% СІ 5,33-16,13	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Під час другого обстеження хворих на ГМЛ зафіксовано достовірне зростання рівня БП у сироватці крові у 2,2 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 8.6).

У хворих II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням виникнення цитостатик-індукованої гіпербілірубінемії можна було прогнозувати за первинним рівнем показника, що підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між вмістом БЗ у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,66$; $p=0,008$ за Пірсоном). У хворих II-A підгрупи виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом БП у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,71$; $p=0,003$ за Пірсоном). У хворих на ГМЛ II-A підгрупи виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між активністю ГГТП у сироватці крові пацієнтів під час первинного обстеження і вмістом БЗ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,65$; $p=0,009$ за Пірсоном) і вмістом НБ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,69$; $p=0,004$ за Пірсоном).

Таким чином, проведення індукції ремісії хворим на ГМЛ супроводжується зростанням ризику формування уражень печінки холестатичного і змішаного типів. На фоні наявності надмірної ваги і ожиріння спостерігається максимальна реалізація ризику формування гепатотоксичних реакцій, асоційованих з ХТ. З точки зору прогнозування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій максимального значення має первинна оцінка показників біохімічної панелі. Відхилення біохімічних печінкових тестів, які були діагностовані до специфічної терапії, як правило, прогресують під впливом препаратів цитостатичного ряду. Даний факт необхідно враховувати під час визначення категорії пацієнтів, які потребують медикаментозної профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки.

8.2. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

На наступному етапі нашого дослідження проведена оцінка ХТ як фактору ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛЛ з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння. З цією метою було виділено підгрупу А у хворих III групи із нормальною вагою і IV групи із надмірною вагою і ожирінням.

У хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III-A підгрупи проведення специфічної ХТ супроводжувалось зростанням частоти розвитку уражень печінки. Під час первинного обстеження ураження печінки були виявлені у 60% (6/10) пацієнтів (у 2-х осіб мав місце змішаний синдром, у 2-х – холестатичний, у 1-го – цитолітичний синдром, у 1-го – зниження вмісту загального білку у сироватці крові), а після введення препаратів цитостатичного ряду – у 90% (9/10) хворих (у 7-ми осіб мав місце змішаний синдром, у 2-х – холестатичний синдром), у 55,6% (5/9) із них виявлено зниження рівня загального білку у сироватці крові хворих. Загальний ризик

розвитку уражень печінки у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою на фоні ХТ статистично значимо не зростав (RR=1,50; 95% CI=0,87-2,59; p>0,05).

До проведення ХТ у хворих III-A підгрупи активність АЛТ була підвищеною у 30% (3/10) осіб, а після проведення ХТ – у 70% (7/10) осіб. Спостерігалась тенденція до зростання ризику підвищення активності АЛТ у сироватці крові хворих III-A підгрупи на фоні ХТ (RR=2,33; 95% CI=0,83-6,54; p>0,05). Середній показник активності АЛТ у сироватці крові хворих III-A підгрупи до ХТ у 2,4 раза (p=0,04 за t і W критеріями), а після ХТ – у 4,9 раза (p=0,009 за t і W критеріями) перевищував норму (табл. 8.8).

Таблиця 8.8

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів III-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	III-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	35,60±7,66 95% CI 18,27-52,93	71,71±18,19 95% CI 30,56-112,9	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,009	p ₂ =0,04
АСТ, Од/л	32,96±5,12 95% CI 21,37-44,55	32,50±5,28 95% CI 20,56-44,44	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,01	p ₂ =0,01
Загальний білок, г/л	71,11±2,06 95% CI 66,44-75,78	62,72±3,79 95% CI 54,13-71,31	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ =0,04	p ₃ =0,04	p ₂ >0,05

Примітка у цій і наступній таблицях: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками III-A підгрупи до і після ХТ; p₂ – показниками III-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками III-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Після проведення ХТ не спостерігалось зростання числа пацієнтів із високою активністю АСТ у сироватці крові. Середні значення активності АСТ

у сироватці крові пацієнтів III-A підгрупи на фоні проведення ХТ не підвищились порівняно із первинним обстеженням ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.8). Фактично рівень активності АСТ у сироватці крові хворих на ГЛЛ III-A підгрупи був обумовлений впливом онкогематологічного захворювання. Активність АСТ у сироватці крові даних пацієнтів до ХТ і після ХТ зростала у 1,7 раза ($p = 0,01$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.8).

Проведення індукції ремісії ГЛЛ призводило до збільшення кількості пацієнтів із гіпопротеїнемією. Якщо під час первинного обстеження гіпопротеїнемія була виявлена у 10% (1/10) хворих III-A підгрупи, то після проведення індукції ремісії ГЛЛ їх відсоток сягнув 50% (5/10). Спостерігалась тенденція до підвищення ризику гіпопротеїнемії у хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ на фоні ХТ ($RR = 5,00$; 95% $CI = 0,70-35,49$; $p > 0,05$). Так, у сироватці крові хворих III-A підгрупи спостерігалось статистично значуще зниження середніх значень загального білку, показник якого після ХТ був у 1,13 раза ($p = 0,04$ за t і W критеріями) нижчим, ніж до ХТ та у 1,2 раза ($p = 0,04$ за t і W критеріями) меншим, ніж у практично здорових осіб (табл. 8.8). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом загального білку у сироватці крові хворих III-A підгрупи до ХТ і після індукції ремісії ($r = +0,8$; $p = 0,005$ за Пірсоном). Таким чином, первинний рівень загального білка у сироватці крові пацієнтів із ГЛЛ має вагоме значення у прогнозування розвитку гіпопротеїнемії у динаміці ХТ.

Під час первинного обстеження пацієнтів активність ГГТП перевищувала ВМН у 20% (2/10) пацієнтів, а після проведення індукції ремісії – у 90% (9/10) хворих. Отже, ХТ належить до факторів ризику зростання активності ГГТП у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою ($RR = 4,50$; 95% $CI = 1,28-15,81$; $p < 0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих III-A підгрупи до і після ХТ у 2 рази ($p = 0,002$ за t і W критеріями) і у 4,8 рази ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно перевищувала показник практично здорових осіб (табл. 8.9). До того ж активність ГГТП у сироватці крові після

ХТ у 2,4 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) зростала порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові у пацієнтів III-A підгрупи до і після ХТ ($M \pm m$)

Показники	III-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	42,20±4,10 95% CI 32,92-51,48	102,6±21,23 95% CI 54,57-150,6	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1=0,01$	$p_3=0,005$	$p_2=0,002$
ЛФ, Од/л	109,1±16,56 95% CI 97,82-173,4	142,8±18,23 95% CI 101,6-184,0	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,002$	$p_2=0,002$
Сечовина, ммоль/л	7,13±0,78 95% CI 5,36-8,89	6,16±0,80 95% CI 4,34-7,97	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2=0,003$

У III-A підгрупі активність ЛФ у сироватці крові перевищувала ВМН до ХТ у 30% (3/10) пацієнтів, а після ХТ – у 40% (4/10) хворих. Ризик зростання активності ЛФ на фоні ХТ у даної категорії пацієнтів достовірно не зростав ($RR=1,33$; 95% CI=0,39-4,48; $p>0,05$). Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів III-A підгрупи із нормальною вагою до і після проведення ХТ підвищувалась у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із показником норми (табл. 8.9).

Проведення індукції ремісії сприяло чіткій тенденції до зниження вмісту сечовини у сироватці крові хворих III-A підгрупи ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.9).

Під час первинного обстеження хворих на ГЛЛ III-A підгрупи високий рівень БЗ було виявлено у 10% (1/10) пацієнтів, а після ХТ – у 30% (3/10)

хворих. Ризик формування гіпербілірубінемії у даної категорії пацієнтів на фоні ХТ не підвищувався (RR=3,00; CI=0,37-24,17; $p>0,05$). Після проведення індукції ремісії ГЛЛ у сироватці крові хворих III-A підгрупи із нормальною вагою зафіксовано зростання вмісту БЗ у 1,9 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.10). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом БЗ у сироватці крові хворих III-A підгрупи до ХТ і після ХТ ($r=+0,66$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таблиця 8.10

Показники БЗ і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів III-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	III-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	8,23±1,72 95% CI 4,34-12,12	15,63±3,85 95% CI 6,92-24,34	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	$p_1=0,04$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
БП, мкмоль/л	3,07±0,59 95% CI 1,73-4,41	4,69±1,16 95% CI 2,07-7,31	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
БН, мкмоль/л	5,56±1,12 95% CI 3,03-8,08	10,94±2,71 95% CI 4,8-17,07	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	$p_1=0,04$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$

Важливо, що зростання вмісту білірубіну у сироватці крові хворих III-A підгрупи відбувалось за рахунок БН, рівень якого після ХТ підвищувався у 1,9 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) у порівнянні із показником первинного обстеження (табл. 8.10). Таким чином, проведення індукції ремісії хворим на ГЛЛ із нормальною вагою призводить до зростання ризику формування уражень печінки, змішаного і холестатичного типів, аналогічно із хворими на

ГМЛ. Можна думати, що цитостатичні препарати на фоні гемобластозу потенціюють гепатотоксичні реакції із чітким холестатичним компонентом.

Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГЛЛ IV-A підгрупи сприяло зростанню частоти розвитку гепатотоксичних реакцій і підвищенню їх ступеню тяжкості за СТСАЕ. Під час первинного обстеження пацієнтів IV-A підгрупи активність АЛТ перевищувала показник норми у 40% (4/10) осіб, а після проведення індукції ремісії – у 60% (6/10) хворих. До того ж після проведення ХТ у 3-х пацієнтів зафіксована активність АЛТ на рівні ступінь II за СТСАЕ. Не виявлено зростання ризику підвищення активності АЛТ на фоні проведення індукції ремісії хворим на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV-A підгрупи (RR=1,00; 95% CI=0,48-2,05; p>0,05). Проте активність АЛТ у сироватці крові хворих IV-A підгрупи до ХТ у 3,3 раза (p=0,02 за t і W критеріями), а після ХТ – у 6,3 раза (p=0,003 за t і W критеріями) перевищувала показник норми (табл. 8.11).

Таблиця 8.11

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів IV-A підгрупи до і після ХТ (M±m)

Показники	IV-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	48,70±9,47 95% CI 27,27-70,13	91,90±22,44 95% CI 41,13-142,7	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,002	p ₂ =0,03
АСТ, Од/л	43,10±8,63 95% CI 23,58-62,62	47,10±20,96 95% CI 17,03-94,51	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,03	p ₂ =0,02
Загальний білок, г/л	71,49±2,27 95% CI 66,35-76,63	61,69±2,21 95% CI 56,69-66,69	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ =0,009	p ₃ =0,01	p ₂ >0,05

Проведення ХТ сприяло зменшенню числа пацієнтів із підвищеним рівнем активності АСТ у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням 20% (2/10) проти 50% (5/10). У 1-го пацієнта активність АСТ у сироватці крові знаходилась на верхній межі II ступеню тяжкості за СТСАЕ. Проведення ХТ у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням супроводжувалось тенденцією до зниження активності АСТ у сироватці крові (RR=0,40; 95% CI=0,1-1,69; $p>0,05$). Активність АСТ у сироватці крові хворих IV-A підгрупи до ХТ і після ХТ зростала у 2,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і 2,5 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 8.11).

Гіпопротеїнемію під час первинного обстеження зафіксовано у 20% (2/10) пацієнтів, а після ХТ – у 60% (6/10%) хворих. Проведення індукції ремісії ГЛЛ у хворих із надмірною вагою і ожирінням супроводжувалось до формування чіткої тенденції до зростання ризику розвитку гіпопротеїнемії (RR=3,00; 95% CI=0,78-11,44; $p>0,05$). Проте, на фоні проведення індукції ремісії ГЛЛ у сироватці крові хворих IV-A підгрупи спостерігалось статистично значуще зниження середнього показника вмісту загального білку у 1,16 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,18 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відносно практично здорових осіб (табл. 8.11). Виявлено наявність помірного прямого кореляційного зв'язку між рівнем тромбоцитів у гемограмі до ХТ і вмістом загального білку у сироватці крові хворих IV-A підгрупи після ХТ ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном).

У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням під час первинного обстеження зростання активності ГГТП зареєстровано у 70% (7/10) осіб (у 6-ти спостерігався ступінь I за СТСАЕ і у 1-го – ступінь II за СТСАЕ), а після ХТ – у 90% (9/10) осіб (у 5-ти спостерігався ступінь I за СТСАЕ, у 4-х – ступінь II за СТСАЕ). Проведення індукції ремісії хворим на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням призводило тенденції до підвищення активності ГГТП у сироватці крові (RR=1,28; 95% CI=0,81-2,03; $p>0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих IV-A підгрупи до ХТ зростала у 3,7 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями),

а після ХТ – у 6,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.12).

Під час первинного обстеження хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV-A підгрупи зростання активності ЛФ у сироватці крові спостерігалось у 30% (3/10) пацієнтів, а після ХТ – у 50% (5/10) хворих. Проведення ХТ у даної категорії пацієнтів асоціювалось із тенденцією до підвищення активності ЛФ ($RR=1,67$; 95% $CI=0,54-5,17$; $p>0,05$).

Таблиця 8.12

Показники активності ГГТП, ЛФ, вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів IV-A підгрупи до і після ХТ ($M\pm m$)

Показники	IV-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	77,90±22,59 95% CI 26,81-129,0	132,8±20,96 95% CI 85,39-180,2	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,002$	$p_2=0,003$
ЛФ, Од/л	111,9±12,20 95% CI 84,30-139,5	205,3±56,64 95% CI 77,17-333,4	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,003$	$p_2=0,02$
Сечовина, ммоль/л	5,72±0,38 95% CI 4,84-6,59	7,22±0,64 95% CI 5,75-8,68	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1=0,04$	$p_3=0,009$	$p_2=0,01$

Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів IV-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням до ХТ підвищувалась у 1,8 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями), а після двох курсів індукції ремісії – у 3,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із практично здоровими (табл. 8.12). Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між активністю ГГТП і рівнем загального білку у сироватці крові хворих IV-A підгрупи після ХТ ($r=-0,71$; $p=0,01$ за Пірсоном).

На відміну від пацієнтів III-A підгрупи із нормальною вагою, проведення ХТ у яких супроводжувалось тенденцією до зниження вмісту сечовини у сироватці крові, у хворих IV-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням під час вторинного обстеження зафіксовано зростання рівня сечовини у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,8 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 8.12).

Після проведення індукції ремісії ГЛЛ у сироватці крові хворих IV-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням зареєстровано тенденцію до зростання вмісту БЗ у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням і практично здоровими особами ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.13).

Таблиця 8.13

Показники БЗ і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів IV-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M\pm m$)

Показники	IV-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	14,68±2,15 95% СІ 9,81-19,55	21,02±5,61 95% СІ 8,32-33,72	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
ПБ, мкмоль/л	4,56±2,18 95% СІ 2,18-6,94	6,31±2,08 95% СІ 1,59-11,2	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
НБ, мкмоль/л	10,12±1,36 95% СІ 7,05-13,19	14,71±3,82 95% СІ 6,06-23,36	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$

Отже, введення цитостатичних препаратів першочергово не впливали на показники обміну білірубину. Значення мав первинний рівень показників до проведення ХТ, що створювало фон для прогресування первинних уражень

печінки. Також порушення біохімічних печінкових тестів на фоні ХТ носили комбінований характер. У хворих IV-A після ХТ виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю АСТ і вмістом БЗ ($r=+0,89$; $p=0,001$ за Пірсоном) і вмістом БП у сироватці крові ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном), між активністю ЛФ і вмістом БЗ ($r=+0,69$; $p=0,02$ за Пірсоном) та вмістом БП у сироватці крові ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном).

Таким чином, проведення індукції ремісії ГЛЛ у хворих із надмірною вагою і ожирінням сприяло зростанню частоти і тяжкості гепатотоксичних реакцій, спровокованих цитостатичною терапією. Проте слід зазначити, що на рівень показників біохімічного аналізу крові після ХТ першочергово впливав їх первинний рівень, що можна використовувати для прогнозування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

8.3. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

У хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ було проведено оцінку ролі ХТ як фактору ризику розвитку гепатотоксичних реакцій. З цією метою було виділено підгрупу А у хворих V групи із нормальною вагою і VI групи із надмірною вагою і ожирінням. У хворих V-A підгрупи проведення специфічної ХТ супроводжувалось помірною тенденцією до зростання частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів. Так, під час первинного обстеження пацієнтів V-A підгрупи ураження печінки були виявлені у 20% (2/10) пацієнтів, які характеризувались формуванням холестатичного синдрому, а після проведення 2-х курсів специфічного лікування – у 30% (3/10) хворих, із них у 2-х осіб мав місце цитолітичний синдром і у 1-го хворого холестатичний. У всіх хворих порушення біохімічних печінкових тестів не перевищували I

ступінь за СТСАЕ. Загальний ризик розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні програмної ХТ ХЛПЗ не підвищувався (RR=1,50; 95% CI=0,31-7,14; p>0,05).

Під час первинного обстеження у V-A підгрупі показники активності АЛТ і АСТ у сироватці крові у всіх 100% (10/10) хворих із нормальною вагою знаходились у межах норми, а після проведення ХТ мало місце зростання активності АЛТ у 10% (1/10) хворих, АСТ – у 10% (1/10) пацієнтів. Отже, у хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ не виявлено зростання ризику підвищення активності АЛТ і АСТ під дією програмної ХТ. Середній показник активності АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих V-A підгрупи до і після ХТ не перевищував показник норми (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.14).

Таблиця 8.14

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів V-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)

Показники	V-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	15,90±1,47 95% CI 12,55-19,25	20,70±3,36 95% CI 13,11-28,29	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
АСТ, Од/л	19,40±1,24 95% CI 16,57-22,23	25,60±4,84 95% CI 14,66-36,54	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
Загальний білок, г/л	67,52±1,84 95% CI 63,37-71,67	67,74±1,79 95% CI 63,68-71,80	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,02	p ₂ =0,01

Примітка у цій і наступній таблиці: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками V-A підгрупи до і після ХТ; p₂ – показниками V-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками V-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Спільність патогенетичних механізмів впливу цитостатиків на підвищення активності АЛТ і АСТ у сироватці пацієнтів із ХЛПЗ підтверджує наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих V-A підгрупи під час другого обстеження ($r=+0,69$; $p=0,02$ за Пірсоном).

В V-A підгрупі під час первинного обстеження гіпопротеїнемію було виявлено у 40% (4/10), а після ХТ – у 50% (5/10) хворих. Проведення програмної ХТ не супроводжувалось зростанням ризику розвитку гіпопротеїнемії (RR=1,25; 95% CI=0,47-3,33; $p>0,05$). Зниження вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів із прогресією В-ХЛЛ і В-НЗЛ пов'язано із онкогематологічним захворюванням. Так, у пацієнтів V-A підгрупи рівень загального білку у сироватці крові до і після ХТ знижувався у 1,1 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями для первинного обстеження; $p=0,02$ за t і W критеріями для вторинного обстеження) (табл. 8.14). На вміст загального білку у сироватці крові після ХТ принципове значення мав первинний його рівень. Підтвердженням даної думки був виявлений прямий кореляційний зв'язок між показником загального білка до і після ХТ у хворих V-A підгрупи ($r=+0,89$; $p=0,001$ за Пірсоном). Крім цього, на показник загального білка після проведення ХТ впливав ІМТ пацієнтів. У хворих V-A підгрупи після досягнення клініко-гематологічної ремісії виявлений прямий кореляційний зв'язок між показником ІМТ і вмістом загального білка у сироватці крові ($r=+0,66$; $p=0,03$ за Пірсоном).

Під час первинного обстеження у V-A підгрупі підвищення активності ГГТП зафіксовано у 20% (2/10) хворих, а після ХТ – з у 10% (1/10) хворих, тобто на фоні введення препаратів цитостатичного ряду не спостерігалось зростання числа осіб із підвищенням показника активності ГГТП у сироватці крові. Середні значення активності ГГТП зростали до і після ХТ у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями для первинного обстеження; $p=0,005$ за t і W критеріями для вторинного обстеження) порівняно із нормою (табл. 8.15).

У V-A підгрупі до і після ХТ у всіх 100% (10/10) хворих рівень активності ЛФ знаходився у межах норми. Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів V-A підгрупи із нормальною вагою до і після проведення ХТ підвищувалась у 1,1 і 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 8.15). На активність ЛФ у сироватці крові хворих V-A підгрупи впливав рівень даного показника під час первинного обстеження, що підтверджує прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,83$; $p=0,003$ за Пірсоном).

Таблиця 8.15

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів V-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M \pm m$)

Показники	V-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	33,50±3,91 СІ95% 24,65-42,35	34,50±3,35 СІ95% 26,92-42,08	21,10±0,47 СІ95% 20,11-22,09
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,005$	$p_2 = 0,01$
ЛФ, Од/л	68,40±5,16 СІ95% 56,72-80,08	76,00±7,96 СІ95% 57,99-94,01	61,35±4,31 СІ95% 52,34-70,36
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,002$	$p_2 = 0,002$
Сечовина, ммоль/л	6,64±0,74 СІ95% 4,96-8,31	8,95±1,01 СІ95% 6,66-11,24	4,09±0,28 СІ95% 3,50-4,67
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,003$	$p_2 = 0,03$

У V-A підгрупі вміст сечовини у сироватці крові зростав як до, так і після ХТ у 30% (3/10) хворих. Рівень сечовини у сироватці крові пацієнтів V-A підгрупи із нормальною вагою під час первинного обстеження підвищувався у 1,6 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями), а після двох курсів ХТ – у 2,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 8.15). Введення препаратів цитостатичного ряду сприяло формуванню

тенденції до зростання вмісту сечовини у сироватці крові хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою у 1,3 раза порівняно із первинним обстеженням ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.15).

У V-A підгрупі до і після ХТ у всіх 100% (10/10) хворих вміст загального білірубину знаходився у межах у межах норми. Рівень БЗ у сироватці крові під час первинного обстеження і після двох курсів ХТ достовірно не зростав порівняно із практично здоровими ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.16).

Проведення специфічного лікування вплинуло на показник БП у сироватці крові хворих V-A підгрупи, якій зріс у 1,2 раза ($p = 0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.16).

Таблиця 8.16

Показники загального білірубину і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів V-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M \pm m$)

Показники	V-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	10,87±1,17 95% СІ 8,21-13,53	12,77±1,15 95% СІ 10,17-15,37	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
БП, мкмоль/л	3,49±0,47 95% СІ 2,42-4,56	4,39±0,50 95% СІ 3,25-5,53	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	$p_1 = 0,03$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
БН, мкмоль/л	7,38±0,78 95% СІ 5,59-9,16	8,68±0,88 95% СІ 6,67-10,68	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Таким чином, у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою відмічалась тенденція до зростання частоти формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, розвиток яких ми у першу чергу пов'язували із масивним розпадом клітин пухлини на фоні ХТ. Паралельно було проведено

оцінку впливу програмної ХТ ХЛПЗ на частоту і характер гепатотоксичних реакцій у хворих VI-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням.

Під час первинного обстеження пацієнтів VI-A підгрупи ураження печінки були зафіксовані у 30% (3/10) пацієнтів, із них у 1-го хворого мав місце цитолітичний синдром і у 2-х хворих – змішаний синдром. Після 2-х курсів ХТ у даної категорії пацієнтів гепатотоксичні реакції, які характеризувались формуванням холестатичного синдрому, було діагностовано у 60% (6/10) осіб. Слід зазначити, що до і після ХТ порушення біохімічних печінкових тестів знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ. У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням проведення ХТ супроводжувалось тенденцією до зростання частоти гепатотоксичних реакцій (RR=2,00; 95% CI=0,68-5,85; p>0,05).

Під час первинного обстеження пацієнтів VI-A підгрупи активність АЛТ перевищувала ВМН у 10% (1/10) осіб. Після проведення ХТ у всіх 100% (10/10) хворих даної підгрупи активність АЛТ у сироватці крові знаходилась у межах норми. Середні значення активності АЛТ до і після специфічного лікування не відрізнялись від практично здорових осіб (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.17). Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ у сироватці крові хворих VI-A підгрупи до і після ХТ (r=+0,84; p=0,003 за Пірсоном).

Подібна тенденція зафіксована щодо динаміки показника активності АСТ у сироватці крові хворих VI-A підгрупи. Так, під час первинного обстеження активність АСТ у сироватці крові перевищувала ВМН у 20% (2/10) пацієнтів. Після специфічного лікування у всіх 100% (10/10) хворих VI-A підгрупи активність АСТ у сироватці крові знаходилась у межах норми. Середні значення активності АСТ до і після специфічного лікування у пацієнтів VI-A підгруп не відрізнялись від практично здорових осіб (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.17).

Гіпопротеїнемію під час первинного обстеження зафіксовано у 10% (1/10) пацієнтів, а після ХТ – у 40% (4/10%) хворих. Проведення ХТ

статистично значимо не підвищувало ризик розвитку гіпопротеїнемії (RR=4,00; CI=0,53-29,81; p>0,05). У пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням не зафіксовано зниження середнього показника рівня загального білку у сироватці крові хворих з надмірною вагою і ожирінням VI-A підгрупи. Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вагою пацієнтів VI-A підгрупи і рівнем загального білку у сироватці крові під час первинного обстеження (r=+0,66; p=0,03 за Пірсоном).

Таблиця 8.17

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів VI-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)

Показники	VI-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	25,80±4,93 95% CI 14,63-36,97	24,50±3,66 95% CI 16,22-32,78	14,65±1,03 95% CI 12,50-16,80
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
АСТ, Од/л	25,70±3,08 95% CI 18,71-32,69	21,60±1,97 95% CI 17,15-26,05	18,75±0,83 95% CI 17,01-20,49
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
Загальний білок, г/л	71,75±2,07 95% CI 67,06-76,44	69,99±2,02 95% CI 65,42-74,56	73,10±1,15 95% CI 70,68-75,52
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05

Примітка: ПЗ – практично здорові; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками VI-A підгрупи до і після ХТ; p₂ – показниками VI-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками VI-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Отже, обстежені пацієнти із надмірною вагою і ожирінням мали стабільний рівень загального білку у сироватці крові, який чітко корелював з вагою даних хворих. Крім цього, як і у пацієнтів із нормальною вагою у хворих з надмірною вагою на показник загального білка після ХТ впливали його

первинні значення. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білка у сироватці кров хворих VI-A підгрупи до і після ХТ ($r=+0,83$; $p=0,003$ за Пірсоном).

Під час первинного обстеження хворих VI-A підгрупи активність ГГТП підвищувалась у 20% (2/10) пацієнтів, після проведення ХТ – у 60% (6/10) хворих. Проведення специфічної терапії призводило до формування тенденції до зростання активності ГГТП у сироватці крові хворих із надмірною вагою і ожирінням VI-A підгрупи (RR=6,00; 95% CI=0,83-41,21; $p>0,05$).

Таблиця 8.18

Показники активності ГГТП, ЛФ, вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів VI-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)

Показники	VI-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	34,50±3,87 95% CI 25,73-43,27	60,60±5,76 95% CI 47,56-73,63	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1=0,002$	$p_3=0,005$	$p_2=0,009$
ЛФ, Од/л	74,95±6,67 95% CI 59,86-90,04	96,80±10,23 95% CI 73,67-119,9	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,005$	$p_2=0,02$
Сечовина, ммоль/л	5,91±0,72 95% CI 4,27-7,53	6,80±0,83 95% CI 4,90-8,69	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1=0,04$	$p_3=0,01$	$p_2=0,04$

Активність ГГТП у сироватці крові хворих VI-A підгрупи до і після ХТ перевищувала у 1,6 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) і у 2,9 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно показник практично здорових осіб (табл. 8.18). До того ж після ХТ активність ГГТП у сироватці крові зростала у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.18). Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю ГГТП у

сироватці крові до і після ХТ хворих VI-A підгрупи ($r=+0,76$; $p=0,01$ за Пірсоном).

У хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням активність ЛФ під час первинного обстеження у всіх 100% (10/10) осіб знаходилась у межах норми, а після ХТ – зростала у 20% (2/10) осіб. Середній показник активності ЛФ VI-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням до і після проведення ХТ підвищувалась у 1,2 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 8.18).

У хворих VI-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням під час первинного обстеження зростання рівня сечовини у сироватці крові зареєстровано у 10% (1/10) осіб, а після ХТ – у 20% (2/10) осіб. На вміст сечовини у сироватці крові хворих VI-A підгрупи після ХТ впливав його первинний рівень, що підтверджувалось наявністю асоціацій між первинним обстеженням і на 56-й день.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом сечовини у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,84$; $p=0,02$ за Пірсоном). Середні значення вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів VI-A підгрупи вторинного обстеження зростали у 1,4 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 8.18). Проте після ХТ вміст сечовини у сироватці крові хворих VI-A підгрупи у 1,15 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) перевищував показник первинного обстеження (табл. 8.18).

У хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням показники білірубину і його фракцій на фоні прогресії онкогематологічних захворювань достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.19). Проведення двох курсів індукції ремісії у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням не призводило до зростання концентрації БЗ і його фракцій у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.19).

Показники БЗ і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів VI-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)

Показники	VI-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	12,93±1,04 95% СІ 10,56-15,30	12,73±1,45 95% СІ 9,44-16,02	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
ПБ, мкмоль/л	4,02±0,40 95% СІ 3,10-4,93	3,33±0,48 95% СІ 2,23-4,42	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
НБ, мкмоль/л	8,91±0,83 95% СІ 7,03-10,79	8,93±1,07 95% СІ 6,06-23,36	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05

У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням на фоні проведення ХТ спостерігалась тенденція до зростання частоти розвитку уражень печінки із збереженням загальних закономірностей, а саме на рівень активності ферментів печінки після ХТ впливали значення показників під час первинного обстеження. Крім цього, у хворих на ХЛПЗ виявлено асоціацію вмісту загального білку у сироватці крові із вагою пацієнтів. Таким чином, у хворих із надмірною вагою можна очікувати менший ризик розвитку тяжкої гіпопротеїнемії під дією препаратів цитостатичного ряду.

8.4. Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на множинну мієлому з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння

У хворих на ММ було проведено оцінку ролі ХТ як фактору ризику розвитку гепатотоксичних реакцій. З цією метою було виділено підгрупу А у

хворих VII групи із нормальною вагою і VIII групи із надмірною вагою і ожирінням.

У хворих на VII-A підгрупи із нормальною вагою проведення специфічної ХТ супроводжувалось помірною тенденцією до зниження частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів. Під час первинного обстеження пацієнтів VII-A підгрупи ураження печінки були виявлені у 50% (5/10) пацієнтів, із них у 3-х осіб мав місце цитолітичний синдром, у 1-го – змішаний синдром, у 1-го хворого – холестатичний синдром. Після проведення 2-х курсів ХТ гепатотоксичні реакції діагностовані у 30% (3/10) хворих VI-A підгрупи, із них у 2-х осіб мав місце цитолітичний синдром, у 1-го пацієнта – холестатичний синдром. У всіх пацієнтів VII-A підгрупи порушення біохімічних печінкових тестів не перевищували I ступінь за СТСАЕ. Сучасні схеми ХТ ММ приводять до тенденції до зниження ризику формування уражень печінки, асоційованих із введенням цитостатиків (RR=0,60; 95% CI=0,19-1,86; p>0,05).

Під час первинного обстеження у VII-A підгрупі показники активності АЛТ і АСТ у сироватці крові перевищували ВМН у 40% (4/10) і 30% (3/10) хворих відповідно, а після проведення ХТ – у 20% (2/10) і 10% (1/10) пацієнтів відповідно. Отже, у хворих на ММ із нормальною вагою на фоні проведення програмної ХТ мала місце тенденція до зменшення частоти підвищення активності АЛТ і АСТ. Під час первинного обстеження середній показник активності АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих VII-A підгрупи мав тенденцію до зростання (p>0,05 за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.20). Лікування ММ за допомогою сучасних схем ХТ приводило до формування тенденції до зниження активності АЛТ і АСТ у сироватці крові пацієнтів VII-A підгрупи порівняно із первинним обстеженням (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.20).

Показник вмісту загального білку у хворих VII-A підгрупи на фоні ХТ мав чітку тенденцію до зниження, що пояснюється цільовим ефектом програмного лікування ММ (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 8.20).

У хворих VII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником загального білка і активністю АСТ у сироватці крові до ХТ ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном) і між показником загального білка у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,71$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Таблиця 8.20

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів VII-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M\pm m$)

Показники	VII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	44,00±12,66 95% СІ 15,37-72,63	28,70±7,09 95% СІ 12,65-44,75	14,65±1,03 95% СІ 12,50-16,80
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 = 0,05$
АСТ, Од/л	38,10±11,92 95% СІ 11,14-65,06	23,30±4,12 95% СІ 13,97-32,63	18,75±0,83 95% СІ 17,01-20,49
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
Загальний білок, г/л	91,85±7,46 95% СІ 74,98-108,7	86,57±6,82 95% СІ 71,14-102,0	73,10±1,15 95% СІ 70,68-75,52
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примітка у цій і наступній таблиці: ПЗ – практично здорові; p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 - показниками VII-A підгрупи до і після ХТ; p_2 – показниками VII-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками VII-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Кількість пацієнтів VII-A підгрупи, у яких під час первинного обстеження зафіксовано підвищення активності ГГТП, на фоні ХТ мало тенденцію до зниження з 20% (2/10) до 10% (1/10) осіб. Активність ГГТП у хворих VII-A підгрупи до ХТ зростала у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,8 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.21).

Активність ЛФ у всіх 100% (10/10) хворих на ММ VII-A підгрупи із нормальною вагою знаходилась у межах нормальних значень. Середній показник активності ЛФ у даної категорії пацієнтів до і після ХТ достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.21).

Таблиця 8.21

Показники активності ГГТП, ЛФ і вмісту сечовини у сироватці крові у пацієнтів VII-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M \pm m$)

Показники	VII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	36,60±4,74 95% CI 25,87-47,33	39,20±2,53 95% CI 33,48-44,92	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,005$	$p_2 = 0,01$
ЛФ, Од/л	70,50±7,67 95% CI 53,15-87,85	68,50±4,45 95% CI 58,42-78,58	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
Сечовина, ммоль/л	7,56±0,60 95% CI 6,20-8,92	7,84±0,69 95% CI 6,26-9,42	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 = 0,005$	$p_2 = 0,003$

Проте, кількість пацієнтів у VII-A підгрупі із підвищеним рівнем сечовини у сироватці крові на фоні проведення ХТ мав тенденцію до зростання, а саме під час первинного обстеження вміст сечовини вище ВМН зафіксовано у 30% (3\10) осіб, а після ХТ – у 40% (4/10) осіб. Даний факт підтверджується під час оцінки середнього показника рівня сечовини у сироватці крові хворих VII-A підгрупи, який до і після ХТ перевищував ВМН у 1,8 раза ($p = 0,003$ за t і W критеріями) і 1,9 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 8.21). Отже, на фоні ХТ ММ у сироватці крові пацієнтів

спостерігалось зростання вмісту сечовини, що може свідчити про вплив масивного лізису пухлини на значення даного показника.

У хворих VII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником активності АСТ у сироватці крові до ХТ і активності ГГТП ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном) і ЛФ після ХТ ($r=+0,77$; $p=0,009$ за Пірсоном). Таким чином, у хворих на ММ спостерігається тенденція до зростання частоти розвитку гепатотоксичних реакцій змішаного типу із формуванням асоціацій між показниками активності АЛТ і АСТ та ГГТП і ЛФ у сироватці крові. В цьому аспекті особливого значення набуває зростання активності будь-якого печінкового ферменту як прогностичного фактору розвитку гепатотоксичних реакцій в динаміці ХТ. Тобто за умов підвищення активності АЛТ або АСТ перед специфічною терапією збільшується ймовірність підвищення активності не тільки ферментів цитолізу, а й ферментів холестазу, а саме ЛФ і ГГТП.

У VII-A підгрупі до і після проведення специфічного лікування рівень загального білірубину у сироватці крові у всіх 100% (10/10) хворих не перевищував ВМН. Зафіксовано зростання вмісту прямого білірубину у сироватці крові у 20% (2/10) пацієнтів VII-A підгрупи. Середні значення вмісту білірубину і його фракцій у сироватці крові даної категорії пацієнтів достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб (табл. 8.22). Отже, проведення ХТ на фоні прогресії ММ не сприяє зростанню частоти підвищення рівня загального білірубину і його фракцій у сироватці крові хворих. У хворих VII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником рівня сечовини під час первинного обстеження і активністю ГГТП до ХТ ($r=+0,63$; $p=0,04$ за Пірсоном) і вмістом БП після ХТ ($r=+0,69$; $p=0,02$ за Пірсоном). Таким чином, у пацієнтів із ММ із нормальною вагою на фоні ХТ спостерігалась тенденція до зростання частоти розвитку уражень печінки, які характеризувались змішаним синдромом. У даної категорії хворих зафіксована тенденція до ролі первинних уражень гепатоцитів на фоні прогресії гемобластозу.

**Показники БЗ і його фракцій у біохімічному аналізі крові
пацієнтів VII-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)**

Показники	VII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	10,79±1,16 95% CI 8,16-13,42	9,23±1,02 95% CI 6,92-11,54	9,80±0,63 95% CI 8,48-11,12
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
БП, мкмоль/л	4,12±0,67 95% CI 2,58-5,66	3,27±0,35 95% CI 2,47-4,07	2,96±0,19 95% CI 2,56-3,37
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05
БН, мкмоль/л	6,67±1,01 95% CI 4,37-8,97	5,96±0,87 95% CI 3,99-7,93	6,83±0,47 95% CI 5,85-7,82
p	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05	p ₂ >0,05

У хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням VIII-A підгрупи до і після ХТ ураження печінки були виявлені у 50% (5/10) осіб. До того ж під час первинного обстеження у 3-х пацієнтів зафіксовано наявність цитолітичного синдрому, у 1-го – змішаного і у 1-го холестатичного. Після ХТ у 2-х хворих діагностовано розвиток змішаного синдрому, у 2-х – цитолітичного, у 1-го – холестатичного. У всіх пацієнтів VIII-A підгрупи порушення біохімічних печінкових тестів до і після ХТ не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

Активність АЛТ і АСТ у сироватці крові пацієнтів VIII-A підгрупи до ХТ перевищувала ВМН у 40% (4/10) і у 20% (2/10) осіб відповідно, а після ХТ – у 40% (4/10) і 10% (1/10) осіб відповідно. Отже, якщо у хворих на ММ із нормальною вагою VII-A підгрупи спостерігалась тенденція до зменшення частоти порушень активності АЛТ, то за умов надмірної ваги і ожиріння дана закономірність не зафіксована. До і після ХТ активність АЛТ у сироватці крові хворих на ММ VIII-A підгрупи зростала у 2,6 раза (p=0,01 за t і W критеріями)

і у 2,7 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.23). Активність АСТ у сироватці крові даної категорії пацієнтів до і після проведення специфічного лікування не відрізнялась від показника норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.23).

Таблиця 8.23

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові у пацієнтів VIII-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M\pm m$)

Показники	VIII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
АЛТ, Од/л	39,10±8,39 95% СІ 20,10-58,10	40,30±7,31 95% СІ 23,77-56,83	14,65±1,03 95% СІ 12,50-16,80
p	$p_1>0,05$	$p_3=0,005$	$p_2=0,01$
АСТ, Од/л	30,30±5,58 95% СІ 17,67-42,93	26,20±4,44 95% СІ 16,16-36,24	18,75±0,83 95% СІ 17,01-20,49
p	$p_1>0,05$	$p_3>0,05$	$p_2>0,05$
Загальний білок, г/л	92,92±6,17 95% СІ 78,96-106,9	73,58±4,29 95% СІ 63,86-83,30	73,10±1,15 95% СІ 70,68-75,52
p	$p_1=0,009$	$p_3>0,05$	$p_2=0,01$

Примітка у цій і наступній таблиці: ПЗ – практично здорові; p ($p<0,05$) – достовірна різниця між: p_1 - показниками VIII-A підгрупи до і після ХТ; p_2 – показниками VIII-A підгрупи до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками VIII-A підгрупи після ХТ і ПЗ.

Під час первинного обстеження вміст загального білку у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) перевищував показник практично здорових осіб (табл. 8.23), що характерно для активної фази ММ. Під дією ХТ вміст загального білку у сироватці крові даних пацієнтів знижувався у 1,26 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 8.23).

У пацієнтів із ММ у поєднанні із надмірною вагою і ожирінням спостерігалась загальна тенденція, що характеризувалась значенням активності печінкових ферментів під час первинного обстеження. Отже, можна думати, що первинні ураження печінки, обумовлені прогресією онкогематологічних захворювань є основним негативним прогностичним фактором щодо розвитку гепатотоксичних реакцій під дією цитостатиків. У хворих VIII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ до ХТ і активністю АЛТ ($r=+0,72$; $p=0,02$ за Пірсоном) і АСТ ($r=+0,69$; $p=0,02$ за Пірсоном) і вмістом загального білку у сироватці крові після ХТ ($r=+0,64$; $p=0,04$ за Пірсоном). Враховуючи, що для активної фази ММ характерна наявність гіперпротеїнемії, у пацієнтів можна спостерігати дану цікаву закономірність, а саме асоціацію вираженості активності АЛТ і АСТ і рівнем загального білку.

Під час первинного обстеження активність ГГТП перевищувала ВМН у 20% (2/10) хворих, а після ХТ – у 30% (3/10) пацієнтів VIII-A підгрупи. Середні значення активності ГГТП у сироватці крові до і після ХТ зростали у 2,3 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) і 2,7 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.24).

У хворих VIII-A підгрупи до і після ХТ активність ЛФ у сироватці крові не перевищувала показник норми. Проте середні значення активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів даної підгрупи до і після ХТ зростали у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.24). У хворих VIII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ГГТП під час первинного обстеження і вмістом загального білку у сироватці крові після ХТ ($r=+0,80$; $p=0,005$ за Пірсоном), між активністю ЛФ до ХТ і активністю АЛТ ($r=+0,71$; $p=0,02$ за Пірсоном) і АСТ ($r=+0,72$; $p=0,01$ за Пірсоном), і ГГТП ($r=+0,68$; $p=0,03$ за Пірсоном), і вмістом сечовини у сироватці крові після ХТ ($r=+0,69$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Показники активності ГГТП, ЛФ та вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів VIII-A підгрупи до і після хіміотерапії (M±m)

Показники	VIII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
ГГТП, Од/л	48,90±6,57 95% CI 34,02-63,78	57,60±12,11 95% CI 30,21-84,99	21,10±0,47 95% CI 20,11-22,09
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,005	p ₂ =0,005
ЛФ, Од/л	97,30±6,83 95% CI 81,84-112,8	85,10±5,38 95% CI 72,93-97,27	61,35±4,31 95% CI 52,34-70,36
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,01	p ₂ =0,002
Сечовина, ммоль/л	8,02±1,04 95% CI 5,66-10,38	6,91±1,21 95% CI 4,18-9,64	4,09±0,28 95% CI 3,50-4,67
p	p ₁ >0,05	p ₃ =0,03	p ₂ =0,01

Під час первинного обстеження вміст сечовини у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи перевищував ВМН у 30% (3/10) і 20% (2/10) осіб відповідно. Вміст сечовини у сироватці крові хворих даної підгрупи до ХТ зростав у 1,9 раза (p=0,01 за t і W критеріями), а після ХТ у 1,7 раза (p=0,03 за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 8.24). У хворих VIII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом сечовини до ХТ і активністю ГГТП у сироватці крові після ХТ (r=+0,73; p=0,01 за Пірсоном) і вмістом сечовини у сироватці крові після ХТ (r=+0,83; p=0,003 за Пірсоном).

Під час первинного обстеження пацієнтів VIII-A підгрупи вміст БЗ перевищував ВМН у 10% (1/10) пацієнтів. Після проведення специфічного лікування у всіх 100% (10/10) хворих даної підгрупи рівень БЗ знаходився у межах норми. Середні значення показників БЗ і його фракцій у пацієнтів VIII-

А підгрупи достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 8.25).

Таблиця 8.25

Показники БЗ і його фракцій у біохімічному аналізі крові у пацієнтів VIII-A підгрупи до і після хіміотерапії ($M \pm m$)

Показники	VIII-A (n=10)		ПЗ (n=20)
	До ХТ	Після ХТ	
БЗ, мкмоль/л	12,40±1,75 95% СІ 8,44-16,36	11,57±1,51 95% СІ 8,16-14,98	9,80±0,63 95% СІ 8,48-11,12
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
ПБ, мкмоль/л	3,87±0,31 95% СІ 3,17-4,56	3,34±0,32 95% СІ 2,70-4,16	2,96±0,19 95% СІ 2,56-3,37
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
НБ, мкмоль/л	8,53±1,61 95% СІ 4,89-12,17	7,14±1,12 95% СІ 4,42-9,86	6,83±0,47 95% СІ 5,85-7,82
p	$p_1 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Таким чином, у хворих на гострі і хронічні гемобластози відбувається чітка тенденція до зростання частоти розвитку і ступеню гепатотоксичних реакцій залежно від наявності відхилень рівня печінкових ферментів під час первинного обстеження. Даний факт має особливого прогностичного значення для прогнозування очікуваних гепатотоксичних реакцій з метою їх профілактики. Надмірна вага і, особливо, ожиріння складають категорію пацієнтів, у яких можна прогнозувати формування розвитку уражень печінки на фоні накопичення кумулятивної дози цитостатичних препаратів. Отже, можна визначити категорію пацієнтів, що підлягає призначенню препаратів метаболічної дії з метою профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Важливо, що на фоні ХТ гострих і хронічних гемобластозів цитостатик-індуковані гепатотоксичні реакції

характеризувались розвитком переважно холестатичного і змішаного синдрому ураження печінки.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22.

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-6. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-21>

3. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62.

4. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив хіміотерапії на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію із супутнім ожирінням. Медичні перспективи. 2020;25(2):103-8. doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206378

5. Skrypnyk I.N, Maslova H.S. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, 12-14.06.14); Prague, 2014. P.44.

6. Skrypnyk I, Maslova H. The predictors of drug-induced hepatotoxicity in cytostatic therapy dynamic of acute leukemias. Медицина: Междунар. проф. журнал Казахстана. 2015 (спецвыпуск). P. 79.

7. Skrypnyk I, Maslova H. The role of non-alcoholic steatohepatitis in potentiating risk of drug-induced liver injury in patients with acute leukemia. Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. of Falk Symposium 199 (October, 14-15, 2015); Freiburg, 2015. P. 59.

8. Skrypnyk I, Maslova H. The Overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of acute leukemia. UEGjournal.2017;

(5), Suppl.1: S. 401-402 (Abstr. of the 25 UEGW (Barcelona, Spain, October 28-November, 1. 2017).

9. Skrypnyk I, Maslova H. Evaluation of cytostatic – induced liver injury risk in patients with acute myeloid leukemia. UEG journal.2018;(6), Suppl. 8:A. 552-553.

10. Skrypnyk I, Maslova H, Lymanets T. The role of arginine/citrulline cycle disorders in the liver injury pathogenesis in acute myeloid leukemia patients with concomitant obesity. Annals of Oncology journal.2020 (31), Issue S4: S655-656.

РОЗДІЛ ІХ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ З
НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ
(КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

9.1. Вплив S-адеметіоніну на показники біохімічних печінкових тестів на фоні хіміотерапії гострих нелімфобластних лейкемій у пацієнтів із нормальною вагою

З метою оцінювання ефективності призначення SAME на фоні індукції ремісії у хворих на ГМЛ із нормальною вагою була виділена I-B підгрупа і проведено порівняння показників біохімічних печінкових тестів з пацієнтами I-A підгрупи, які отримували тільки ХТ. Перед початком специфічного лікування у хворих I-A і I-B підгруп були виявлені порушення біохімічних печінкових тестів у 70% (7/10) і 63,6% (7/11) осіб відповідно. В I-A підгрупі у 1-го хворого зафіксовано змішаний синдром, у 10% (1/10) – цитолітичний і у 30% (3/10) – холестатичний синдром, у 20% (2/10) хворих – ізольоване зниження вмісту загального білку у сироватці крові. У I-B підгрупі у 18,2% (2/11) хворих діагностовано змішаний синдром, у 27,3% (3/11) – холестатичний синдром, у 9,1% (1/11) – ізольоване зростання рівня БЗ у сироватці крові, у 9,1% (1/11) хворих – ізольоване зниження вмісту загального білку у сироватці крові. Порушення біохімічних печінкових тестів у хворих на ГМЛ I-A і I-B підгруп під час первинного обстеження не перевищували ступінь I за СТСАЕ. Отже, до ХТ у хворих I-A і I-B підгруп на фоні розгорнутої клінічної картини ГМЛ спостерігались подібні порушення біохімічних печінкових тестів, що обумовлені впливом онкогематологічного захворювання. Проведення ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії SAME призводило у формування уражень печінки у 90%

(9/10) хворих на ГМЛ I-A підгрупи, із них у 44,4% (4/9) хворих мав місце змішаний синдром, у 55,6% (5/9) – холестатичний синдром. Розвиток змішаного синдрому у 1-го пацієнта I-A підгрупи супроводжувалось зростанням рівня БЗ і зниженням вмісту загального білку у сироватці крові.

В I-B підгрупі на фоні включення до складу лікувальних комплексів SAME формування уражень печінки після ХТ зафіксовано у 27,3% (3/11) пацієнтів, із них у 66,7% (2/3) осіб мав місце цитолітичний синдром, у 33,3% (1/3) хворих – змішаний синдром. Отже, включення SAME до складу супровідної терапії ГМЛ у хворих I-B підгрупи із нормальною вагою приводить до зниження загального ризику виникнення гепатотоксичних реакцій, асоційованих із ХТ (RR=0,30; 95% CI=0,11-0,81; $p<0,05$) у порівнянні із пацієнтами I-A підгрупи.

Проведення ХТ у пацієнтів I-A підгрупи супроводжувалось зростанням активності АЛТ і АСТ у сироватці крові у 2,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 1,4 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із показниками практично здорових осіб (табл. 9.1). На фоні індукції ремісії ГМЛ у хворих I-A підгрупи спостерігалась тенденція до зростання активності АЛТ у 1,5 раза ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням осіб даної групи (табл. 9.1).

За умов додаткового призначення SAME у хворих I-B підгрупи після ХТ активність АЛТ перевищувала норму у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) (табл. 9.1). Проте показник активності АСТ у хворих I-B підгрупи до і після ХТ не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.1).

Проведення ХТ у хворих I-A і I-B підгруп не призводило до зростання ризику розвитку гіпопротеїнемії. У хворих I-B підгрупи вміст загального білку до і після ХТ знижувався у 1,04 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і 1,06 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 9.1). Проте після ХТ у пацієнтів I-B підгрупи рівень загального білку достовірно не відрізнявся від хворих I-A підгрупи ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.1).

Показники активності АЛТ, АСТ і вмісту загального білку у сироватці крові хворих на ГМЛ

I-A і I-B до і після ХТ ($M \pm m$)

Групи хворих	Е	Показники		
		АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	E1	14,65±1,03; 95% СІ 12,50-16,80	18,75±0,83; 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15; 95% СІ 70,68-75,52
I-A (n=10)	E1	25,90±6,46; 95% СІ 11,28-40,52	22,10±3,21; 95% СІ 14,83-9,37	69,08±2,84; 95% СІ 62,65-75,51
	p	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
	E2	39,80±6,98; 95% СІ 24,01-55,59	26,20±2,59; 95% СІ 20,33-2,07	69,37±1,37; 95% СІ 66,28-72,46
	p	$p_3 = 0,01$; $p_4 > 0,05$	$p_3 = 0,03$; $p_4 > 0,05$	$p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$
I-B (n=11)	E1	26,36±7,67; 95% СІ 9,26-43,46	20,45±2,99; 95% СІ 13,79-7,12	69,95±2,20; 95% СІ 65,04-74,85
	p	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,03$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,02$
	E2	24,55±5,73; 95% СІ 11,79-37,30	23,27±6,49; 95% СІ 8,81-37,74	68,82±1,73; 95% СІ 64,97-72,66
	p	$p_3 = 0,01$	$p_3 > 0,05$	$p_3 = 0,02$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; E1 – обстеження до ХТ, E2 – обстеження після ХТ; p ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; p_2 – показниками хворих на ГМЛ (I-A і I-B підгрупи) до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками хворих на ГМЛ (I-A і I-B підгрупи) після ХТ і ПЗ; p_4 – показниками I-A і I-B підгруп після ХТ.

Отже, призначення SAME на фоні ХТ ГМЛ не змінювало значимо показник вмісту загального білку у сироватці крові пацієнтів, на який впливало онкогематологічне захворювання. У хворих на ГМЛ із нормальною вагою I-B підгрупи виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку до і після ХТ ($r=+0,73$; $p=0,01$ за Пірсоном).

Проведення ХТ хворим на ГМЛ із нормальною вагою супроводжувалось підвищенням ризику зростання активності ГГТП ($RR=3,00$; $95\% CI=1,14-7,91$; $p<0,05$). Середні значення активності ГГТП у сироватці крові пацієнтів I-A підгрупи після ХТ перевищувала первинний показник до цитостатичного лікування у 1,7 раза ($p=0,007$ за t і W критеріями) і показник норми – у 3,4 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.2).

У пацієнтів I-B підгрупи під час первинного обстеження спостерігалось зростання активності ГГТП у сироватці крові у 18,2% (2/11) осіб. А після проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME у 90,9% (10/11) хворих активність ГГТП знаходилась у межах нормальних значень. Отже, проведення індукції ремісії ГМЛ із додатковим призначенням SAME приводить до зниження імовірності зростання активності ГГТП ($RR=0,10$; $CI=0,01-0,66$; $p<0,05$).

Середній показник активності ГГТП у сироватці крові пацієнтів I-B підгрупи після ХТ зменшувався у 2,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із показником I-A підгрупи (табл. 9.2). У хворих I-B підгрупи під час повторного обстеження активність ГГТП у сироватці крові у 1,4 раза перевищувала показник практично здорових осіб ($p=0,02$ за t і W критеріями) (табл. 9. 2).

У хворих на ГМЛ I-A підгрупи проведення ХТ супроводжувалось формуванням тенденції до підвищення активності ЛФ у сироватці крові, яке виявлено у 30% (3/10) осіб до ХТ і у 80% (8/10) хворих після ХТ.

У пацієнтів I-B підгрупи зростання активності ЛФ у сироватці крові під час первинного обстеження зафіксовано у 45,4% (5/11) осіб.

Таблиця 9.2

**Показники активності ГГТП і ЛФ, вмісту сечовини у сироватці крові хворих на ГМЛ І-А і І-В до і після ХТ
(M±m)**

Групи хворих	Е	Показники		
		ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	E1	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-0,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
І-А (n=10)	E1	41,90±4,01: 95% CI 32,82-0,98	109,7±17,19: 95% CI 70,82-48,6	9,59±2,40: 95% CI 4,16-15,02
	p	p ₁ =0,007; p ₂ =0,005	p ₁ =0,009; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009
	E2	71,40±14,50: 95% CI 38,60-104,2	211,4±25,17: 95% CI 154,5-268,3	9,83±3,18: 95% CI 2,63-17,03
	p	p ₃ =0,005; p ₄ =0,01	p ₃ =0,002; p ₄ =0,002	p ₃ =0,01; p ₄ >0,05
І-В (n=11)	E1	34,73±3,26: 95% CI 27,47-41,99	102,4±12,97: 95% CI 73,46-131,3	7,07±0,84: 95% CI 5,19-8,95
	p	p ₁ =0,05; p ₂ =0,009	p ₁ =0,04; p ₂ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,03
	E2	29,27±2,6: 95% CI 23,45-35,10	75,18±4,85: 95% CI 64,38-85,98	5,35±0,60: 95% CI 4,02-6,69
	p	p ₃ =0,02	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05

Після введення ХТ у комбінації з SAME у 90,9% (1/10) хворих I-B підгрупи показник ЛФ знаходився у межах норми. Отже, проведення ХТ із додатковим включенням до складу супровідної терапії SAME дозволяє знизити ризик зростання активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів без наявності фактору ризику надмірної ваги і ожиріння (RR=0,11; 95% CI=0,02-0,75; $p<0,05$).

У хворих I-B підгрупи після проведення ХТ спостерігалось зменшення активності ЛФ у сироватці крові у 1,36 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.2). Крім цього після ХТ показник активності ЛФ у пацієнтів I-B підгрупи у 2,06 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) був нижчим, ніж у хворих I-A підгрупи і достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб (табл. 9.2).

У хворих на ГМЛ із нормальною вагою I-B підгрупи після ХТ виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і ГГТП у сироватці крові ($r=+0,72$; $p=0,01$ за Пірсоном).

Після проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME спостерігалось чітка тенденція до зниження вмісту сечовини у сироватці крові хворих I-B підгрупи ($p>0,05$ за t і W критеріями) із досягненням рівня показника, що достовірно не відрізняється від норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.3). Поєднання порушень біохімічних печінкових тестів на фоні ХТ у пацієнтів I-B підгрупи підтверджує виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю АЛТ ($r=+0,64$; $p=0,03$ за Пірсоном).

За умов проведення ХТ у I-A підгрупі спостерігалось зростання вмісту БЗ у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,5 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.3).

У пацієнтів I-B підгрупи після проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME показник загального і БН не відрізнявся від норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.3).

Таблиця 9.3.

Показники БЗ і його фракцій у сироватці крові хворих на ГМЛ I-A і I-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих		Показники		
		БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	E1	9,80±0,63; 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19; 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47; 95% CI 5,85-7,82
I-A (n=10)	E1	11,13±1,46; 95% CI 7,82-14,43	5,01±1,21; 95% CI 2,27-7,75	6,12±0,69; 95% CI 4,55-7,68
	p	p ₁ =0,01; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ =0,01; p ₂ =0,01
	E2	15,12±1,31; 95% CI 12,16-18,08	5,39±1,31; 95% CI 2,42-8,35	8,93±0,81; 95% CI 7,09-10,77
	p	p ₃ =0,009; p ₄ >0,05	p ₃ =0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
I-B (n=11)	E1	12,13±1,36; 95% CI 9,08-15,17	4,80±1,04; 95% CI 2,48-7,12	7,32±0,52; 95% CI 6,14-8,49
	p	p ₁ =0,003; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
	E2	13,16±2,20; 95% CI 8,26-18,07	4,34±0,77; 95% CI 2,61-6,06	8,83±1,52; 95% CI 5,44-12,22
	p	p ₃ >0,05	p ₃ =0,003	p ₃ >0,05

Проте, у хворих даної підгрупи після ХТ зберігалось достовірне підвищення вмісту БП у 1,5 раза порівняно із нормою ($p=0,003$ за t і W критеріями) (табл. 9.3).

У хворих на ГМЛ із нормальною вагою виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і вмістом БН у сироватці після ХТ ($r=+0,66$; $p=0,04$ за Пірсоном), між вагою пацієнтів і вмістом БН після ХТ ($r=+0,61$; $p=0,03$ за Пірсоном), між вмістом БЗ до ХТ і вмістом БЗ після ХТ ($r=+0,84$; $p=0,02$ за Пірсоном), а також між вмістом БП до ХТ і активністю АЛТ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,66$; $p=0,02$ за Пірсоном).

Таким чином, проведення індукції ремісії у хворих на ГМЛ із нормальною вагою без додаткових факторів ризику формування уражень печінки на фоні ХТ спостерігалось виникнення гепатотоксичних реакцій змішаного і холестатичного типу. У той час, у хворих на ГМЛ, які одночасно із ХТ отримували SAME спостерігалось достовірне зменшення ризиків розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки.

Розглядаючи вплив SAME на основні патогенетичні механізми виникнення гепатотоксичних реакцій, слід зазначити, що застосування даного препарату зменшує прояви активності процесів ВРО [40, 44, 53, 57, 86]. Так під час первинного обстеження вміст ТБК-реактивних у сироватці крові хворих на ГМЛ І-А підгрупи у 1,7 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) перевищували показник практично здорових осіб (табл. 9.5). Після проведення ХТ у пацієнтів І-А підгрупи вміст ТБК-реактивних у сироватці крові зростав у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 3,05 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) у порівнянні із нормою (табл. 9.4).

Одночасно у хворих І-В підгрупи, що на фоні ХТ отримували SAME, на 56-й день не спостерігалось достовірного підвищення вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням. Проте рівень ТБК-реактивних у сироватці хворих даної підгрупи після ХТ перевищував норму у 2,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 9.4). До того ж за умов додаткового

застосування SAME вміст ТБК-реактивів у сироватці крові пацієнтів I-B підгрупи був у 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) нижчим, ніж у хворих I-A підгрупи на фоні виключно ХТ (табл. 9.4).

У хворих на ГМЛ як I-A, так і I-B підгрупи під час первинного обстеження на фоні активації процесів ВРО зафіксовано підвищення активності каталази у сироватці крові у 2 рази ($p=0,001$ за t і W критеріями) і 1,8 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із показниками норми (табл. 9.4). Після проведення ХТ активність каталази мала тенденцію до зростання у пацієнтів I-A і I-B підгруп ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням пацієнтів (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

Показники вмісту ТБК-реактивів і активності каталази у хворих I-A і I-B підгруп на фоні лікування ($M\pm m$)

Групи хворих	Е	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,13±0,12: 95% СІ 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% СІ 11,95-14,01
I-A (n=10)	Е1	1,93±0,17: 95% СІ 1,55-2,31	26,16±1,66: 95% СІ 22,41-29,91
	Е2	3,45±0,22: 95% СІ 2,96-3,94	30,26±1,49: 95% СІ 26,89-33,63
p		$p_1=0,002$; $p_2=0,01$; $p_3=0,002$	$p_1>0,05$; $p_2=0,002$; $p_3=0,002$
I-B (n=11)	Е1	1,84±0,22: 95% СІ 1,36-2,32	23,58±1,38: 95% СІ 20,50-26,67
	Е2	2,52±0,17: 95% СІ 2,12-2,91	26,03±2,21: 95% СІ 21,11-30,95
p		$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3=0,002$; $p_4=0,006$	$p_1>0,05$; $p_2=0,01$; $p_3=0,001$; $p_4>0,05$

Проте під час вторинного обстеження активність каталази у сироватці крові хворих I-A і I-B підгруп зростала у 2,3 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 2 рази ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із показниками практично здорових осіб (табл. 9.4) без достовірної різниці у групах порівняння. Отже, у

хворих на ГМЛ із нормальною вагою спостерігалось тенденція до зростання активності каталази у відповідь на активацію процесів ВРО, що може бути захисним механізмом профілактики виникнення вторинних уражень з боку органів і систем організму.

Розгорнута клінічна картина ГМЛ супроводжувалась розвитком порушень аргінін/цитрулінового циклу. Так у хворих I-A і I-B підгруп під час первинного обстеження виявлено зниження вмісту аргініну у сироватці крові у 4,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи I-A; $p=0,001$ за t і W критеріями для підгрупи I-B) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.5). Проведення ХТ без додаткового призначення SAME у хворих на ГМЛ із нормальною вагою призводило до подальшого зменшення вмісту аргініну у сироватці крові хворих I-A підгрупи, рівень якого був нижчим у 5,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із нормою і у 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.5). У хворих I-B підгрупи, які додатково отримували SAME, вміст аргініну у сироватці крові не продовжував знижуватись, а зріс у 1,3 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.5). Тобто під час вторинного обстеження рівень аргініну у сироватці крові хворих I-B підгрупи у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів I-A підгрупи (табл. 9.5). Проте рівень аргініну у сироватці крові хворих I-B підгрупи залишався у 3,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) нижчим, ніж у практично здорових осіб (табл. 9.5). Даний факт може свідчити про протективний ефект SAME щодо запобігання катастрофічного зниження показника аргініну у сироватці крові і, відповідно, розвитку уражень з боку органів і систем організму. Одночасно у хворих на ГМЛ із нормальною вагою під час первинного обстеження було зафіксовано зростання активності аргінази у сироватці крові хворих I-A і I-B підгруп у 4,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 3,4 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно на фоні розгорнутої клінічної картини ГЛ (табл. 9.5).

Таблиця 9.5

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази і ОДК у хворих на ГМЛ I-A і I-B груп (M±m)

Групи хворих	Е	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
I-A (n=10)	E1	22,16±2,21: 95% CI 26,41-35,91	12,70±1,18: 95% CI 10,02-15,38	3,19±0,16: 95% CI 2,84-3,55	419,5±21,75: 95% CI 370,3-468,7
	E2	18,14±0,75: 95% CI 16,43-19,85	7,01±0,46: 95% CI 5,95-8,07	2,17±0,14: 95% CI 1,86-2,49	208,3±22,88: 95% CI 156,5-260,0
	p	p ₁ =0,02; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ =0,004	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
I-B (n=11)	E1	22,17±0,92: 95% CI 20,12-24,23	10,57±0,86: 95% CI 8,64-12,49	2,78±0,14: 95% CI 2,47-3,09	461,1±21,10: 95% CI 414,1-508,2
	E2	29,70±1,33: 95% CI 26,74-32,67	4,86±0,31: 95% CI 4,17-5,54	1,33±0,01: 95% CI 1,11-1,55	147,8±7,45: 95% CI 130,5-165,0
	p	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₄ =0,002	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,05; p ₄ =0,002	p ₁ =0,001; p ₂ =0,02; p ₃ >0,05; p ₄ =0,002	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001, p ₃ =0,001; p ₄ =0,004

Під дією препаратів цитостатичного ряду у хворих I-A і I-B підгруп спостерігалось зниження активності аргінази у сироватці крові у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,2 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням у пацієнтів даних підгруп (табл. 9.5).

Хоча рівень активності аргінази у сироватці крові хворих I-A підгрупи був у 1,4 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) більшим, ніж у пацієнтів I-B підгрупи, які отримували додатково SAMe (табл. 9.5). Враховуючи значення активності аргінази як показника детоксикаційної функції печінки, можна зробити висновок про ефективність призначення SAMe у супроводі з ХТ з метою забезпечення безпечності останньої.

Одночасно під час первинного обстеження зафіксовано зростання активності ОДК у сироватці крові хворих на ГМЛ I-A і I-B підгруп у 2,2 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.5). Даний факт обумовлений активністю онкогематологічного захворювання. На фоні проведення специфічної ХТ у сироватці крові пацієнтів I-A і I-B підгрупи спостерігалось зниження активності ОДК у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,1 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.7), що може бути обґрунтовано впливом ХТ і зниженням об'єму пухлинної маси. Під час вторинного обстеження у хворих I-A підгрупи рівень активності ОДК у сироватці крові був у 1,5 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) вищим, ніж у практично здорових осіб (табл. 9.5). У пацієнтів I-B підгрупи після проведення ХТ активність ОДК знижувалась у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із хворими I-A підгрупи і достовірно не відрізнялась від практично здорових осіб (табл. 9.5).

Дебют ГМЛ супроводжувався зростанням вмісту цитруліну у сироватці крові обстежених хворих I-A і I-B підгруп у 7,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 8,2 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.5). Проведення індукції ремісії сприяло зменшенню вмісту цитруліну у 2 рази

($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 3,1 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.5), що доводить роль онкогематологічного захворювання у активації NO-синтазного шляху перетворення аргініну. До того ж включення до складу лікувальних комплексів SAME приводило до зменшення рівня цитруліну у сироватці крові хворих I-B підгрупи у 1,4 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із хворими I-A підгрупи. (табл. 9.5).

Таким чином, проведення індукції ремісії у хворих на ГМЛ без додаткових факторів ризику розвитку уражень печінки призводить до зростання імовірності формування гепатотоксичних реакцій, що супроводжується активацією процесів ВРО. Включення до складу лікувальних комплексів SAME дозволило зменшити продукцію агресивних вільних радикалів, що сприяло формуванню тенденції до нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу.

9.2. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою на патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих нелімфобластних лейкемій у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням

З результатами нашого дослідження було показано, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ створює передумови для реалізації ризику розвитку уражень печінки у динаміці проведення індукції ремісії. Так, під час другого обстеження хворих на ГМЛ II-A підгрупи, які отримували виключно ХТ, розвиток відхилень біохімічних печінкових тестів зафіксовано у 100% (15/15) осіб. Ураження печінки у даної категорії пацієнтів відповідали холестатичному синдрому у 20% (3/15) пацієнтів і змішаному синдрому – у 80% (12/15) хворих. Проведення ХТ у пацієнтів II-A підгрупи асоціювались із достовірним зростанням загального ризику розвитку гепатотоксичних реакцій ($RR=1,36$; 95% $CI=1,00-1,85$; $p<0,05$) за рахунок уражень печінки змішаного типу ($RR=2,4$; 95% $CI=1,12-5,13$; $p<0,05$).

У хворих II-B підгрупи, які у якості терапії супроводу отримували SAME, проведення індукції ремісії ГМЛ супроводжувалось зменшенням частоти розвитку уражень печінки від 50% (6/12) до 33,3% (4/12) пацієнтів. Призначення SAME у динаміці ХТ приводить до зменшення ризику розвитку гепатотоксичних реакцій (RR=0,33; 95% CI=0,15-0,74; p<0,05).

Подібна тенденція спостерігалась і у II-C підгрупі, хворі якої отримували комбінацію SAME і УДХК у якості терапії супроводу. Частота виявлення порушень біохімічних печінкових тестів на фоні ХТ у даної категорії пацієнтів знижувалась від 54,5% (6/11) до 27,3% (3/11) осіб. Застосування комбінації SAME і УДХК дозволяла значимо знизити ризик формування гепатоксичних реакцій (RR=0,27; 95% CI=0,10-0,71; p<0,05).

Проведення ХТ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A підгрупи супроводжувалось збільшенням частоти підвищення активності АЛТ у сироватці крові від 46,7% (7/15) до 60% (9/15) хворих. У хворих II-B і II-C не спостерігалось подібної тенденції. Зростання активності АЛТ корелювало із показником ваги і ІМТ пацієнтів II-B підгрупи, що підтверджує виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між вагою хворих і активністю АЛТ у сироватці крові (r=+0,72; p=0,008 за Пірсоном) та між ІМТ пацієнтів і активністю АЛТ у сироватці крові (r=+0,70; p=0,01 за Пірсоном).

Середні показники активності АЛТ у сироватці крові хворих II-B і II-C підгруп у динаміці проведення ХТ достовірно не змінилися порівняно із первинним обстеженням (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 9.6). Саме у пацієнтів II-C підгрупи, які отримували на фоні індукції ремісії комбінацію SAME і УДХК, активність АЛТ у сироватці крові перевищувала у 2,1 рази (p=0,01 за t і W критеріями) показник хворих II-A підгрупи (табл. 9.6).

Після проведення ХТ у II-A підгрупі підвищення активності АСТ у сироватці крові зафіксовано у 53,3% (8/15) хворих. У II-B і II-C підгрупах у всіх 100% пацієнтів після проведення ХТ показник активності АСТ знаходився у межах норми.

Середні значення активності АСТ у сироватці крові у хворих II-B і II-C знижувались у 2,02 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 2,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із хворими II-A підгрупи (табл. 9.6).

У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A підгрупи, яким проводили ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії SAME і УДХК, спостерігалось зростання числа пацієнтів із зниженим рівнем загального білку у сироватці крові з 13,3% (2/15) до 53,3% (8/15%) хворих, що склало достовірне підвищення ризику розвитку гіпопротеїнемії на фоні ХТ ($RR=4,00$; 95% $CI=1,01-15,81$; $p<0,05$).

У пацієнтів II-B і II-C підгруп після проведення ХТ із включенням до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК гіпопротеїнемію було виявлено у 8,3% (1/12) і 9,1% (1/11) хворих відповідно. Зафіксовано тенденцію до зниження ризику формування гіпопротеїнемії для пацієнтів II-B підгрупи, яким призначали додатково SAME ($RR=0,15$; 95% $CI=0,02-1,08$; $p>0,05$), і для хворих II-C підгрупи, що отримували у складі терапії супроводу SAME і УДХК ($RR=0,17$; 95% $CI=0,02-1,17$; $p>0,05$).

Проте, середні значення рівня загального білку у сироватці крові хворих II-A, II-B і II-C підгруп після ХТ не відрізнялись від показників до ХТ і практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.6).

У пацієнтів II-B і II-C підгруп, яким проводили профілактику формування уражень печінки на фоні ХТ, мало важливе значення первинна оцінка рівня загального білку у сироватці крові. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку у сироватці крові до ХТ і після ХТ у пацієнтів II-B підгрупи ($r=+0,64$; $p=0,02$ за Пірсоном), і у хворих II-C підгруп ($r=+0,76$; $p=0,006$ за Пірсоном).

Після проведення ХТ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A підгрупи супроводжувалось зростанням ризику підвищення активності ГГТП у сироватці крові ($RR=3,00$; 95% $CI=1,46-6,14$; $p<0,05$). У пацієнтів II-B і II-C підгруп проведення індукції ремісії не супроводжувалось збільшенням числа осіб із підвищеною активністю ГГТП у сироватці крові.

Таблиця 9.6

Показники АЛТ, АСТ, загального білку у хворих на ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
II-A (n=15)	Е1	33,93±4,40: 95% СІ 24,49-43,37	36,07±5,81: 95% СІ 23,61-48,52	71,41±1,99: 95% СІ 67,14-75,69
	Е2	47,47±5,99: 95% СІ 34,61-60,32	45,67±7,28: 95% СІ 30,05-61,28	67,47±2,94: 95% СІ 61,16-73,77
	p	p ₁ =0,03; p ₂ =0,003; p ₃ =0,0003	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02; p ₃ =0,004	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
II-B (n=12)	Е1	27,25±4,44: 95% СІ 17,46-37,04	23,67±4,61: 95% СІ 13,50-33,83	72,21±1,67: 95% СІ 68,52-75,90
	Е2	28,25±3,78: 95% СІ 19,93-36,57	22,58±2,41: 95% СІ 17,27-27,90	70,58±1,54: 95% СІ 67,17-73,98
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	Е1	21,64±2,87: 95% СІ 15,23-28,05	19,73±3,07: 95% СІ 12,89-26,57	71,65±3,01: 95% СІ 64,93-78,36
	Е2	22,55±3,08: 95% СІ 15,67-29,42	17,36±2,02: 95% СІ 12,85-21,87	69,15±1,30: 95% СІ 66,25-72,05
	p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,01; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,01; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; p₂ – показниками хворих на ГМЛ до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками хворих на ГМЛ після ХТ і ПЗ; p₄ – показниками II-B і II-A підгруп після ХТ; p₅ – показниками II-C і II-A підгруп після ХТ; p₆ – показниками II-B і II-C підгруп після ХТ.

Середній показник активності ГГТП у сироватці крові хворих II-A підгрупи після ХТ зростав у 2,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 5,09 раза ($p = 0,0007$ за t і W критеріями) порівняно із показниками до ХТ і нормальними значеннями відповідно (табл. 9.7). У хворих II-B підгрупи, яким додатково застосовували SAME, активність ГГТП до і після ХТ, перевищувала показник норми у 1,8 раза ($p = 0,003$ за t і W критеріями) і 1,6 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.9). Проте, після проведення індукції ремісії у пацієнтів II-B підгрупи активність ГГТП у сироватці крові була у 3,2 раза ($p = 0,003$ за t і W критеріями) нижче, ніж у хворих II-A підгрупи (табл. 9.7). У пацієнтів II-C підгрупи, що отримували комбінацію SAME і УДХК, активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 1,5 раза ($p = 0,008$ за t і W критеріями) раза порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.9). До того ж активність ГГТП у сироватці крові хворих II-C підгрупи після проведення ХТ достовірно не відрізнялась від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) і була у 4,3 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) нижче, ніж у хворих II-A підгрупи (табл. 9.7).

Проведення індукції ремісії у хворих на ГМЛ II-A підгрупи супроводжувалось підвищенням активності ЛФ у сироватці крові у 80% (12/15) осіб, що призводило до значимого зростання ризику зростання активності ЛФ у сироватці крові під дією ХТ ($RR = 4,00$; $CI = 1,41-11,35$; $p < 0,05$). У пацієнтів II-B і II-C підгруп після проведення ХТ зростання активності ЛФ виявлено у 8,3% (1/12) 9,1% (1/11) осіб відповідно. Зафіксовано достовірне зниження ризику розвитку зростання активності ЛФ за умов призначення SAME у пацієнтів II-B підгрупи ($RR = 0,10$; 95% $CI = 0,01-0,69$; $p < 0,05$), і на фоні комбінованого застосування SAME і УДХК у хворих II-C підгрупи ($RR = 0,11$; $CI = 0,01-0,74$; $p < 0,05$). Середній рівень активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням після проведення ХТ підвищувався у 1,6 раза ($p = 0,0007$ за t і W критеріями) і у 2,6 раза ($p = 0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із показниками до ХТ і практично здорових осіб відповідно (табл. 9.7). У пацієнтів II-B підгрупи після проведення ХТ

активність ЛФ у сироватці крові знижувалась у 1,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із даними пацієнтів II-A підгрупи (табл. 9.7). У пацієнтів II-C підгрупи після проведення ХТ активність ЛФ зменшувалась у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,9 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із показником пацієнтів II-A підгрупи (табл. 9.7).

У пацієнтів II-A підгрупи із надмірною вагою і ожирінням проведення цитостатичної терапії супроводжувалось зростанням вмісту сечовини у сироватці крові у 1,1 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 2,6 раза ($p=0,007$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.7). У хворих II-B і II-C підгруп вміст сечовини у сироватці крові перевищував показник норми у 1,4 раза ($p=0,05$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) у відповідно тільки під час первинно обстеження (табл. 9.7).

У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням проведення індукції ремісії не супроводжувалось зростанням вмісту БЗ і його фракцій у сироватці крові як на фоні ХТ, так і за умов проведення профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій за допомогою включення до складу супровідної терапії SAME і УДХК (табл. 9.8).

Отже, застосування комбінації SAME і УДХК максимально ефективно попереджує формування гепатотоксичних реакцій на фоні проведення ХТ ГМЛ із впливом на холестатичний синдром [43, 50, 55, 57].

Нами було озглянуто вплив SAME і УДХК на основні патогенетичні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, а саме на активність ВРО. До ХТ у хворих II-A, II-B і II-C підгруп спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові у 1,8 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями), у 2,2 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) і 1,7 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.9).

Таблиця 9.7

ГГТП, ЛФ, сечовини у хворих на ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	Е	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
II-A (n=15)	Е1	44,27±3,87: 95% CI 35,96-52,57	99,53±9,88: 95% CI 78,34-120,7	9,87±2,79: 95% CI 3,87-15,87
	Е2	107,5±25,79: 95% CI 52,23-162,8	162,9±13,75: 95% CI 133,4-192,4	10,85±4,47: 95% CI 1,26-0,45
	p	p ₁ <0,0001; p ₂ =0,0007; p ₃ =0,0007	p ₁ =0,0007; p ₂ =0,004; p ₃ =0,0001	p ₁ =0,04; p ₂ =0,008; p ₃ =0,007
II-B (n=12)	Е1	39,00±3,03: 95% CI 32,33-45,67	123,8±14,64: 95% CI 91,61-156,1	5,82±0,56: 95% CI 4,57-7,07
	Е2	33,17±2,52: 95% CI 27,62-38,72	91,25±9,12: 95% CI 71,17-111,3	6,58±1,77: 95% CI 2,67-10,50
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003; p ₃ =0,005; p ₄ =0,002	p ₁ =0,003; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	Е1	38,27±4,07: 95% CI 29,20-47,34	161,8±24,15: 95% CI 108,0-215,6	7,50±0,74: 95% CI 5,84-9,16
	Е2	24,73±1,74: 95% CI 20,86-28,60	86,91±10,33: 95% CI 63,89-109,9	5,25±0,46: 95% CI 4,23-6,28
	p	p ₁ =0,008; p ₂ =0,008; p ₃ >0,05; p ₅ =0,001; p ₆ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₅ =0,004; p ₆ >0,05	p ₁ =0,02; p ₂ =0,01; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Таблиця 9.8

Показники БЗ і його фракцій у хворих на ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
II-A (n=15)	Е1	14,19±2,07: 95% CI 9,74-18,64	5,00±0,67: 95% CI 3,55-6,45	9,32±1,43: 95% CI 6,26-12,39
	Е2	17,21±3,17: 95% CI 10,40-24,01	6,47±1,21: 95% CI 3,87-9,07	10,73±2,52: 95% CI 5,33-16,13
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
II-B (n=12)	Е1	16,16±2,74: 95% CI 10,11-22,21	4,77±0,86: 95% CI 2,87-6,67	11,38±2,09: 95% CI 6,77-15,99
	Е2	13,51±2,79: 95% CI 7,28-19,74	5,62±2,09: 95% CI 1,01-10,22	7,63±1,31: 95% CI 4,75-10,52
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	Е1	12,37±1,93: 95% CI 8,07-16,67	4,00±0,42: 95% CI 3,06-4,94	8,37±1,59: 95% CI 4,81-11,93
	Е2	13,04±1,81: 95% CI 8,99-17,08	3,63±0,43: 95% CI 2,65-4,60	9,41±1,49: 95% CI 6,08-12,73
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

На фоні ХТ у пацієнтів II-A підгрупи спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 2,3 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) у порівнянні із нормою (табл. 9.9). Отже, спостерігається підвищення активності процесів ВРО, що можна вважати фактором ризику формування ускладнень, асоційованих з ХТ [38].

Після проведення індукції ремісії із включенням SAME у хворих II-B підгрупи і комбінації SAME і УДХК у пацієнтів II-C підгрупи вміст ТБК-реактантів не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.9). До того ж у хворих II-A підгрупи хворих рівень ТБК-реактантів у сироватці крові був у 1,2 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) вищим, ніж у пацієнтів II-B і II-C підгруп відповідно (табл. 9.9). Показник ТБК-реактантів у хворих підгрупи II-B і II-C достовірно не відрізнялись ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.9). Отже, можна думати, що основний вплив на процеси ВРО виявляє саме SAME [44].

Одночасно у всіх хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням до ХТ II-A, II-B і II-C підгруп мало місце зростання активності каталази у сироватці крові у 1,9 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями для підгрупи II-A; $p=0,005$ за t і W критеріями для підгрупи II-B) і у 2 рази ($p=0,001$ за t і W критеріями для підгрупи II-C) відповідно (табл. 9.9). У хворих II-A підгрупи, які отримували ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії SAME і УДХК, не зафіксовано зростання активності каталази у сироватці крові у відповідь на активацію ВРО ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.9), що можна вважати фактором ризику розвитку уражень органів і систем під дією агресивних вільних радикалів. У пацієнтів II-B підгрупи на фоні призначення SAME приводило до формування тенденції до зростання активності каталази ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і показниками хворих II-A підгрупи (табл. 9.9). У пацієнтів II-B підгрупи активність каталази у сироватці крові після проведення індукції ремісії перевищувала показник норми у 2,2 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) (табл.

9.9). Значущої активації продукції ферментів АОЗ було досягнуто у хворих II-C підгрупи, яким до складу супровідної терапії включали комбінацію SAME і УДХК. Активність каталази у сироватці крові пацієнтів даної підгрупи після ХТ зростала у 1,2 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,4 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 9.9). Отже, застосування комбінації SAME і УДХК на фоні ХТ дозволило максимально усунути прояви прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу як вагомого патогенетичного механізму розвитку ускладнень, асоційованих із цитостатичними препаратами [38, 43, 44].

Вміст аргініну у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-A, II-B і II-C підгруп знижувався на фоні розгорнутої клінічної картини ГЛ у 3 рази ($p<0,0001$ за t і W критеріями), у 2,9 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями) та у 2,7 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.10). Дані зміни характерні для прогресії онкогематологічних захворювань. Після призначення ХТ спостерігалось зниження вмісту аргініну у сироватці крові пацієнтів II-A, II-B і II-C підгруп у 1,4 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями для підгрупи II-A; $p=0,005$ за t і W критеріями для підгрупи II-B; $p=0,001$ за t і W критеріями для підгрупи II-C) порівняно з первинним без достовірної різниці у групах порівняння (табл. 9.10). Таким чином, на вміст аргініну принципово впливає онкогематологічне захворювання. Призначення ХТ сприяє прогресуванню зниження рівня аргініну у сироватці крові хворих. Даним механізм вважають захисним, оскільки дефіцит аргініну у клітинах пухлини є одним із вагомих факторів, які призводять до її загибелі [14, 33, 41, 42, 116, 289, 302, 306, 365, 409].

Активність аргінази на фоні дебюту ГМЛ у хворих II-A, II-B і II-C підгруп зростала у 3,9 раза ($p<0,0001$ за t і W критеріями), у 3,8 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями), у 4,1 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.10). Проведення ХТ сприяло зниженню активності аргінази у сироватці крові пацієнтів II-A, II-B і

II-C підгруп у 1,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), у 1,9 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) і у 2,3 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.10) без достовірної різниці у групах порівняння. Таким чином, підтверджується думка про значення даного ферменту у онкогенезі.

Активація аргіназного шляху метаболізму аргініну до ХТ супроводжувалась зростанням активності ОДК у сироватці крові пацієнтів II-A, II-B і II-C підгруп у 2 рази ($p = 0,006$ за t і W критеріями для підгрупи II-A, $p = 0,005$ за t і W критеріями для підгрупи II-B, $p = 0,001$ за t і W критеріями для підгрупи II-C) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.11).

Після двох курсів індукції ремісії спостерігалось зниження активності ОДК у 1,3 раза ($p = 0,006$ за t і W критеріями), у 1,7 раза ($p = 0,006$ за t і W критеріями), і у 1,8 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 9.11) без достовірної відмінності у групах порівняння. Під час вторинного обстеження хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням активність ОДК значимо на відрізнялась від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.11). Отримані результати свідчать про вплив на активність ОДК саме ХТ. Фактично нами не було зафіксовано відмінностей за рівнем активності ОДК залежно від додаткового призначення SAME або його комбінації з УДХК.

Вміст цитруліну у пацієнтів із ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп на фоні розгорнутої клінічної картини онкогематологічного захворювання зростав у 7,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), у 8 разів ($p = 0,005$ за t і W критеріями), 7,5 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.11).

Після проведення двох курсів ХТ вміст цитруліну у сироватці крові хворих II-A, II-B і II-C підгруп знижувався у 2,3 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), у 2,4 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) і у 2,5 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.11) без достовірної різниці у групах порівняння.

Таблиця 9.9

**Показники ТБК-реактивів, каталази у сироватці крові хворих на ГМЛ
II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	E	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	E	1,13±0,12: 95% CI 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% CI 11,95-14,01
II-A (n=15)	E1	2,01±0,18: 95% CI 1,62-2,41	25,66±1,36: 95% CI 22,75-28,58
	E2	2,57±0,17: 95% CI 2,19-2,95	25,99±1,39: 95% CI 22,99-28,99
	p	p ₁ <0,0001; p ₂ =0,004; p ₃ <0,0001	p ₁ >0,05; p ₂ <0,0001; p ₃ <0,0001
II-B (n=12)	E1	2,45±0,16: 95% CI 2,07-2,78	25,66±1,45: 95% CI 22,45-28,86
	E2	1,56±0,14: 95% CI 1,25-1,86	28,51±1,37: 95% CI 25,50-31,52
	p	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,05; p ₄ =0,003	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	E1	1,94±0,15: 95% CI 1,59-2,27	26,11±1,23: 95% CI 23,37-28,85
	E2	1,37±0,16: 95% CI 0,97-1,78	31,37±1,03: 95% CI 29,08-33,66
	p	p ₁ =0,018; p ₂ =0,0098; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Таблиця 9.10

Показники аргініну, аргінази у сироватці крові хворих на ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв
ПЗ (n=20)	Е	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92
II-A (n=15)	Е1	31,16±2,21: 95% CI 26,41-35,91	12,19±1,23: 95% CI 9,99-14,38
	Е2	21,98±1,03: 95% CI 19,77-24,19	8,51±0,85: 95% CI 6,67-10,35
	р	p ₁ =0,0003; p ₂ <0,0001; p ₃ <0,0001	p ₁ <0,0001; p ₂ <0,0001; p ₃ <0,0001
II-B (n=12)	Е1	31,42±2,02: 95% CI 26,96-35,87	11,79±0,9: 95% CI 9,78-13,79
	Е2	21,76±1,03: 95% CI 19,49-24,04	6,24±0,44: 95% CI 5,27-7,20
	р	p ₁ =0,0005; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	Е1	34,90±1,97: 95% CI 30,50-39,30	12,61±1,21: 95% CI 9,91-15,31
	Е2	24,80±1,06: 95% CI 22,43-27,16	5,43±0,34: 95% CI 4,67-6,18
	р	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,002; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;

Таблиця 9.11

Показники ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих на ГМЛ II-A, II-B і II-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
II-A (n=15)	Е1	2,93±0,17: 95% CI 2,56-3,29	417,3±20,42: 95% CI 373,5-461,1
	Е2	2,21±0,16: 95% CI 1,87-2,56	181,2±9,88: 95% CI 160,0-202,4
	p	p ₁ =0,0006; p ₂ =0,004; p ₃ >0,05	p ₁ <0,0001; p ₂ <0,0001; p ₃ <0,0001
II-B (n=12)	Е1	2,91±0,20: 95% CI 2,46-3,63	451,9±23,92: 95% CI 399,2-504,5
	Е2	1,69±0,16: 95% CI 1,34-2,05	187,3±11,24: 95% CI 162,5-212,0
	p	p ₁ =0,0005; p ₂ =0,004; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ =0,0005; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ >0,05
II-C (n=11)	Е1	2,96±0,20: 95% CI 2,51-3,41	425,7±25,49: 95% CI 369,0-482,5
	Е2	1,63±0,18: 95% CI 1,22-2,04	166,8±9,89: 95% CI 144,8-188,9
	p	p ₁ =0,001; p ₂ =0,009; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;

Отже, у хворих на ГМЛ із надмірною вагою проведення двох курсів індукції ремісії без додаткового включення до складу ХТ SAME і УДХК супроводжувалось зростанням ризику формування уражень печінки змішаного і холестатичного типів, патогенетичним підґрунтям, якого було формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і порушення аргінін/цитрулінового циклу.

Застосування на фоні ХТ SAME та його комбінації з УДХК дозволяло зменшити прояви активності процесів ВРО, що мало особливого значення у профілактиці розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки. Важливо, що на фоні розгорнутої клінічної картини ГМЛ спостерігались порушення аргінін/цитрулінового циклу, що обумовлені впливом онкогематологічного захворювання. Проведення ХТ супроводжувалось зменшенням активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну у сироватці крові, що відповідало зменшенню об'єму пухлинної маси під дією цитостатиків. Застосування SAME і його комбінації з УДХК не призводило до значущого зростання вмісту аргініну у сироватці крові хворих на ГМЛ, що має особливого значення для збереження цитостатичного ефекту.

9.3. Вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих лімфобластних лейкозів у пацієнтів із нормальною вагою

З метою визначення ефективності призначення SAME для профілактики формування уражень печінки у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою було проведено порівняння показників біохімічної панелі пацієнтів III-A і III-B підгруп. Пацієнти III-A підгрупи отримували курс індукції ремісії без додаткового включення до складу супровідної терапії препаратів гепатопротекторної дії. У хворих III-B підгрупи на фоні ХТ застосовували SAME.

У хворих III-A підгрупи у динаміці проведення специфічної ХТ спостерігалось зростання частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів з 60% (6/10) до 90% (9/10) випадків. Під час другого обстеження у 77,8% (7/9) хворих діагностовано змішаний синдром, у 22,2% (2/9) – холестатичний синдром, що супроводжувалось у 55,6% (5/9) пацієнтів формуванням гіпопротеїнемії. Враховуючи високу частоту гепатотоксичних реакцій, обумовлених впливом дебюту ГЛЛ, після ХТ загальний ризик формування уражень печінки у даної категорії пацієнтів достовірно не підвищувався (RR=1,50; 95% CI=0,87-2,59; p>0,05).

У III-B підгрупі під час первинного обстеження хворих ураження печінки були зафіксовані у 50% (6/12) осіб, із них у 4-х пацієнтів виявлено холестатичний синдром, а у 2-х – змішаний синдром. Після проведення специфічної терапії спостерігалось зростання числа хворих із порушеннями біохімічних печінкових тестів до 83,3% (10/12) пацієнтів. Проте слід зазначити, що холестатичний синдром у III-B підгрупі було діагностовано у 1-го хворого, змішаний синдром – у 4-х хворих. У 5-ти пацієнтів даної підгрупи ураження печінки характеризувались формуванням ізольованої гіпопротеїнемії, що розвинулась під дією L-аспарагінази. Отже, на фоні додаткового включення SAME не спостерігалось тенденції до підвищення кількості хворих із холестатичним і змішаним синдромами уражень печінки.

У III-A підгрупі проведення індукції ремісії сприяло зростанню числа пацієнтів із підвищеним рівнем активності АЛТ у сироватці крові з 30% (3/10) пацієнтів до 70% (7/10) осіб (RR=2,33; 95% CI=0,83-6,54; p>0,05). Із 7-ми хворих у 6-ти активність АЛТ у сироватці крові знаходилась у межах I ступеню за СТСАЕ, у 1-го хворого – у межах II ступеню за СТСАЕ. Подібна тенденція зафіксована під час оцінки середнього значення активності АЛТ у сироватці крові хворих III-A підгрупи, який до ХТ зростав у 2,4 раза (p=0,04 за t і W критеріями), а після ХТ – у 4,9 раза (p=0,009 за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.12).

У III-B підгрупі до ХТ підвищення активності АЛТ було діагностовано у 25% (3/12) хворих, а після індукції ремісії – у 8,3% (1/12) пацієнтів. У всіх пацієнтів зростання активності АЛТ у сироватці крові не перевищувало I ступеню за СТСАЕ. Середні значення показника активності АЛТ у сироватці крові хворих II-B підгрупи, які додатково отримували SАМе, мали чітку тенденцію до зниження (табл. 9.12).

Таблиця 9.12

Показники активності АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих на ГЛЛ III-A і III-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Показники	
		АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л
ПЗ (n=20)	Е1	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49
III-A (n=10)	Е1	35,60±7,66: 95% СІ 18,27-2,93	32,96±5,12: 95% СІ 21,37- 44,55
	р	p ₁ >0,05; p ₂ =0,04	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01
	Е2	71,71±18,19: 95% СІ 30,56-112,9	32,50±5,28: 95% СІ 20,56-44,44
	р	p ₃ =0,009; p ₄ >0,05	p ₃ =0,01; p ₄ >0,05
III-B (n=12)	Е1	73,72±25,60: 95% СІ 17,38-130,8	55,43±19,74: 95% СІ 11,98-98,89
	р	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02
	Е2	44,00±5,28: 95% СІ 32,36-55,64	22,75±3,48: 95% СІ 15,09-30,41
	р	p ₃ =0,0005	p ₃ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; р (p<0,05) – достовірна різниця між: р₁ – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; р₂ – показниками хворих на ГМЛ до ХТ і ПЗ; р₃ – показниками хворих на ГМЛ після ХТ і ПЗ; р₄ – показниками III-A і III-B підгруп після ХТ.

Активність АЛТ у сироватці крові даної категорії пацієнтів до ХТ перевищувала норму у 5,03 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 3 рази ($p=0,0005$ за t і W критеріями) (табл. 9.12).

Після проведення ХТ як у пацієнтів III-A підгрупи, так і у хворих III-B підгрупи не спостерігалось зростання числа пацієнтів із підвищеною активністю АСТ у сироватці крові. Середні значення активності АСТ у сироватці пацієнтів III-A підгрупи як до ХТ, так і після ХТ зростали у 1,7 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із показником практично здорових осіб (табл. 9.12). У хворих III-B підгрупи активність АСТ у сироватці крові підвищувалась у 2,4 рази ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із нормою тільки під час первинного обстеження (табл. 9.12). Після специфічного ХТ у пацієнтів III-B підгрупи на фоні включення до складу супровідної терапії SAME відмічалась тенденція до зниження активності АСТ у сироватці крові, показник якої під час другого обстеження статистично значимо не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.12).

У хворих III-A підгрупи, які отримували виключно ХТ, проведення специфічного лікування супроводжувалось зростанням числа пацієнтів із підвищеним рівнем активності ГГТП у сироватці крові з 20% (2/10) до у 90% (9/10) хворих. До того ж показник активності ГГТП у 77,8% (7/9) пацієнтів знаходився у діапазоні I ступеню за СТСАЕ, а у 22,2% (2/9) хворих – у діапазоні II ступеню за СТСАЕ. Проведення індукції ремісії ГЛЛ у пацієнтів III-A підгрупи призводило до достовірного зростання ризику збільшення активності ГГТП у сироватці крові ($RR=4,50$; 95% $CI=1,28-15,81$; $p<0,05$).

У III-B підгрупі під час первинного обстеження підвищений рівень активності ГГТП було зафіксовано у 8,3% (1/12) хворих, а після ХТ – у 33,3% (4/12) пацієнтів. Отже, проведення індукції ремісії із додатковим включенням до складу супровідної терапії SAME попереджувало зростання активності ГГТП у сироватці крові ($RR=4,00$; 95% $CI=0,52-30,76$; $p>0,05$). Середній показник активності ГГТП у сироватці крові хворих III-A підгрупи після ХТ зростав у 4,8 рази ($p=0,005$ за t і W критеріями) рази порівняно із нормою і у

2,4 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.13). У III-B підгрупі активність ГГТП у сироватці крові пацієнтів до і після ХТ перевищувала показник практично здорових осіб у 3,1 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) і 2,6 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.13). Проте після індукції ремісії активність ГГТП у сироватці крові хворих на ГЛЛ, що отримували SAMe на фоні ХТ, мала тенденцію до зниження у 1,2 раза ($p=0,05$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.13).

Таблиця 9.13

Показники активності ГГТП і ЛФ у сироватці крові хворих на ГЛЛ III-A і III-B до і після ХТ ($M \pm m$)

Групи хворих	Е	Показники	
		ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л
ПЗ (n=20)	Е1	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36
III-A (n=10)	Е1	42,20±4,10: 95% CI 32,92-1,48	109,1±16,56: 95% CI 97,82-173,4
	p	$p_1=0,01$; $p_2=0,002$	$p_1>0,05$; $p_2=0,002$
	Е2	102,6±21,23: 95% CI 54,57-150,6	142,8±18,23: 95% CI 101,6-184,0
	p	$p_3=0,005$; $p_4>0,05$	$p_3=0,002$; $p_4=0,002$
III-B (n=12)	Е1	64,92±18,64: 95% CI 23,88-106,0	157,7±29,49: 95% CI 92,75-222,6
	p	$p_1=0,05$; $p_2=0,001$	$p_1=0,04$; $p_2=0,002$
	Е2	55,08±10,54: 95% CI 31,88-8,28	98,00±7,91: 95% CI 80,57-115,4
	p	$p_3=0,001$	$p_3=0,006$

У III-A підгрупі кількість хворих із підвищеним рівнем активності ЛФ у сироватці крові до і після ХТ не відрізнялась і склало 30% (3/10) і 40% (4/10) відповідно (RR=1,33; 95% CI=0,39-4,48; $p>0,05$). У III-B підгрупі на фоні розгорнутої клінічної картини ГЛЛ підвищення активності ЛФ у сироватці крові спостерігалось у 50% (6/12) хворих, а після проведення індукції ремісії – у 16,7% (2/12) пацієнтів. Проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME приводило до тенденції до зниження ризику порушення активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів III-B підгрупи (RR=0,33; 95% CI=0,08-1,33; $p>0,05$). У хворих III-A і III-B підгруп рівень активності ЛФ у сироватці крові не перевищував I ступінь за СТСАЕ.

У пацієнтів III-A підгрупи на фоні специфічного лікування спостерігалась тенденція до зростання активності ЛФ у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням, показник якої до і після проведення ХТ зростав у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 2,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із нормою (табл. 9.13). Зворотна тенденція спостерігалась у хворих III-B підгрупи. Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів до і після ХТ підвищувалась у 2,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 1,6 раза ($p=0,006$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.13). Проведення індукції ремісії із включенням до складу супровідної терапії SAME супроводжувалось зниженням активності ЛФ у сироватці хворих III-B підгрупи у 1,6 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із показником III-A підгрупи після ХТ (табл. 9.13).

Проведення індукції ремісії із застосуванням у складі ХТ L-аспарагінази призводило до збільшення кількості пацієнтів із низьким рівнем загального білку у сироватці крові як у III-A, так і у III-B підгрупі. Так, під час первинного обстеження гіпопротеїнемію було зафіксовано у 10% (1/10) хворих III-A підгрупи і у 16,7% (2/12) пацієнтів III-B підгрупи. Після ХТ у III-A і III-B підгрупах зниження рівня загального білку у сироватці крові діагностовано у 50% (5/10) і 66,7% (8/12) пацієнтів відповідно. Виявлено зростання ризику

розвитку гіпопротеїнемії на фоні ХТ у пацієнтів ІІІ-В підгрупи (RR=4,00; 95% CI=1,06-15,07; p<0,05). Середній показник вмісту загального білку у сироватці крові хворих ІІІ-А і ІІІ-В підгруп під час первинного обстеження не відрізнявся від практично здорових осіб. Після ХТ у пацієнтів ІІІ-А і ІІІ-В підгруп рівень загального білку у сироватці крові знижувався у 1,13 раза (p=0,04 за t і W критеріями) і у 1,17 раза (p=0,006 за t і W критеріями) відповідно порівняно із показником до специфічної терапії та у 1,16 раза (p=0,04 за t і W критеріями) і 1,18 раза (p=0,002 за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 9.14).

Таблиця 9.14

Показники вмісту загального білку і сечовини у сироватці крові хворих на ГЛЛ ІІІ-А і ІІІ-В до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Показники	
		Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л
ІІІ (n=20)	Е1	73,10±1,15: 95% CI 70,68-75,52	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
	р	p ₁ =0,04; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003
ІІІ-А (n=10)	Е1	71,11±2,06: 95% CI 66,44-75,78	7,13±0,78: 95% CI 5,36-8,89
	р	p ₁ =0,04; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003
	Е2	62,72±3,79: 95% CI 54,13-71,31	6,16±0,80: 95% CI 4,34-7,97
	р	p ₃ =0,04; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
ІІІ-В (n=12)	Е1	72,53±2,16: 95% CI 67,78-77,29	5,87±0,85: 95% CI 3,98-7,74
	р	p ₁ =0,006; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,03
	Е2	61,69±2,33: 95% CI 56,56-66,82	5,75±0,60: 95% CI 4,42-7,08
	р	p ₃ =0,002	p ₃ >0,05

Проведення індукції ремісії сприяло чіткій тенденції до зниження вмісту сечовини у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.14).

Проведення ХТ у хворих III-A підгрупи не супроводжувалось зростанням ризику збільшення рівня БЗ і його фракцій ($RR=3,00$; $95\% CI=0,37-24,17$; $p > 0,05$). Підвищення вмісту БЗ у III-A підгрупі було виявлено у 10% ($1/10$) пацієнтів, а після ХТ – у 30% ($3/10$) хворих. Подібна тенденція спостерігалась і у хворих III-B підгрупи, а саме гіпербілірубінемія була зафіксована у $8,3\%$ ($1/12$) хворих до ХТ і у 25% ($3/12$) пацієнтів після ХТ ($RR=3,00$; $95\% CI=0,36-24,92$; $p > 0,05$). Після проведення індукції ремісії ГЛЛ у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп зафіксовано зростання вмісту БЗ у $1,9$ разів ($p=0,04$ за t і W критеріями) і у $1,4$ разів ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.15). Після проведення ХТ вміст БП у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп зростав у $1,6$ разів ($p=0,005$ за t і W критеріями) $1,7$ разів ($p=0,03$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.15).

Таким чином, у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою проведення ХТ супроводжувалось зростанням тенденції до підвищення ризику розвитку гепатотоксичних реакцій змішаного і холестатичного типів. Важливо, що на фоні введення L-аспарагінази у пацієнтів із нормальною вагою спостерігалось збільшення ризику розвитку гіпопротеїнемії не залежно від додаткового призначення SAmе.

У патогенезі ГЛЛ вагоме значення має активація процесів ВРО. Так, під час первинного обстеження на фоні розгорнутої клінічної картини дебюту ГЛЛ вміст ТБК-реактивів у хворих III-A і III-B підгруп зростав у $1,6$ разів ($p=0,002$ за t і W критеріями для III-A підгрупи; $p=0,005$ за t і W критеріями для III-B підгрупи) у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 9.16). Розвиток оксидативного стресу на фоні онкогематологічного процесу може бути патогенетичним механізмом розвитку вторинних уражень органів і систем організму.

Таблиця 9.15.

**Показники БЗ і його фракцій у сироватці крові хворих на ГЛЛ
III-A і III-B до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих		Показники		
		БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	E1	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
III-A (n=10)	E1	8,23±1,72: 95% CI 4,34-12,12	3,07±0,59: 95% CI 1,73-4,41	5,56±1,12: 95% CI 3,03-8,08
	p	p ₁ =0,01; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ =0,01; p ₂ =0,01
	E2	15,63±3,85: 95% CI 6,92-24,34	4,69±1,16: 95% CI 2,07-7,31	10,94±2,71: 95% CI 4,8-17,07
	p	p ₃ =0,009; p ₄ >0,05	p ₃ =0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
III-B (n=12)	E1	11,38±2,41: 95% CI 6,06-16,69	4,58±1,29: 95% CI 1,73-7,43	6,79±1,20: 95% CI 4,15-9,43
	p	p ₁ =0,003; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
	E2	16,56±2,61: 95% CI 10,87-22,30	5,09±0,73: 95% CI 3,49-6,69	11,47±1,95: 95% CI 7,15-15,78
	p	p ₃ >0,05	p ₃ =0,03	p ₃ >0,05

На 56-й день після завершення двох курсів ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії SAMe у пацієнтів III-A зафіксовано зростання вмісту ТБК-реактивних у 1,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 2,1 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) у порівнянні із нормою (табл. 9.16).

Таблиця 9.16

Показники вмісту ТБК-реактивних і активності каталази у хворих III-A і III-B підгруп на фоні лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	Е	ТБК-реактивні, ммоль/л	Каталаза, мкат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,13±0,12: 95% СІ 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% СІ 11,95-14,01
III-A (n=10)	Е1	1,83±0,10: 95% СІ 1,59-2,06	25,44±1,06: 95% СІ 23,04-27,84
	Е2	2,40±0,22: 95% СІ 1,89-2,91	23,20±0,75: 95% СІ 1,89-2,91
	р	$p_1=0,02; p_2=0,002; p_3=0,004$	$p_1>0,05; p_2=0,002; p_3=0,002$
III-B (n=12)	Е1	1,87±0,07: 95% СІ 1,71-2,03	24,16±0,93: 95% СІ 22,13-26,20
	Е2	1,68±0,08: 95% СІ 1,49-1,86	22,80±1,23: 95% СІ 20,08-25,52
	р	$p_1>0,05; p_2=0,0005; p_3=0,003; p_4=0,01$	$p_1>0,05; p_2=0,0005; p_3=0,0005; p_4>0,05$

У хворих III-B підгрупи, яким до складу терапії супроводу включали SAMe відмічалась зворотна тенденція до зниження вмісту ТБК-реактивних відносно первинного обстеження ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.16). Проте рівень ТБК-реактивних у сироватці крові хворих даної підгрупи після ХТ у 1,4 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) перевищував показник практично

здорових осіб (табл. 9.16). Отже, додаткове застосування SAME у пацієнтів із ГЛЛ дозволяло зменшити активність процесів ВРО як важливого фактору формування уражень з боку різних органів і систем [38, 44].

На фоні проведення індукції ремісії у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою не спостерігалось достовірних змін активності каталази у сироватці крові ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.16). Таким чином, додаткове призначення SAME на фоні схем ХТ ГЛЛ у осіб із нормальною вагою приводить до зменшення активності процесів ВРО без достовірного впливу на показники активності каталази у сироватці крові [57].

На фоні дебюту ГЛЛ у пацієнтів із нормальною вагою мало місце порушення показників аргінін/цитрулінового циклу. Так до ХТ вміст аргініну у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп знижувався у 4,2 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями для підгрупи III-A; $p = 0,001$ за t і W критеріями для підгрупи III-B) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.19). У пацієнтів III-A підгрупи, що отримували виключно цитостатичну терапію, на 56-й день вміст аргініну у сироватці крові знижувався у 1,2 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.17). А у хворих III-B підгрупи, яким додатково призначали SAME, відмічалось зростання рівня аргініну у сироватці крові у 1,3 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.17). Важливо, що застосування SAME не приводило до значущого зростання вмісту аргініну у сироватці крові, його рівень під час другого обстеження був у 3,2 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) нижчим за норму (табл. 9.17).

Активність аргінази у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп до лікування зростала у 2,1 раза ($p = 0,004$ за t і W критеріями) і у 2,6 раза ($p = 0,001$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.17). Після проведення 2-х курсів індукції ремісії активність аргінази у сироватці крові хворих III-A і III-B підгруп знизилась у 1,2 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) і у 1,3 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним

обстеженням (табл. 9.17). До того ж активність аргінази у сироватці крові хворих III-B підгрупи не відрізнялась від показника норми (табл. 9.17).

У хворих III-A і III-B підгруп до ХТ активація аргіназного шляху метаболізму аргініну на фоні дебюту ГЛЛ супроводжувалась зростанням активності ОДК у сироватці крові у 1,7 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.17). Проведення двох курсів ХТ і досягнення клініко-гематологічної ремісії приводило до зниження активності ОДК у сироватці крові хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ. Проте у пацієнтів III-A підгрупи, що отримували ХТ, активність ОДК у сироватці крові перевищувала норму у 1,5 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) (табл. 9.17). А у хворих на ГЛЛ III-B підгрупи, яким додатково призначали SAME, активність ОДК у сироватці крові під час другого обстеження статистично значимо не відрізнялась від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.17). Під час первинного обстеження у хворих III-A і III-B підгруп у сироватці крові зафіксовано зростання вмісту цитруліну у 6,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 6,7 раза ($p=0,0005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.17).

Одночасно на фоні лікування і досягнення клініко-гематологічної ремісії зафіксовано зменшення активності NO-синтазного шляху перетворення аргініну, що характеризувалось зниженням вмісту цитруліну у сироватці крові хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III-A і III-B підгруп у 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,2 раза ($p=0,0005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.17). До того ж вміст цитруліну у сироватці крові пацієнтів III-B підгрупи у 1,5 раза ($p=0,0009$ за t і W критеріями) був нижчим ніж у хворих III-A підгрупи (табл. 9.17).

Таким чином, призначення SAME на фоні ХТ ГЛЛ приводить до зменшення частоти розвитку гепатотоксичних реакцій, спровокованих цитостатичними препаратами, впливаючи на провідні патогенетичні механізми їх розвитку, а саме активність процесів ВРО.

**Показники вмісту аргініну, цитруліну, активності аргінази і ОДК
у хворих III-A і III-B підгруп на фоні лікування (M±m)**

Групи хворих	E	Аргінін, мкмоль/л	ОДК, нкат/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	E	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
III-A (n=10)	E1	22,64±0,91: 95% CI 20,57-24,70	2,55±0,18: 95% CI 2,12-2,97	6,61±0,46: 95% CI 5,57-7,65	356,7±23,01: 95% CI 304,7-408,8
	E2	21,52±1,22: 95% CI 18,75-24,29	2,23±0,09: 95% CI 2,01-2,46	5,54±0,35: 95% CI 4,73-6,34	261,2±18,10: 95% CI 220,2-302,1
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,04; p ₃ =0,04	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ =0,01	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
III-B (n=12)	E1	22,66±0,97: 95% CI 20,52-24,80	2,91±0,19: 95% CI 2,48-3,35	8,24±0,75: 95% CI 6,58-9,89	380,9±30,02: 95% CI 314,8-447,0
	E2	26,86±1,41: 95% CI 23,76-29,95	2,30±0,21: 95% CI 1,84-2,76	6,08±0,64: 95% CI 4,67-7,49	176,2±10,56: 95% CI 153,0-199,5
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ =0,02	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,001; p ₃ =0,009; p ₄ >0,05	p ₁ =0,0005; p ₂ =0,0005; p ₃ =0,0005; p ₄ =0,009

Зменшення об'єму пухлини супроводжувалось зниженням активності аргінази, ОДК, а також вмісту цитруліну у сироватці крові хворих. Важливо, що призначення SAME на фоні застосування L-аспарагінази у пацієнтів із нормальною вагою не зменшував ризик розвитку гіпопротеїнемії.

9.4. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії гострих лімфобластних лейкемій у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням

Пацієнти онкогематологічного профілю із надмірною вагою і ожирінням мають додатковий фактор ризику розвитку уражень печінки у динаміці ХТ. Первинний стан печінки перед початком специфічного лікування має вагомe значення у прогнозуванні гепатотоксичних реакцій, індукованих цитостатиками. Так, у хворих на ГЛЛ IV-A підгрупи, які отримували тільки ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії препаратів гепатопротекторної дії, під час первинного обстеження відхилення у біохімічних печінкових тестах було виявлено у 90% (9/10) осіб, а після проведення індукції ремісії – у 100% (10/10) осіб. У IV-B підгрупі, пацієнти якої на фоні ХТ отримували додатково SAME, порушення біохімічних печінкових тестів під час первинного обстеження були зафіксовані у 90% (9/10) хворих, а після ХТ – у 100% (10/10) хворих. Зворотна тенденція спостерігалась у IV-C підгрупі, пацієнтам якої призначали комбінацію SAME і УДХК, під час первинного обстеження ураження печінки були виявлені у 70% (7/10) осіб, а після ХТ – у 60% (6/10) осіб. Не зважаючи високу частоту формування уражень печінки на фоні розгорнутої клінічної картини ГЛЛ у хворих із надмірною вагою і ожирінням IV-C підгрупи, включення до складу супровідної терапії SAME і УДХК приводило до достовірно значимого зниження ризику виникнення гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ порівняно із пацієнтами IV-A підгрупи (RR=0,60; 95% CI=0,36-0,99; p<0,05).

Проведення індукції ремісії у пацієнтів IV-A підгрупи супроводжувалось збільшення числа пацієнтів із підвищеним рівнем активності АЛТ у сироватці крові з 40% (4/10) до 60% (6/10) хворих. Крім цього, після введення цитостатичних препаратів активність АЛТ у 50% (3/6) осіб знаходилась у межах I ступеню за СТСАЕ і у 50% (3/6) – у II ступеню за СТСАЕ. Ризик зростання активності АЛТ на фоні ХТ у пацієнтів IV-A підгрупи не зростав (RR=1,00; 95% CI=0,48-2,05; $p>0,05$). За умов відсутності профілактичного застосування препаратів гепатопротекторної дії під впливом цитостатиків у пацієнтів IV-A підгрупи спостерігалась чітка тенденція до підвищення середнього показника активності АЛТ у сироватці крові, який до ХТ зростав у 3,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 6,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.21).

У IV-B і IV-C підгрупах за умов проведення профілактики формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій активність АЛТ у сироватці крові перевищувала ВМН як під час первинного обстеження, так і після індукції ремісії у 50% (5/10) пацієнтів. Крім цього спостерігалась чітка тенденція до зниження середнього значення показника активності АЛТ у сироватці крові у хворих даних підгруп.

Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих IV-B підгрупи до і після ХТ у 3,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 2,1 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.18), а у хворих IV-C підгрупи – у 4,6 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 3 рази ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно перевищувала показник норми (табл. 9.18). Призначення комбінації SAMe і УДХК, дозволило досягти достовірного зниження рівня активності АЛТ у сироватці крові хворих IV-C підгрупи у 2 рази ($p=0,02$ за t і W критеріями) порівняно із пацієнтами IV-A підгрупи (табл. 9.18).

Проведення ХТ у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням не залежно від проведення профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій супроводжувалось тенденцією до зниження активності АСТ у сироватці крові, що може свідчити про клінічне значення даного показника за умов розгорнутої

клінічної картини онкогематологічного захворювання. В IV-A підгрупі проведення індукції ремісії супроводжувалось зменшенням кількості пацієнтів із підвищеним рівнем активності АСТ у сироватці крові з 50% (5/10) до 20% (2/10) осіб. У IV-B і IV-C підгрупах відсоток пацієнтів із високим показником активності АСТ до і після ХТ склав 40% (4/10) проти 20% (2/10) і 50% (5/10) і 20% (2/10) відповідно. Проте, у 1-го хворого IV-A підгрупи активність АСТ знаходилась на верхній межі II ступеню тяжкості за СТСАЕ. Середні значення активності АСТ у сироватці крові хворих IV-A підгрупи до ХТ підвищувались у 2,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 2,5 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.18).

У IV-B підгрупі активність АСТ у сироватці крові хворих до і після ХТ достовірно не відрізнялась від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.18). У IV-C підгрупі активність АСТ у сироватці крові пацієнтів під час первинного обстеження зростала у 3 рази ($p=0,0005$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.18). Після проведення індукції ремісії спостерігалось зниження активності АСТ у сироватці крові у 2,3 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) у порівнянні із даними до ХТ (табл. 9.18).

Проведення індукції ремісії ГЛЛ у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням супроводжувалось зростанням числа осіб із зниженням рівня загального білка у сироватці крові. У IV-A підгрупі гіпопротеїнемію до і після ХТ зафіксовано у 20% (2/10) і 60% (6/10) хворих відповідно, у IV-B підгрупі – 30% (3/10) і 60% (6/10) пацієнтів відповідно. У IV-C підгрупі, хворі якої отримували з метою профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій комбінацію SАМе і УДХК, після ХТ не зафіксовано зростання кількості осіб із зниженим рівнем загального білка у сироватці крові. Так, під час первинного обстеження і після індукції ремісії гіпопротеїнемію діагностовано у 10% (1/10) пацієнтів даної групи. Отже, призначення комбінації SАМе і УДХК на фоні індукції ремісії у пацієнтів із ГЛЛ IV-C підгрупи приводить до зниження ризику розвитку гіпопротеїнемії ($RR=0,14$; 95% $CI=0,02-0,95$; $p<0,05$) порівняно із хворими IV-A і IV-B підгруп.

Таблиця 9.18

Показники АЛТ, АСТ, БЗ у хворих на ГМЛ IV-A, IV-B і IV-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	АЛТ, Од/л	АСТ. Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
IV-A (n=10)	Е1	48,70±9,47: 95% СІ 27,27-70,13	43,10±8,63: 95% СІ 23,58-62,62	71,49±2,27: 95% СІ 66,35-76,63
	Е2	91,90±22,44: 95% СІ 41,13-142,7	47,10±20,96: 95% СІ 17,03-94,51	61,69±2,21: 95% СІ 56,69-66,69
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,03$; $p_3 = 0,002$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,02$; $p_3 = 0,03$	$p_1 = 0,009$; $p_2 > 0,05$; $p_3 = 0,01$
IV-B (n=10)	Е1	47,80±10,27: 95% СІ 24,57-71,03	42,80±10,77: 95% СІ 17,73-66,47	70,20±2,60: 95% СІ 64,31-76,09
	Е2	45,50±10,44: 95% СІ 21,89-69,11	27,20±4,76: 95% СІ 16,43-37,97	62,49±2,72: 95% СІ 56,33-68,65
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,02$; $p_3 = 0,01$; $p_4 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$	$p_1 = 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$
IV-C (n=10)	Е1	67,20±24,13: 95% СІ 12,62-121,8	56,80±17,59: 95% СІ 17,00-96,60	69,40±2,18: 95% СІ 64,48-74,32
	Е2	44,50±7,64: 95% СІ 27,22-61,78	24,90±4,62: 95% СІ 14,44-35,36	69,15±1,30: 95% СІ 66,25-72,05
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_5 = 0,01$; $p_6 > 0,05$	$p_1 = 0,01$; $p_2 = 0,0005$; $p_3 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_5 = 0,02$; $p_6 > 0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; р ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; p_2 – показниками хворих на ГМЛ до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками хворих на ГМЛ після ХТ і ПЗ; p_4 – показниками IV-B і IV-A підгруп; p_5 – показниками IV-C і IV-A підгруп після ХТ; p_6 – показниками IV-B і IV-C підгруп після ХТ.

Середні значення рівня загального білка у сироватці крові хворих IV-A підгрупи після ХТ знижувались у 1,16 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,2 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.21). У IV-B підгрупі на фоні ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAMe зафіксована тенденція до зниження вмісту загального білка у сироватці крові пацієнтів ($p=0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.21). За умов застосування SAMe і УДХК у динаміці ХТ у IV-C підгрупі відмічався стабільний рівень загального білка у сироватці крові пацієнтів, що під час другого обстеження у 1,12 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) перевищував показник IV-A підгрупи (табл. 9.18).

Одночасно у хворих IV-A підгрупи зафіксовано зростання числа пацієнтів із підвищеною активністю ГГТП у сироватці крові з 70% (7/10) осіб (у 6-ти хворих мав місце ступінь I за STCAE, 1-го хворого – ступінь II за STCAE) до 90% (9/10) осіб (у 5-ти пацієнтів зафіксовано ступінь I за STCAE, у 4-х – ступінь II за STCAE). Проведення профілактики гепатотоксичних реакцій у хворих IV-B і IV-C підгруп приводило до протилежної тенденції, а саме до зменшення кількості хворих із підвищеним рівнем активності ГГТП з 40% (4/10) осіб до ХТ до 30% (3/10) осіб після ХТ. Після індукції ремісії ГЛЛ спостерігалась тенденція до підвищення ризику зростання активності ГГТП у сироватці крові пацієнтів IV-A підгрупи порівняно із хворими IV-B ($RR=2,3$; 95% $CI=0,83-6,54$; $p>0,05$) і IV-C підгруп ($RR=1,75$; 95% $CI=0,74-4,14$; $p>0,05$).

Середні значення активності ГГТП у сироватці крові IV-A підгрупи до ХТ зростала у 3,7 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) раза, а після – у 6,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.19). Одночасно у хворих IV-B підгрупи, які додатково отримували SAMe, до і після лікування активність ГГТП у сироватці крові перевищувала показник норми у 2,8 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) і у 2,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.19). До того ж після ХТ активність ГГТП у сироватці крові пацієнтів IV-B підгрупи у 2,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) раза був нижчим ніж у хворих IV-A підгрупи (табл. 9.19). Подібна тенденція

спостерігалась і у IV-C підгрупі, середні значення активності ГГТП у сироватці крові до ХТ зростали у 2,9 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями), а після – у 2,2 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.22). Крім цього активність ГГТП у сироватці крові пацієнтів IV-C підгрупи у 2,8 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) був нижчим ніж у хворих IV-A підгрупи (табл. 9.19).

Проведення індукції ремісії у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV-A підгрупи супроводжувалось збільшенням числа осіб із підвищеним рівнем активності ЛФ у сироватці крові від 30% (3/10) до 50% (5/10) хворих. Даний факт може бути зумовленим розвитком холестатичного типу ураження печінки, підґрунтям якого може бути активний розпад пухлини і посилення явищ інтоксикації під дією препаратів цитостатичного ряду.

У IV-B і IV-C підгрупах на фоні проведення ХТ із застосуванням профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій відмічалась зворотна тенденція, а саме зниження кількості пацієнтів із підвищеним рівнем активності ЛФ у сироватці крові з 40% (4/10) до 30% (3/10) і з 20% (2/10) і 10% (1/10) відповідно. Отже, призначення SAMe у хворих IV-B підгрупи і комбінації SAMe з УДХК у пацієнтів IV-C підгрупи дозволяє знизити ймовірність формування холестатичного типу уражень печінки. У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV-A підгрупи проведення специфічного лікування призводило до тенденції до зростання активності ЛФ у сироватці крові, що характеризувалось підвищенням даного показника рід час первинного обстеження у 1,8 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями), а після проведення двох курсів ХТ – у 3,3 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) відповідно у порівнянні із нормою (табл. 9.19). У пацієнтів IV-B і IV-C підгруп на фоні лікування зареєстровано тенденцію до зниження активності ЛФ порівняно із первинним обстеженням. У хворих IV-C підгрупи, яким проводили ХТ із додатковим застосуванням комбінації SAMe і УДХК, активність ЛФ у сироватці крові була нижче у 2,4 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) ніж у пацієнтів IV-A підгрупи (табл. 9.19).

Таблиця 9.19

Показники ГГТП, ЛФ, сечовини у хворих на ГЛЛ IV-A, IV-B і IV-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	Е	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
IV-A (n=10)	Е1	77,90±22,59: 95% CI 26,81-129,0	111,9±12,20: 95% CI 84,30-139,5	5,72±0,38: 95% CI 4,84-6,59
	Е2	132,8±20,96: 95% CI 85,39-180,2	205,3±56,64: 95% CI 77,17-333,4	7,22±0,64: 95% CI 5,75-8,68
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003; p ₃ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02; p ₃ =0,003	p ₁ =0,04; p ₂ =0,01; p ₃ =0,009
IV-B (n=10)	Е1	59,90±15,87: 95% CI 24,00-95,80	164,0±37,41: 95% CI 79,38-248,6	6,47±0,75: 95% CI 4,77-8,17
	Е2	48,90±7,82: 95% CI 31,22-66,58	107,4±13,83: 95% CI 76,12-138,7	9,68±1,81: 95% CI 5,58-13,78
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,003; p ₃ =0,003; p ₄ =0,001	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009; p ₃ =0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,01; p ₄ >0,05
IV-C (n=10)	Е1	62,60±14,92: 95% CI 28,86-96,34	100,3±15,47: 95% CI 65,31-135,3	9,84±4,93: 95% CI 1,32-21,00
	Е2	47,10±3,76: 95% CI 38,60-55,60	85,40±7,64: 95% CI 68,12-102,7	6,72±1,02: 95% CI 4,42-9,02
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,005; p ₃ =0,005; p ₅ =0,003; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,05; p ₅ =0,01; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Під час другого обстеження у хворих IV-A підгрупи зареєстровано зростання вмісту сечовини у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і 1,8 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.19). Подібна тенденція спостерігалась у пацієнтів IV-B підгрупи, а саме після ХТ мало місце зростання вмісту сечовини у сироватці крові у 2,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відносно норми (табл. 9.19). За умов додаткового включення до складу терапії супроводу комбінації SAME і УДХК у хворих IV-C підгрупи зафіксована тенденція до зниження вмісту сечовини у сироватці крові, рівень якої під час другого обстеження не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.19).

Під час другого обстеження підвищення показника БЗ у межах ступінь I за СТСАЕ спостерігалось у 40% (4/10) хворих IV-A підгрупи, у 30% (3/10) – IV-B підгрупи і у 10% (1/10) – IV-C підгрупи без достовірної різниці у групах порівняння.

Після проведення індукції ремісії ГЛЛ у сироватці крові хворих IV-A, IV-B, IV-C підгруп із надмірною вагою і ожирінням зареєстровано тенденцію до зростання вмісту БЗ у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням і практично здоровими особами ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.20).

Таким чином, у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням за умов застосування комбінації SAME і УДХК спостерігалось достовірно зниження частоти розвитку гепатотоксичних реакцій, що важливо – попередження формування гіпопротеїнемії.

Проведення індукції ремісії ГЛЛ призводило до потенціювання оксидативного стресу. Так, під час первинного обстеження хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням IV-A, IV-B, IV-C підгруп спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи IV-A; $p=0,006$ за t і W критеріями для підгрупи IV-B; $p=0,004$ за t і W критеріями для підгрупи IV-C) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.21). Після ХТ у хворих IV-A підгрупи, які

отримували виключно специфічну терапію, спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,5 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.21). Одночасно у пацієнтів IV-B, IV-C підгруп, які додатково отримували SAME і його комбінацію з УДХК, спостерігалась тенденція до зниження вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.21). До того ж рівень ТБК-реактантів у сироватці крові хворих на ГЛЛ IV-B, IV-C підгруп у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) перевищував показник IV-A підгрупи (табл. 9.21).

Проведення специфічної терапії ГЛЛ у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням приводило до активації ферментів АОЗ. Так, активність каталази у хворих IV-A і IV-B, IV-C підгруп до ХТ зростала у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,9 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями), у 1,8 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) відповідно, а після ХТ – у 1,9 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,1 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.21). До того ж тільки у сироватці крові хворих IV-C підгрупи, які на фоні ХТ отримували додатково комбінацію SAME і УДХК, спостерігалось зростання активності каталази у сироватці крові у 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.21). До того ж після лікування у пацієнтів IV-C підгрупи активність каталази у сироватці крові у 1,14 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) перевищувала показник IV-A підгрупи (табл. 9.21).

Проведення ХТ у хворих на ГЛЛ приводило до змін первинних показників аргінін/цитрулінового циклу. До лікування вміст аргініну у сироватці крові хворих IV-A і IV-B, IV-C підгруп перевищував показник практично здорових осіб у 3,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 3,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями для IV-B підгрупи; $p=0,002$ за t і W критеріями для IV-C підгрупи IV-C) відповідно (табл. 9.22).

У динаміці ХТ у пацієнтів IV-A підгрупи спостерігалось подальше зниження вмісту аргініну у сироватці крові у 1,1 раза ($p=0,01$ за t і W

критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.22). А у хворих IV-B підгрупи, що додатково отримували SAME, зафіксовано зростання вмісту аргініну у сироватці крові у 1,2 раза у порівнянні із первинним обстеженням ($p=0,02$ за t і W критеріями) і показниками IV-A підгрупи ($p=0,01$ за t і W критеріями) (табл. 9.22). Під час другого обстеження у пацієнтів IV-C підгрупи, які отримували комбінацію SAME і УДХК, вміст аргініну у сироватці крові у 1,2 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) перевищував показник хворих IV-A підгрупи (табл. 9.22).

Під час первинного обстеження активність аргінази у хворих IV-A, IV-B, IV-C підгруп зростала у 3,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,5 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями), у 2,3 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) відповідно за рахунок впливу онкогематологічного захворювання (табл. 9.22). Під час другого обстеження у пацієнтів IV-B підгрупи, які додатково отримували SAME, активність аргінази у сироватці крові була у 1,8 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) нижчою, ніж у хворих IV-A підгрупи (табл. 9.22). А у хворих IV-C підгрупи, які отримували на фоні ХТ комбінацію SAME і УДХК, активність аргінази у сироватці крові знижувалась у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,4 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і показниками IV-A підгрупи (табл. 9.22).

До лікування активність ОДК у сироватці крові хворих IV-A зростала у 1,7 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями), а у пацієнтів IV-B, IV-C підгруп – у 1,9 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.23). На фоні призначення ХТ у хворих IV-A активність ОДК у сироватці крові знижувалась у 1,4 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями), а у пацієнтів IV-B, IV-C підгруп – у 1,3 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями для IV-B; $p=0,01$ за t і W критеріями для IV-C підгрупи) (табл. 9.23). Отже, саме включення до складу терапії супроводу препаратів гепатопротекторної дії дозволило зменшити активність ОДК у сироватці крові. Після ХТ не виявлено достовірних відмінностей показника активності ОДК у сироватці крові хворих груп порівняння ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.23).

Таблиця 9.20

**Показники БЗ і його фракцій у хворих на ГЛЛ
IV-A, IV-B і IV-C підгруп до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	Е	БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
IV-A (n=10)	Е1	14,68±2,15: 95% CI 9,81-19,55	4,56±2,18: 95% CI 2,18-6,94	10,12±1,36: 95% CI 7,05-13,19
	Е2	21,02±5,61: 95% CI 8,32-33,72	6,31±2,08: 95% CI 1,59-11,2	14,71±3,82: 95% CI 6,06-23,36
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
IV-B (n=10)	Е1	11,56±0,89: 95% CI 9,54-13,58	3,68±0,57: 95% CI 2,38-4,97	7,88±0,71: 95% CI 6,25-9,50
	Е2	14,92±2,93: 95% CI 8,28-21,56	4,46±0,91: 95% CI 2,40-6,52	10,46±2,14: 95% CI 5,61-15,31
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
IV-C (n=10)	Е1	10,53±1,03: 95% CI 8,21-12,85	3,88±0,51: 95% CI 2,74-5,02	6,65±0,64: 95% CI 5,20-8,10
	Е2	12,67±1,42: 95% CI 9,45-15,89	3,43±0,43: 95% CI 2,44-4,41	9,24±1,06: 95% CI 6,83-11,65
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Таблиця 9.21

**Показники ТБК-реактивів, каталази у сироватці крові хворих IV-A, IV-B і IV-C підгруп
до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	E	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	E	1,13±0,12: 95% CI 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% CI 11,95-14,01
IV-A (n=10)	E1	1,84±0,08: 95% CI 1,64-2,03	23,77±0,80: 95% CI 21,95-25,58
	E2	2,67±0,21: 95% CI 2,19-3,14	24,27±0,81: 95% CI 22,44-26,09
	p	p ₁ =0,03; p ₂ =0,006; p ₃ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
IV-B (n=10)	E1	1,86±0,17: 95% CI 1,46-2,26	25,71±0,53: 95% CI 24,50-26,92
	E2	1,67±0,13: 95% CI 1,38-1,95	26,68±0,95: 95% CI 24,53-28,84
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,006; p ₃ =0,01; p ₄ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ >0,05
IV-C (n=10)	E1	1,85±0,13: 95% CI 1,54-2,15	24,12±0,86: 95% CI 22,17-26,08
	E2	1,61±0,12: 95% CI 1,34-1,88	27,82±0,49: 95% CI 26,70-28,93
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,004; p ₃ =0,006; p ₅ =0,009; p ₆ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,009; p ₆ >0,05

Показники аргініну, аргінази у сироватці крові хворих на ГЛЛ IV-A, IV-B і IV-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	E	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв
ПЗ (n=20)	E	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92
IV-A (n=10)	E1	27,81±1,66: 95% CI 24,05-31,56	9,68±1,14: 95% CI 7,10-12,26
	E2	26,21±1,50: 95% CI 22,81-29,61	9,59±1,15: 95% CI 7,01-12,19
	p	p ₁ =0,01; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,004
IV-B (n=10)	E1	28,72±1,77: 95% CI 24,73-32,72	7,59±1,21: 95% CI 4,86-10,32
	E2	31,76±1,94: 95% CI 27,38-36,15	5,34±0,67: 95% CI 3,82-6,85
	p	p ₁ =0,02; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,03
IV-C (n=10)	E1	28,14±1,75: 95% CI 24,17-32,10	7,00±0,66: 95% CI 5,51-8,49
	E2	31,90±1,95: 95% CI 27,49-36,31	4,04±0,38: 95% CI 3,17-4,91
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,004; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ >0,05; p ₅ =0,009; p ₆ >0,05;

Таблиця 9.23

**Показники ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих на ГЛЛ IV-A, IV-B і IV-C підгруп
до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	E	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	E	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
IV-A (n=10)	E1	2,53±0,24: 95% CI 1,97-3,08	321,8±39,21: 95% CI 233,1-410,6
	E2	1,83±0,23: 95% CI 1,34-2,32	230,1±16,55: 95% CI 192,7-267,5
	p	p ₁ =0,04; p ₂ =0,03; p ₃ >0,05	p ₁ =0,06; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
IV-B (n=10)	E1	2,78±0,18: 95% CI 2,37-3,19	424,6±18,39: 95% CI 383,0-466,2
	E2	2,16±0,17: 95% CI 1,77-2,54	227,7±15,46: 95% CI 192,7-262,7
	p	p ₁ =0,02; p ₂ =0,009; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ >0,05
IV-C (n=10)	E1	2,78±0,25: 95% CI 2,21-3,35	401,7±32,54: 95% CI 328,1-475,4
	E2	2,16±0,17: 95% CI 1,77-2,54	185,0±12,95: 95% CI 155,7-214,3
	p	p ₁ =0,04; p ₂ =0,0009; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ >0,05; p ₆ =0,04;

У розгорнутій клінічній картині ГЛЛ вміст цитруліну у сироватці крові хворих IV-A, IV-B, IV-C підгруп зростав у 5,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 7,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) у 7,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.23). На фоні лікування вміст цитруліну у сироватці крові пацієнтів IV-A, IV-B, IV-C підгруп знижувався у 1,4 раза ($p=0,06$ за t і W критеріями), у 1,9 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням. До того ж у хворих IV-C підгрупи рівень цитруліну був у 1,2 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) нижчим за показник IV-C підгрупи (табл. 9.23.).

Саме на фоні проведення ХТ і комбінації SAME і УДХК спостерігалось зниження активності процесів ВРО і покращення показників аргінін/цитрулінового циклу, за рахунок пригнічення активності аргіназного і NO-синтазного шляхів метаболізму аргініну. Важливо, що на покращення показників аргінін/цитрулінового циклу, у першу чергу, впливало проведення ХТ, що приводило до зменшення об'єму пухлинної маси. Відомо, що бластні клітини здатні продукувати аргіназу, що представляє вагомий патогенетичний механізм прогресування пухлинного процесу за рахунок створення імуносупресивного середовища. Ефективне проведення ХТ і досягнення клініко-гематологічної ремісії у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням дозволило суттєво зменшити кількість пухлинних клітин, що характеризувалось зменшенням активності аргінази. Одночасно після досягнення клініко-гематологічної ремісії спостерігалось зменшення вмісту цитруліну у сироватці крові, яке відповідало пригніченню NO-синтазного шляху метаболізму аргініну. Таким чином, активність аргінази і концентрацію цитруліну можна вважати непрямыми маркерами активності пухлинного процесу. Саме тому у хворих на ГЛ показник активності аргінази у сироватці крові не може бути використаний для оцінки детоксикаційної функції печінки. Даткове застосування гепатопротекторної терапії на фоні ХТ потенціює усунення проявів оксидативного стресу

9.5. Вплив S-адеметіоніну на провідні патогенетичні механізми формування уражень на фоні хіміотерапії В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми у пацієнтів із нормальною вагою

Сучасні схеми лікування, які застосовують для лікування В-ХЛЛ, а також В-НЗЛ із малих лімфоцитів, володіють високою ефективністю і профілем безпечності. У даній категорії пацієнтів із нормальним ІМТ було проаналізовано доцільність включення до складу супровідної терапії SАМе. З цією метою виділено V-А підгрупу, пацієнтам якої призначали виключно ХТ, а також V-В підгрупу, хворі якої отримували ХТ із включенням до складу супровідної терапії SАМе.

Проведення ХТ у хворих V-А підгрупи із нормальною вагою не супроводжувалось достовірним зростанням ризику формування уражень печінки (RR=1,50; 95% CI=0,31-7,14; p>0,05). Порушення біохімічних печінкових тестів під час первинного обстеження було зареєстровано у 20% (2/10) пацієнтів (мав місце холестатичний синдром), а після ХТ – у 30% (3/10) хворих (у 2-х – цитолітичний синдром, у 1-го – холестатичний синдром). У всіх хворих V-А підгрупи зміни показників печінкових тестів у біохімічних панелі не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

У V-В підгрупі під час первинного обстеження ураження печінки були діагностовано у 70% (7/10) пацієнтів (у 2-х осіб мав місце цитолітичний синдром, у 4-х – холестатичний синдром, у 1-го хворого – змішаний синдром), а після специфічного лікування із включенням до складу супровідної терапії SАМе – у 10% (1/10) пацієнтів (холестатичний синдром). Отже, проведення ХТ у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою із включенням до складу терапії супроводу SАМе приводить до зниження ризику діагностики уражень печінки (RR=0,14; 95% CI=0,02-0,96; p<0,05). У всіх хворих V-В підгрупи порушення показників печінкових тестів у біохімічному аналізі крові не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

На фоні проведення специфічної ХТ у хворих у V-A підгрупі із нормальною вагою не супроводжувалось зростанням ризику підвищення активності АЛТ і АСТ у сироватці крові. Так, під час первинного обстеження активність АЛТ і АСТ у сироватці крові у всіх 100% (10/10) хворих V-A підгрупі знаходилась у межах норми, а під час другого обстеження у 10% (1/10) хворих мало місце зростання активності АЛТ і у 10% (1/10) пацієнтів – підвищення активності АСТ у сироватці крові. Середній показник активності АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих V-A підгрупі до і після ХТ не відрізнявся від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) рази (табл. 9.24).

У V-B підгрупі під час первинного обстеження зростання активності АЛТ у сироватці було виявлено у 20% (2/10) хворих. Після проведення ХТ у всіх 100% (10/10) пацієнтів даної групи активність АЛТ не перевищувала верхню межу норми. Середній значення активності АЛТ у сироватці крові пацієнтів V-B підгрупі у 2,4 рази ($p = 0,01$ за t і W критеріями) зростав порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.24). Крім цього на фоні специфічної терапії із додатковим включенням у схеми лікування Same і активність АЛТ у сироватці крові хворих V-B підгрупі знизилась у 1,8 рази ($p = 0,01$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.24).

Подібна динаміка спостерігалась щодо активності АСТ у сироватці крові пацієнтів даної підгрупі, а саме під час первинного обстеження мало місце зростання показника у 20% (2/10) хворих та під час вторинного обстеження – нормалізація активності АСТ у всіх 100% (10/10) пацієнтів. Середній рівень активності АСТ у сироватці крові хворих V-B підгрупі до і після ХТ достовірно не відрізнявся від показника практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) рази (табл. 9.24).

У 40% (4/10) хворих на ХЛПЗ як V-A, так і V-B підгруп на фоні прогресії онкогематологічного захворювання спостерігалось формування гіпопротеїнемії. Проведення специфічної терапії не супроводжувалось зростанням ризику розвитку гіпопротеїнемії ($RR = 1,25$; 95% $CI = 0,47-3,33$; $p > 0,05$), яку виявляли у 50% (5/10) пацієнтів обох підгруп.

Таблиця 9.24

Показники АЛТ, АСТ, загального білку у сироватці крові хворих V-A, V-B підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	АЛТ, Од/л	АСТ. Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
V-A (n=10)	Е1	15,90±1,47: 95% СІ 12,55-19,25	19,40±1,24: 95% СІ 16,57-22,23	67,52±1,84: 95% СІ 63,37-71,67
	p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02
	Е2	20,70±3,36: 95% СІ 13,11-28,29	25,60±4,84: 95% СІ 14,66-36,54	67,74±1,79: 95% СІ 63,68-71,80
	p	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₃ =0,02; p ₄ >0,05
V-B (n=10)	Е1	35,80±8,25: 95% СІ 17,13-54,47	29,90±7,89: 95% СІ 11,13-47,07	67,44±0,94: 95% СІ 65,29-69,59
	p	p ₁ =0,03; p ₂ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02
	Е2	19,50±3,33: 95% СІ 11,96-27,04	19,20±2,56: 95% СІ 13,39-25,01	68,69±3,21: 95% СІ 61,42-75,96
	p	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; p (p<0,05) – достовірна різниця між: p₁ – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; p₂ – показниками хворих V-A і V-B до ХТ і ПЗ; p₃ – показниками хворих V-A і V-B після ХТ і ПЗ; p₄ – показниками V-B і V-A підгруп після ХТ.

У хворих V-A і V-B підгруп рівень загального білку у сироватці крові під час первинного обстеження знижувався у 1,1 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.24). Проте після проведення ХТ достовірне зниження рівня загального білку у сироватці у 1,1 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) відносно норми зафіксовано тільки у пацієнтів V-A підгрупи, що отримували виключно специфічну терапію. У хворих V-B підгрупи, яким додатково призначали SАМе, вміст загального білку у сироватці крові після ХТ не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) раза (табл. 9.24).

Після проведення ХТ у V-A підгрупі відсоток пацієнтів із підвищеним рівнем активності ГГТП знизився з 20% (2/10) до 10% (1/10) осіб. Середній рівень активності ГГТП до і після ХТ підвищувався у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями для первинного обстеження; $p=0,005$ раза за t і W критеріями для вторинного обстеження) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.25).

Подібна тенденція спостерігалась і у хворих V-B підгрупи, які на фоні ХТ отримували SАМе, а саме – зменшення числа осіб із підвищеним рівнем активності ГГТП з 50% (5/10) до 10% (1/10) хворих. Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих V-B підгрупи під час первинного обстеження перевищували у 2,3 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) показник норми (табл. 9.25). Важливо, що за умов включення до складу супровідної терапії SАМе після ХТ активність ГГТП у сироватці крові пацієнтів V-B підгрупи знижувалась у 1,4 раза ($p=0,008$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.25).

У хворих V-A і V-B підгруп до і після ХТ у всіх 100% (10/10) хворих рівень активності ЛФ знаходився у межах норми. Отже, застосування сучасних схем лікування ХЛПЗ не призводить до підвищення активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів.

Таблиця 9.25

**Показники ГГТП, ЛФ, сечовини у сироватці крові хворих V-A, V-B підгруп
до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	Е	ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	Е	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
V-A (n=10)	Е1	33,50±3,91: 95% CI 24,65-42,35	68,40±5,16: 95% CI 56,72-80,08	6,64±0,74: 95% CI 4,96-8,31
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,01$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,002$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,03$
	Е2	34,50±3,35: 95% CI 26,92-42,08	76,00±7,96: 95% CI 57,99-94,01	8,95±1,01: 95% CI 6,66-11,24
	р	$p_3 = 0,005$; $p_4 > 0,05$	$p_3 = 0,002$; $p_4 = 0,05$	$p_3 = 0,003$; $p_4 > 0,05$
V-B (n=10)	Е1	48,60±5,46: 95% CI 36,25-60,95	59,30±7,31: 95% CI 42,76-75,84	8,870±1,41: 95% CI 5,691-12,05
	р	$p_1 = 0,008$; $p_2 = 0,005$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,002$
	Е2	34,70±3,77: 95% CI 26,17-43,23	51,10±4,46: 95% CI 40,99-61,21	7,300±0,93: 95% CI 5,191-9,409
	р	$p_3 = 0,01$	$p_3 = 0,05$	$p_3 = 0,008$

Середній показник активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів V-A підгрупи після проведеної ХТ зростав у 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) у порівнянні із практично здоровими особами (табл. 9.25). У пацієнтів V-B підгрупи, які додатково отримували SAME, після ХТ активність ЛФ у сироватці крові достовірно не відрізнялась від показника норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.25).

Під час первинного обстеження у V-A і V-B підгрупах високий рівень сечовини у сироватці крові спостерігався у 40% (4/10) і 30% (3/10) хворих відповідно. Після ХТ даний показник перевищував ВМН у 30% (3/10) пацієнтів як V-A підгрупи, так і V-B підгрупи. Проте, у хворих V-A підгрупи на фоні ХТ спостерігалась тенденція до підвищення вмісту сечовини у сироватці крові, показник якого під час первинного обстеження зростав у 1,6 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями), а після 2-х курсів специфічного лікування – у 2,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.25). Протилежна динаміка спостерігалась у пацієнтів V-B підгрупи, концентрація сечовини у сироватці крові до ХТ перевищувала норму у 2,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,8 раза ($p=0,008$ за t і W критеріями) (табл. 9.25).

У всіх 100% (10/10) хворих V-A підгрупи до і після ХТ вміст БЗ знаходився у межах у межах норми. Під час первинного обстеження рівень БЗ у сироватці крові перевищував ВМН у 20% (2/10) пацієнтів, а після ХТ – у 10% (1/10) хворих. У V-A і V-B підгрупах рівень БЗ у сироватці крові до і після ХТ достовірно не відрізнявся порівняно із практично здоровими особами ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.26). Проведення специфічного лікування вплинуло на показник БП у сироватці крові хворих V-A підгрупи, якій зріс у 1,2 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.26).

Отже, у хворих на ХЛПЗ застосування сучасних схем ХТ супроводжується низьким ризиком формування гепатотоксичних реакцій.

**Показники БЗ і його фракцій у хворих V-A, V-B підгруп
до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	Е	БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
V-A (n=10)	E1	10,87±1,17: 95% CI 8,21-13,53	3,49±0,49: 95% CI 2,42-4,56	7,38±0,78: 95% CI 5,59-9,16
	p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
	E2	12,77±1,15: 95% CI 10,17-15,37	4,39±0,50: 95% CI 3,35-5,53	8,68±0,88: 95% CI 6,67-10,68
	p	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
V-B (n=10)	E1	17,35±2,36: 95% CI 12,01-22,69	6,73±1,60: 95% CI 3,11-10,35	10,62±1,12: 95% CI 7,86-13,38
	p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
	E2	15,46±2,56: 95% CI 9,65-21,27	4,78±0,45: 95% CI 3,74-5,82	10,68±2,22: 95% CI 5,65-15,71
	p	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05

Незважаючи на низький ризик виникнення цитостатик-індукованих уражень печінки у пацієнтів із ХЛПЗ у динаміці 2-х курсів ХТ, проведення специфічної терапії супроводжувалось потенціюванням оксидативного стресу. Так, у хворих V-A підгрупи до ХТ вміст ТБК-реактантів у сироватці крові перевищував норму у 1,4 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 9.7).

Таблиця 9.27

Вміст ТБК-реактантів, активність каталази у хворих V-A і V-B до і після ХТ ($M\pm m$)

Групи хворих	Е	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,13±0,12: 95% СІ 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% СІ 11,95-14,01
V-A (n=10)	Е1	1,61±0,13: 95% СІ 1,32-1,89	19,85±0,57: 95% СІ 18,56-21,14
	Е2	2,08±0,13: 95% СІ 1,78-2,38	23,23±1,01: 95% СІ 23,00-26,59
	p	$p_1=0,001$; $p_2=0,004$; $p_3=0,002$	$p_1=0,006$; $p_2=0,002$; $p_3=0,002$
V-B (n=10)	Е1	1,77±0,15: 95% СІ 1,43-2,13	19,95±0,57: 95% СІ 18,65-21,25
	Е2	1,96±0,17: 95% СІ 1,56-2,36	24,79±0,79: 95% СІ 23,00-26,59
	p	$p_1>0,05$; $p_2=0,002$; $p_3=0,002$; $p_4>0,05$	$p_1=0,004$; $p_2=0,002$; $p_3=0,002$; $p_4=0,04$

До того ж саме у пацієнтів V-A підгрупи після двох курсів ХТ спостерігалось підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.27).

У хворих V-B підгрупи, які на фоні ХТ додатково отримували SAМе, концентрація ТБК-реактантів перевищувала показник практично здорових осіб у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 9.27). Зареєстровано тенденцію до зростання вмісту

ТБК-реактантів у сироватці крові на фоні 2-х курсів ХТ у хворих V-B підгрупи ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.27).

Одночасно проведення ХТ у даної категорії пацієнтів асоціювалось із активацією ферментів системи АОЗ. До ХТ активність каталази у сироватці крові пацієнтів V-A і V-B підгруп зростала у 1,5 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.27). Після проведення специфічної терапії у хворих V-A і V-B підгруп було зафіксовано підвищення активності каталази у сироватці крові у 1,1 раза ($p = 0,006$ за t і W критеріями) і у 1,2 раза ($p = 0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно показниками до лікування і у 1,7 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) і у 1,9 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) відповідно відносно норми (табл. 9.27). Отже, за умов включення до складу лікувальних комплексів SAME спостерігалось пригнічення процесів ВРО за рахунок активації систем АОЗ. Даний факт підтверджується отриманими показниками каталази після лікування у групах порівняння. Так, під час другого обстеження у пацієнтів V-B підгрупи активність каталази у сироватці крові зростала у 1,1 раза порівняно із показником V-A підгрупи (табл. 9.27).

Під час первинного обстеження на фоні прогресії ХЛПЗ у пацієнтів V-A і V-B підгруп у сироватці крові спостерігалось зниження вмісту аргініну у сироватці крові у 2,9 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) (табл. 9.28). Після проведення ХТ у пацієнтів V-A підгрупи відмічалось зниження вмісту аргініну у сироватці крові у 1,1 раза ($p = 0,004$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням, а у хворих V-B підгрупи – зростання показника у 1,1 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.28). До того ж вміст аргініну у сироватці крові хворих V-B підгрупи у 1,2 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) перевищував показник V-A підгрупи (табл. 9.28).

До ХТ активність аргінази у сироватці крові пацієнтів V-A і V-B підгруп зростала у 2,4 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.28).

Таблиця 9.28

Показники аргініну, аргінази, ОДЖ, цитруліну у сироватці крові хворих V-A, V-B у динаміці ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	ОДЖ, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	93,65±3,61: 95% СІ 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% СІ 2,18-3,92	1,48±0,27: 95% СІ 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% СІ 52,45-61,95
V-A (n=10)	E1	32,27±1,49: 95% СІ 28,89-35,64	7,44±0,51: 95% СІ 6,28-8,60	0,04±0,01: 95% СІ 0,03-0,07	332,3±23,22: 95% СІ 279,7-384,8
	E2	29,54±1,15: 95% СІ 26,93-32,15	7,76±0,65: 95% СІ 6,27-9,24	0,52±0,09: 95% СІ 0,32-0,72	54,14±1,88: 95% СІ 49,87-58,41
	p	p ₁ =0,004; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,04	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05
V-B (n=10)	E1	31,77±1,11: 95% СІ 29,27-34,28	7,31±0,44: 95% СІ 6,29-8,32	0,05±0,01: 95% СІ 0,02-0,07	332,0±25,08: 95% СІ 275,3-388,8
	E2	36,32±1,25: 95% СІ 33,49-39,15	4,69±0,21: 95% СІ 4,22-5,16	0,46±0,09: 95% СІ 0,25-0,66	46,60±1,85: 95% СІ 42,41-50,80
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,002	p ₁ =0,004; p ₂ =0,002; p ₃ =0,02; p ₄ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,04; p ₄ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,004

У хворих V-A під час другого обстеження активність аргінази у сироватці крові підвищувалась у 2,5 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відносно норми без змін показника у даній підгрупі на фоні ХТ ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.28). На фоні включення до складу терапії супроводу SAMe у пацієнтів V-B підгрупи відмічалось зниження активності аргінази у сироватці крові у 1,6 рази порівняно із первинним обстеженням ($p=0,004$ за t і W критеріями) і показниками хворих V-A підгрупи ($p=0,002$ за t і W критеріями) (табл. 9.28).

Проведення ХТ у пацієнтів V-A і V-B супроводжувалось зростанням активності ОДК у сироватці крові у 13 разів ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 9,2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.28). Проте, враховуючи особливості даного показника на фоні ХЛПЗ, активність ОДК у хворих V-A і V-B підгруп після лікування у 2,8 рази ($p=0,04$ за t і W критеріями) і у 3,2 рази ($p=0,04$ за t і W критеріями) перевищувала показник норми (табл. 9.28).

Прогресія ХЛПЗ супроводжувалась зростанням вмісту цитруліну у сироватці крові хворих V-A і V-B підгруп у 5,9 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.28).

Проведення ХТ у пацієнтів V-A і V-B підгруп супроводжувалось зниженням вмісту цитруліну у 6,13 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 7,12 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.28). У хворих V-B підгрупи, які додатково отримували SAMe, вміст цитруліну у сироватці крові був у 1,2 рази нижчим ніж у пацієнтів V-A підгрупи ($p=0,004$ за t і W критеріями)(табл. 9.28).

Таким сином, незважаючи на низький ризик розвитку уражень печінки на фоні 2-х курсів специфічної терапії у хворих на ХЛПЗ, проведення ХТ призводило до активації оксидативного стресу, що може бути причиною формування ускладнень з боку органів і систем організму під час наступних курсів програмного лікування. Включення до складу терапії супроводу SAMe дозволяло зменшити прояви оксидативного стресу за рахунок потенціювання

продукції ферментів АОЗ. Одночасно у хворих на ХЛПЗ порушення аргінін/цитрулінового циклу до ХТ були обумовлені прогресією онкогематологічного захворювання. Додаткове включення до складу терапії супроводу SАМе дозволило попередити прогресування зниження концентрації аргініну сироватки крові, яке було зафіксоване на фоні ХТ.

9.6. Вплив S-адеметіоніну і його комбінації з УДХК на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на фоні хіміотерапії В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфому у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням

Нами було проведено оцінку ефективності застосування SАМе і його комбінації з УДХК з метою профілактики формування уражень печінки у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням. Для реалізації даної мети було виділено VI-A підгрупу, пацієнти якої отримували виключно ХТ, VI-B підгрупу, хворим якої призначали на фоні ХТ SАМе, і VI-C підгрупу, пацієнтам якої на тлі ХТ застосовували комбінацію SАМе і УДХК.

Наявність надмірної ваги і ожиріння є фактором ризику розвитку гепатотоксичних реакцій, асоційованих з застосуванням препаратів цитостатичного ряду. Так, проведення ХТ у VI-A підгрупі супроводжувалось зростанням відсотку пацієнтів із наявністю уражень печінки з 30% (3/10) осіб під час первинного обстеження (у 1-го хворого мав місце цитолітичний синдром, у 2-х хворих – змішаний синдром) до 60% (6/10) осіб під час вторинного обстеження (у 6-ти пацієнтів мав місце холестатичний синдром). Отже, у даної категорії пацієнтів проведення ХТ супроводжувалось тенденцією до зростання частоти гепатотоксичних реакцій (RR=2,00; 95% CI=0,68-5,85; p>0,05).

У VI-B підгрупі під час первинного обстеження ураження печінки було виявлено у 30% (3/10) пацієнтів (у 1-го хворого мав місце цитолітичний

синдром, у 1-го – холестатичний синдром, у 1-го – змішаний синдром). Після 2-х курсів ХТ ураження печінки було виявлено у 10% (1/10) пацієнтів (цитолітичний синдром). Подібна динаміка зареєстрована і у VI-C підгрупі. До ХТ ураження печінки діагностовано у 20% (2/10) хворих VI-C підгрупи, а після ХТ – 10% (1/10) пацієнтів. Таким чином, проведення ХТ у хворих VI-A підгрупи асоціювалось із тенденцією до зростання ризику розвитку уражень печінки порівняно із хворими VI-B і VI-C підгруп (RR=6,00; 95% CI=0,83-41,22; $p>0,05$). Всі відхилення печінкових тестів у біохімічному аналізі крові хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

Активність АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ досліджуваних підгруп під дією ХТ значимо не змінювалась. Так, під час первинного обстеження рівень активності АЛТ у сироватці крові перевищувала ВМН у 10% (1/10) пацієнтів як у VI-A підгрупі, так і у VI-B та VI-C підгрупах. Під час другого обстеження активність АЛТ у сироватці крові всіх 100% (10/10) хворих VI-A підгрупи знаходилась у межах норми. Після проведення ХТ підвищення активності АЛТ зафіксовано у 10% (1/10) хворих VI-B та VI-C підгруп. Середні значення активності АЛТ у сироватці крові хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) рази (табл. 9.29).

Проведення ХТ у даної категорії пацієнтів супроводжувалось тенденцією до зменшення відсотку хворих із підвищеним рівнем активності АСТ у сироватці крові. Так, у VI-A підгрупі активність АСТ у сироватці крові хворих до ХТ перевищувала норму у 20% (2/10) пацієнтів, а після проведення ХТ у всіх 100% (10/10) хворих показник знаходився у межах норми. У VI-B підгрупі до і після ХТ у всіх 100% (10/10) хворих показник знаходився у межах норми. У VI-C підгрупі активність АСТ у сироватці крові хворих до ХТ перевищувала норму у 10% (1/10) пацієнтів, а після проведення ХТ у всіх 100% (10/10) хворих показник знаходився у межах норми.

Таблиця 9.29

Показники АЛТ, АСТ, БЗ у хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
VI-A (n=10)	Е1	25,80±4,937: 95% СІ 14,63-36,97	25,70±3,08: 95% СІ 18,71-32,69	71,75±2,07: 95% СІ 67,06-76,44
	Е2	24,50±3,66: 95% СІ 16,22-32,78	21,60±1,968: 95% СІ 17,15-26,05	69,99±2,02: 95% СІ 65,42-74,56
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$
VI-B (n=10)	Е1	25,00±5,358: 95% СІ 12,88-37,12	27,10±1,853: 95% СІ 22,91-31,29	67,58±2,276: 95% СІ 62,43-72,73
	Е2	20,90±4,755: 95% СІ 10,14-31,66	24,70±2,781: 95% СІ 18,41-30,99	64,24±2,276: 95% СІ 59,09-69,39
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$	$p_1 = 0,01$; $p_2 > 0,05$; $p_3 = 0,01$; $p_4 > 0,05$
VI-C (n=10)	Е1	21,90±4,900: 95% СІ 10,82-32,98	23,70±2,334: 95% СІ 18,42-28,98	71,93±3,69: 95% СІ 63,57-78,01
	Е2	19,00±4,892: 95% СІ 7,933-30,07	19,60±1,752: 95% СІ 15,64-23,56	68,31±2,802: 95% СІ 61,97-74,65
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$	$p_1 = 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$	$p_1 = 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; р ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; p_2 – показниками хворих на ГМЛ до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками хворих на ГМЛ після ХТ і ПЗ; p_4 – показниками VI-B і VI-A підгруп; p_5 – показниками VI-C і VI-A підгруп; p_6 – показниками VI-B і VI-C підгруп після ХТ.

Середні значення активності АСТ до і після специфічного лікування у пацієнтів VI-A, VI-B, VI-C підгруп не відрізнялись від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.29).

Проведення ХТ у хворих на ХЛПЗ супроводжувалось загальною тенденцією до розвитку гіпопротеїнемії. У VI-A підгрупі зниження вмісту загального білку у сироватки крові під час первинного обстеження зафіксовано у 10% (1/10) пацієнтів, а після ХТ – у 40% (4/10%) хворих, у VI-B підгрупі – у 30% (3/10) і 40% (4/10) відповідно, у VI-C підгрупі – у 10% (1/10) і у 40% (4/10%) хворих відповідно.

Середні значення вмісту загального білку у сироватці крові у хворих VI-B підгрупи до і після ХТ знижувався у 1,1 раза ($p = 0,01$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.29). У VI-A і VI-C підгрупах як під час первинного обстеження, так і після ХТ рівень загального білку у сироватці крові достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.29).

Отже, включення до складу супровідної терапії SAME і його комбінації з УДХК не вплинуло на показники вмісту загального білку у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, рівень якого після ХТ залежав від первинних значень вмісту загального білку у сироватці крові хворих. Дану думку підтверджує прямий сильний кореляційний зв'язок між вмістом загального білку до і після ХТ хворих VI-B підгрупи ($r = +0,89$; $p = 0,04$ за Пірсоном). Для прогнозування розвитку гіпопротеїнемії на фоні ХТ важливо проводити оцінку первинного рівня загального білку у сироватці крові.

У динаміці проведення ХТ у VI-A підгрупі спостерігалось зростання відсотку пацієнтів із підвищеною активністю ГГТП у сироватці крові з 20% (2/10) до 60% (6/10) хворих. Середні значення активності ГГТП у сироватці крові даної категорії хворих зростав у 1,6 раза ($p = 0,009$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 2,9 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.30).

Таблиця 9.30

Показники ГГП, ЛФ, сечовини у хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	E	ГГП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	E	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
VI-A (n=10)	E1	34,50±3,877: 95% CI 25,73-43,27	74,95±6,67: 95% CI 59,68-90,04	5,90±0,72: 95% CI 4,27-7,53
	E2	60,60±5,762: 95% CI 47,56-73,64	96,80±10,23: 95% CI 73,67-119,9	6,80±0,83: 95% CI 4,90-8,69
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,009; p ₃ =0,005	p ₁ >0,05; p ₂ =0,02; p ₃ =0,005	p ₁ =0,04; p ₂ =0,04; p ₃ =0,01
VI-B (n=10)	E1	36,90±3,91: 95% CI 28,05-45,75	60,90±6,70: 95% CI 45,74-76,06	6,47±0,54: 95% CI 5,24-7,70
	E2	30,50±3,59: 95% CI 22,36-38,64	71,00±6,431: 95% CI 56,45-85,55	6,48±0,71: 95% CI 4,86-8,09
	p	p ₁ =0,03; p ₂ =0,009; p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ =0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01; p ₃ =0,03; p ₄ >0,05
VI-C (n=10)	E1	40,30±4,37: 95% CI 30,40-50,20	76,00±7,19: 95% CI 59,73-92,27	7,23±0,61: 95% CI 5,84-8,61
	E2	26,90±2,67: 95% CI 20,84-32,96	57,20±3,296: 95% CI 46,77-67,63	6,95±0,48: 95% CI 5,85-8,05
	p	p ₁ =0,005; p ₂ =0,005; p ₃ >0,05; p ₅ =0,003; p ₆ >0,05	p ₁ =0,01; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,01; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Крім цього, проведення ХТ VI-A підгрупі супроводжувалось підвищенням активності ГГТП у сироватці крові у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.30).

У VI-B підгрупі активність ГГТП у сироватці крові до і після ХТ перевищувала ВМН у 20% (2/10) і 10% (1/10) хворих відповідно. Середній показник активності ГГТП у сироватці крові хворих VI-B підгрупи, які додатково отримували на фоні ХТ SAME, під час первинного обстеження зростав у 1,7 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,4 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.30). Під час другого обстеження активність ГГТП у сироватці крові хворих даної групи знижувалась у 1,2 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,9 раза ($p=0,001$ за t і W критеріями) порівняно із показником після лікування VI-A підгрупи (табл. 9.30).

У VI-C підгрупі активність ГГТП у сироватці крові під час первинного обстеження перевищувала ВМН у 20% (2/10) хворих. Після ХТ у всіх 100% (10/10) пацієнтів даний показник знаходився у межах норми. Проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME і УДХК приводило зниження ризику зростання активності ГГТП у сироватці крові хворих VI-C підгрупи порівняно із VI-A підгрупою ($RR=0,40$; 95% $CI=0,19-0,85$; $p<0,05$). Середній рівень активності ГГТП у сироватці крові VI-C підгрупи під час первинного обстеження у 1,9 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) перевищував показник практично здорових осіб (табл. 9.30). Проведення ХТ приводило до зниження активності ГГТП у сироватці крові хворих VI-C підгрупи у 1,5 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 2,2 раза ($p=0,003$ за t і W критеріями) порівняно із показником після лікування VI-A підгрупи (табл. 9.30).

У всіх хворих VI-A, VI-B, VI-C підгруп під час первинного обстеження показник активності ЛФ у сироватці крові знаходився у межах норми. Після ХТ у 20% (2/10) пацієнтів VI-A підгрупи активність ЛФ перевищувала ВМН. У VI-B, VI-C підгруп, які отримували додатково SAME або його комбінацію з

УДХК, рівень активності ЛФ у сироватці крові після ХТ також не перевищував ВМН. Середні значення активності ЛФ у сироватці крові хворих VI-A підгрупи до і після проведення ХТ зростали у 1,2 раза ($p=0,02$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 9.30).

У пацієнтів VI-B підгрупи проведення специфічного лікування не супроводжувалось підвищенням активності ЛФ у сироватці крові, показник як до, так і після ХТ не достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.30). У хворих VI-B підгрупи виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем загального білку під час первинного обстеження і активністю ЛФ у сироватки крові після ХТ ($r=-0,80$; $p=0,005$ за Пірсоном). Зростання активності ЛФ може свідчити про розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, що супроводжується порушенням продукції білку.

У хворих VI-C підгрупи на фоні проведення ХТ із додатковим застосуванням комбінації SAME і УДХК активність ЛФ у сироватці крові хворих знижувалась у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із показником VI-A підгрупи після лікування (табл. 9.30).

У хворих VI-A підгрупи проведення ХТ супроводжувалось помірним зростанням числа хворих із високим вмістом сечовини у сироватці крові з 10% (1/10) до 20% (2/10) осіб. Середні значення вмісту сечовини у сироватці крові пацієнтів VI-A підгрупи під час вторинного обстеження підвищувався у 1,4 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.30). Проте після ХТ вміст сечовини у сироватці крові хворих VI-A підгрупи у 1,2 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) перевищував показник при первинному обстеженні (табл. 9.30).

У хворих VI-B підгрупи до і після ХТ перевищення ВМН сечовини сироватки крові у 20% (2/10) осіб. Середній рівень сечовини у сироватці крові

пацієнтів VI-B підгрупи до і після ХТ перевищував у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями для первинного обстеження; $p=0,03$ за t і W критеріями для вторинного обстеження) показник практично здорових осіб (табл. 9.30)

У VI-C підгрупі проведення лікування супроводжувалось тенденцією до зменшення відсотку хворих із високим рівнем активності сечовини у сироватці крові хворих з 40% (4/10) до 10% (1/10) осіб ($RR=0,25$; $CI=0,03-1,86$; $p<0,05$). Середній рівень сечовини у сироватці крові пацієнтів VI-C підгрупи до і після ХТ зростав у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.30).

У хворих із надмірною вагою і ожирінням VI-A, VI-B, VI-C показники БЗ і його фракцій до і після ХТ не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.31). Під час первинного обстеження пацієнтів VI-A, VI-B та VI-C підгруп спостерігалась активація ВРО, що характеризувалась зростанням вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,6 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями), у 1,5 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями), та у 1,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.36). На фоні проведення двох курсів ХТ у хворих VI-A підгрупи зафіксовано подальше підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно з первинним обстеженням (табл. 9.32). Отже, проведення ХТ у пацієнтів із ХЛПЗ супроводжується збільшенням генерації агресивних вільних радикалів, що може бути фактором ризику розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки під час проведення наступних курсів програмної терапії. За умов додаткового призначення SAME і його комбінації з УДХК у пацієнтів VI-B і VI-C підгруп зафіксована зворотна закономірність, а саме тенденція до зменшення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.32). До того ж рівень ТБК-реактантів у сироватці крові хворих VI-B і VI-C підгруп був у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,26 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) нижчим ніж у пацієнтів VI-A підгрупи (табл. 9.32).

Таблиця 9.31

Показники БЗ і його фракцій у хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
VI-A (n=10)	Е1	12,93±1,049: 95% CI 10,56-15,30	4,02±0,40: 95% CI 3,10-4,93	8,91±0,83: 95% CI 7,03-10,79
	Е2	12,73±1,453: 95% CI 9,443-16,02	3,33±0,48: 95% CI 2,24-4,42	8,93±1,07: 95% CI 6,51-11,35
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
VI-B (n=10)	Е1	15,34±2,25: 95% CI 10,25-20,43	3,66±0,39: 95% CI 2,77-5,48	11,13±1,71: 95% CI 7,25-12,88
	Е2	14,08±2,76: 95% CI 7,83-20,33	3,34±0,46: 95% CI 2,29-4,38	10,74±2,40: 95% CI 5,31-16,17
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VI-C (n=10)	Е1	12,12±1,92: 95% CI 7,77-16,47	3,54±0,34: 95% CI 2,73-4,32	8,58±21,66: 95% CI 4,83-12,33
	Е2	12,36±1,532: 95% CI 8,89-15,83	3,52±0,29: 95% CI 2,86-4,18	8,84±1,276: 95% CI 5,95-11,73
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

**Показники ТБК-реактивів, каталази у сироватці крові хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп
до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	E	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	E	1,13±0,12: 95% CI 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% CI 11,95-14,01
VI-A (n=10)	E1	1,87±0,22: 95% CI 1,37-2,37	18,05±0,91: 95% CI 15,97-20,12
	E2	2,99±0,12: 95% CI 2,71-3,27	21,66±1,10: 95% CI 19,16-24,15
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,009; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ =0,002
VI-B (n=10)	E1	1,78±0,18: 95% CI 1,37-2,18	20,14±0,57: 95% CI 18,84-21,45
	E2	1,45±0,17: 95% CI 1,06-1,85	29,77±1,65: 95% CI 26,04-33,50
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01; p ₃ >0,05; p ₄ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,002
VI-C (n=10)	E1	1,66±0,12: 95% CI 1,38-1,94	22,15±0,57: 95% CI 21,95-25,58
	E2	1,32±0,19: 95% CI 0,88-1,75	33,72±1,49: 95% CI 30,33-37,10
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01; p ₃ >0,05; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05

Подібна тенденція зафіксовано щодо активності каталази у сироватці крові обстежених хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням. До ХТ у сироватці крові пацієнтів VI-A, VI-B та VI-C підгруп активність каталази у сироватці крові зростала у 1,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно, а після ХТ – у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) та у 2,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.32). Отже, додаткове включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК дозволило покращити активність системи АОЗ як важливого компенсаторного механізму, яких дозволяє знизити ризик формування ускладнень з боку органів і систем організму. Так після лікування у сироватці крові хворих VI-B, VI-C підгруп активність каталази перевищувала показник осіб VI-A підгрупи у 1,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.32).

Одночасно проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси приводило до тенденції до усунення порушень аргінін/цитрулінового циклу. До ХТ у сироватці крові пацієнтів VI-A, VI-B і VI-C підгруп вміст аргініну знижувався у 2,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгруп VI-A, VI-B) і у 2,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи VI-C) відносно норми (табл. 9.33). Після ХТ рівень аргініну у сироватці крові хворих VI-A продовжував знижуватись і був у 3,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) нижче показника практично здорових осіб. У пацієнтів VI-B і VI-C вміст аргініну після ХТ мав тенденцію до зростання і був у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) та у 2,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно вище норми (табл. 9.33). До того ж у хворих VI-B підгрупи, які додатково отримували SAME, вміст аргініну у сироватці крові у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) перевищував показник пацієнтів VI-A підгрупи (табл. 9.33).

Під час первинного обстеження у сироватці крові хворих VI-A, VI-B, VI-C підгруп активність аргінази зростала у 2,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями

для підгруп VI-A, VI-B) і у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями для підгрупи VI-C), а після ХТ – у 1,9 рази ($p=0,03$ за t і W критеріями), у 1,8 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.33). Після проведеного лікування показник активності аргінази у сироватці крові у групах порівняння не відрізнявся. Таким чином, активація аргіназного шляху перетворення аргініну характерна для прогресії онкогематологічного захворювання, тобто саме проведення ХТ приводить усунення даних порушень.

До ХТ у сироватці крові пацієнтів VI-A, VI-B, VI-C підгруп спостерігалось зниження активності ОДК у 49,3 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 49 разів ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 24,6 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами, а після ХТ у всіх пацієнтів показник активності ОДК не відрізнявся від норми (табл. 9.34).

Вміст цитруліну до ХТ у сироватці крові пацієнтів VI-A, VI-B та VI-C підгруп зростав у 6,8 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 6,7 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 8,3 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.34). Після лікування спостерігалось зниження вмісту цитруліну у хворих VI-A, VI-B та VI-C підгруп у 7,8 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 7,6 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 8,7 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно з нормою (табл. 9.34).

Таким чином у хворих на ХЛПЗ проведення ХТ, не асоціюється із значущим зростанням ризику формування гепатотоксичних реакцій. На фоні ХТ виявлено зростання показників активності ГГТП і ЛФ особливо у осіб із надмірною вагою і ожирінням. Можна думати, що схеми ХТ, які застосовують для лікування ХЛПЗ, володіють не високим профілем токсичності. Вплив останньої реалізується на фоні наявності факторів ризику, а саме ожиріння. Одним із вагомих патогенетичних факторів є ВРО, що активується на фоні прогресії гемобластозу і потенціюється під час проведення ХТ. Призначення SAMe і його комбінації з УДХК впливає на патогенетичні механізми розвитку цитостатик-індукованих вторинних уражень печінки.

Таблиця 9.33

Показники аргініну, аргінази у сироватці крові хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	E	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л
ПЗ (n=20)	E	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92
VI-A (n=10)	E1	35,14±1,65: 95% CI 31,40-38,87	8,49±0,79: 95% CI 6,69-12,29
	E2	29,48±1,39: 95% CI 26,33-32,63	5,88±0,57: 95% CI 4,57-7,19
	p	p ₁ =0,004; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,003
VI-B (n=10)	E1	34,88±1,63: 95% CI 31,20-38,57	8,44±0,87: 95% CI 6,46-10,42
	E2	45,90±1,34: 95% CI 42,87-48,93	5,74±0,38: 95% CI 4,87-6,62
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,002	p ₁ =0,006; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ >0,05
VI-C (n=10)	E1	39,18±0,84: 95% CI 37,26-41,09	6,48±0,48: 95% CI 5,39-7,58
	E2	35,48±1,42: 95% CI 32,27-38,68	5,51±0,33: 95% CI 4,77-6,24
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,002; p ₆ =0,002	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,01; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Таблиця 9.34

Показники ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих VI-A, VI-B і VI-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
VI-A (n=10)	Е1	0,03±0,01: 95% CI 0,01-0,05	384,5±32,81: 95% CI 310,2-458,7
	Е2	0,73±0,06: 95% CI 0,59-0,85	49,22±2,63: 95% CI 43,27-55,17
	р	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05
VI-B (n=10)	Е1	0,03±0,01: 95% CI 0,01-0,05	379,9±26,37: 95% CI 320,3-439,6
	Е2	0,90±0,05: 95% CI 0,78-1,03	49,80±2,65: 95% CI 43,81-55,79
	р	p ₁ =0,006; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VI-C (n=10)	Е1	0,06±0,01: 95% CI 0,04-0,08	467,4±32,30: 95% CI 394,3-540,5
	Е2	0,66±0,06: 95% CI 0,52-0,78	56,67±2,25: 95% CI 51,58-61,75
	р	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ =0,006; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₅ =0,04; p ₆ =0,03

9.7. Вплив L-орнітину-L-аспартату на провідні патогенетичні механізми формування уражень печінки на показники біохімічних печінкових тестів на фоні хіміотерапії множинної мієломи у пацієнтів із нормальною вагою

З метою визначення ефективності призначення LOLA для профілактики формування уражень печінки у хворих на ММ із нормальною вагою було проведено порівняння показників біохімічної панелі пацієнтів VII-A і VII-B підгруп. Пацієнти VII-A підгрупи отримували специфічну ХТ без додаткового включення до складу супровідної терапії LOLA. У хворих VII-B підгрупи на фоні програмної ХТ призначали застосовували LOLA.

У хворих на ММ VII-A підгрупи із нормальною вагою застосування сучасних схем специфічного лікування приводило до зменшення об'єму пухлинної маси, що помірною тенденцією до зниження частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів з 50% (5/10) осіб до 30% (3/10) осіб, тобто зафіксовано формування тенденції до зниження ризику розвитку формування уражень печінки (RR=0,60; 95% CI=0,19-1,86; p>0,05). У пацієнтів VII-B підгрупи проведення ХТ асоціювалось із тенденцією до зниження відсотку осіб із порушеннями біохімічних печінкових тестів 20% (2/10) проти 10% (1/10) хворих (RR=0,50; 95% CI=0,05-4,67; p>0,05).

У хворих VII-A підгрупі на фоні ХТ спостерігалась зменшення відсотку осіб із підвищеним рівнем активності АЛТ з 40% (4/10) до 20% (2/10) відповідно. На фоні включення до складу супровідної терапії LOLA у хворих VII-B підгрупи під час первинного обстеження виявлено зростання активності АЛТ у сироватці крові у 20% (2/10) осіб, а після ХТ – у 10% (1/10) осіб. Отже, проведення ХТ у хворих на ММ асоціюється із тенденцією до зменшення відсотку осіб із підвищеним рівнем активності АЛТ у сироватці крові (RR=0,50; 95% CI=0,05-4,67; p>0,05).

Активність АЛТ у сироватці крові хворих VII-A і VII-B підгруп до і після ХТ не відрізнялись від показників практично здорових осіб (p>0,05 за t і W критеріями) (табл. 9.35).

Таблиця 9.35

Показники активності АЛТ і АСТ у сироватці крові хворих на ММ VII-A і VII-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Показники		
		АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е1	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-16,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
VII-A (n=10)	Е1	44,00±12,66: 95% СІ 15,37-72,63	38,10±11,92: 95% СІ 11,14-5,06	91,85±7,46: 95% СІ 74,98-108,7
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
	Е2	44,00±12,66: 95% СІ 15,37-72,63	23,30±4,12: 95% СІ 13,97-32,63	86,57±6,82: 95% СІ 71,14-102,0
	р	$p_3 = 0,01$; $p_4 > 0,05$	$p_3 = 0,03$; $p_4 > 0,05$	$p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$
VII-B (n=11)	Е1	26,40±6,23: 95% СІ 12,30-40,50	21,10±1,81: 95% СІ 16,99-25,21	86,62±1,48: 95% СІ 83,26-89,90
	р	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,03$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_2 = 0,002$
	Е2	23,30±5,59: 95% СІ 10,64-35,96	18,16±2,12: 95% СІ 13,80-23,40	69,30±2,13: 95% СІ 64,48-74,12
	р	$p_3 = 0,01$	$p_3 > 0,05$	$p_3 = 0,02$

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; р ($p < 0,05$) – достовірна різниця між: p_1 – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи (VII-A і VII-B підгрупи); p_2 – показниками хворих на ГМЛ (VII-A і VII-B підгрупи) до ХТ і ПЗ; p_3 – показниками хворих на ГМЛ (VII-A і VII-B підгрупи) після ХТ і ПЗ; p_4 – показниками VII-A і VII-B підгруп після ХТ.

У VII-A підгрупі проведення ХТ супроводжувалось зменшення відсотку хворих із підвищеним рівнем активності АСТ у сироватці крові з 30% (3/10) до 10% (1/10) пацієнтів. У хворих VII-B підгрупі під час первинного і вторинного обстеження показник активності АСТ знаходився у межах норми. Середні значення активності АСТ у сироватці крові хворих VII-A і VII-B підгруп до і після ХТ не відрізнялись від показників практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.35).

Вміст загального білку у сироватці крові хворих VII-A і VII-B підгруп на фоні специфічної терапії мав чітку тенденцію до зниження ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.35).

Під дією ХТ у хворих на ММ VII-A підгрупі зафіксовано зменшення відсотку пацієнтів із підвищеним рівнем активності ГГТП з 20% (2/10) до 10% (1/10) осіб. У пацієнтів VII-B підгрупі під час первинного обстеження активність ГГТП у сироватці крові перевищувала ВМН у 10% (1/10) осіб. Середні значення активності ГГТП у хворих VII-A підгрупі, які отримували виключно ХТ, під час первинного і вторинного обстеження зростала у 1,7 раза ($p = 0,01$ за t і W критеріями) і у 1,8 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.36). У пацієнтів VII-B підгрупі активність ГГТП у сироватці після ХТ підвищувалась у 1,4 раза ($p = 0,01$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.36). У хворих VII-A підгрупі показник активності ГГТП після ХТ мав тенденцію до зростання порівняно із пацієнтами VII-B підгрупі, які отримували додатково LOLA (табл. 9.36).

Активність ЛФ у всіх 100% (10/10) хворих на ММ VII-A і VII-B підгруп не перевищувала ВМН. Середній показник активності ЛФ у пацієнтів VII-A і VII-B підгруп до і після ХТ достовірно не відрізнявся від норми ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.36). На фоні прогресії ММ у хворих VII-A і VII-B підгруп спостерігалось зростання вмісту загального білку у сироватці крові у 1,3 раза ($p = 0,02$ за t і W критеріями) і у 1,2 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.36).

Таблиця 9.36

Показники активності ГГТП і ЛФ у сироватці крові хворих на ММ VII-A і VII-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Показники		
		ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	E1	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
VII-A (n=10)	E1	36,60±4,74: 95% CI 25,87-47,33	70,50±7,67: 95% CI 53,15-87,85	7,56±0,60: 95% CI 6,20-8,92
	p	p ₁ =0,007; p ₂ =0,005	p ₁ =0,009; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009
	E2	39,20±2,53: 95% CI 33,48-44,92	68,50±4,45: 95% CI 58,42-78,58	7,84±0,69: 95% CI 6,26-9,42
	p	p ₃ =0,005; p ₄ =0,01	p ₃ =0,002; p ₄ =0,002	p ₃ =0,01; p ₄ >0,05
VII-B (n=11)	E1	25,80±3,74: 95% CI 20,03-36,97	56,60±3,862: 95% CI 47,86-65,34	7,33±0,88: 95% CI 5,32-9,33
	p	p ₁ =0,05; p ₂ =0,009	p ₁ =0,04; p ₂ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,03
	E2	30,02±3,05: 95% CI 23,29-37,11	58,80±4,54: 95% CI 48,53-69,07	5,39±0,50: 95% CI 4,25-6,52
	p	p ₃ =0,02	p ₃ >0,05	p ₃ >0,05

Вміст сечовини у сироватці крові хворих на ММ VII-A і VII-B підгруп до ХТ зростав у 1,8 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями для підгрупи VI-A; $p=0,004$ за t і W критеріями для підгрупи VI-B) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.36). Після проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії LOLA хворих VII-B підгрупи вміст сечовини у сироватці крові мав чітку тенденцію до зниження у 1,3 раза ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,4 раза ($p>0,05$ за t і W критеріями) порівняно із показником після ХТ пацієнтів VII-B підгрупи та не відрізнявся від практично здорових осіб (табл. 9.36).

До і після проведення ХТ у всіх хворих на ММ VII-A і VII-B підгруп рівень БЗ не відрізнявся від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.37).

На фоні прогресії ММ у хворих спостерігалась активація процесів ВРО, яка характеризувалась у осіб VII-A і VII-B підгрупи зростанням вмісту ТБК-реактантів у 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,5 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.41). У хворих VII-A підгрупи, які отримували тільки ХТ, після лікування виявлено збільшення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,4 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) порівняно з первинним обстеженням (табл. 9.38).

На фоні включення до складу терапії супроводу LOLA у пацієнтів VII-B підгрупи активність ТБК-реактантів знижувалась у 1,3 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 1,7 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) у порівнянні із показником VII-A підгрупи (табл. 9.38).

Під час первинного обстеження у сироватці крові хворих на ММ із нормальною вагою відмічалось підвищення активності каталази у сироватці крові хворих VII-A і VII-B підгруп у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) разів відповідно відносно норми (табл. 9.41). Проведення ХТ у пацієнтів із ММ VII-A і VII-B підгруп супроводжувалось зростанням активності каталази у сироватці крові у 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 1,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно

порівняно із первинним обстеженням без достовірної різниці у групах порівняння (табл. 9.38).

Проведення ХТ ММ приводило до зменшення вираженості порушень аргінін/цитрулінового циклу. На фоні прогресії ММ у хворих VII-A і VII-B підгруп спостерігалось зростання вмісту аргініну у 3,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 3,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно з практично здоровими особами (табл. 9.39), що обумовлено впливом онкогематологічного захворювання. У пацієнтів VII-A підгрупи, які отримували виключно ХТ, під час вторинного обстеження спостерігалось зниження вмісту аргініну у сироватці крові у 1,1 раза ($p=0,006$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням і у 3,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) – відносно норми (табл. 9.42). За умов додаткового включення до складу лікувальних комплексів LOLA у хворих VII-B підгрупи виявлено зростання вмісту аргініну у 1,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.42) і у 1,3 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно з показником хворих VII-A підгрупи (табл. 9.39). Важливо, що включення до складу ХТ LOLA приводило до підтримки стабільного рівня аргініну сироватки крові без досягнення показника норми, оскільки дефіцит аргініну є одним із важливих механізмів дії цитостатиків на клітини пухлини.

До ХТ активність аргінази у сироватці крові хворих на ММ із нормальною вагою зростала у 2,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 2,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно, а після ХТ – у 2,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.39).

Отже, на фоні ХТ спостерігалось зменшення активності аргінази у сироватці крові пацієнтів VII-A і VII-B підгрупу 1,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно відносно первинного обстеження (табл. 9.39).

Таблиця 9.37

Показники БЗ і його фракцій у сироватці крові хворих на ММ VII-A і VII-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих		Показники		
		БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	E1	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
VII-A (n=10)	E1	10,79±1,16: 95% CI 8,16-13,42	4,12±0,67: 95% CI 2,58-5,66	6,67±1,01: 95% CI 4,37-8,97
	p	p ₁ =0,01; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ =0,01; p ₂ =0,01
	E2	9,23±1,02: 95% CI 6,92-11,54	3,27±0,35: 95% CI 2,47-4,07	5,96±0,87: 95% CI 3,99-7,93
	p	p ₃ =0,009; p ₄ >0,05	p ₃ =0,05; p ₄ >0,05	p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VII-B (n=11)	E1	10,92±1,69: 95% CI 7,088-14,75	3,590±0,79: 95% CI 1,79-5,38	7,33±1,02: 95% CI 5,01-9,64
	p	p ₁ =0,003; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
	E2	10,93±1,02: 95% CI 8,612-13,25	3,410±0,41: 95% CI 2,46-4,35	7,520±0,7576: 95% CI 5,81-9,23
	p	p ₃ >0,05	p ₃ =0,003	p ₃ >0,05

Таблиця 9.38

Показники вмісту ТБК-реактантів, активності аргінази у сироватці крові хворих на ММ VII-A і VII-B до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,13±0,12: 95% CI 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% CI 11,95-14,01
VII-A (n=10)	Е1	1,54±0,16: 95% CI 1,19-1,90	19,15±1,00: 95% CI 16,88-21,42
	Е2	2,18±0,07: 95% CI 2,01-2,35	22,27±1,12: 95% CI 19,73-24,81
	р	p ₁ =0,01; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
VII-B (n=10)	Е1	1,69±0,17: 95% CI 1,31-2,08	21,73±1,41: 95% CI 18,53-24,93
	Е2	1,27±0,16: 95% CI 0,91-1,63	24,49±1,31: 95% CI 21,52-27,45
	р	p ₁ =0,006; p ₂ =0,004; p ₃ >0,05; p ₄ =0,004	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ >0,05

Таблиця 9.39

**Показники вмісту аргініну, цитруліну, активності аргінази, ОДК у сироватці крові
хворих на ММ VII-A і VII-B до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	Е	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
VII-A (n=10)	E1	29,26±1,34: 95% CI 26,22-32,29	8,55±0,88: 95% CI 6,56-10,54	1,45±0,12: 95% CI 1,18-1,71	345,7±17,67: 95% CI 305,8-385,7
	E2	26,34±1,24: 95% CI 23,53-29,16	6,53±0,56: 95% CI 5,25-7,82	1,55±0,09: 95% CI 1,32-1,78	59,52±2,59: 95% CI 53,65-65,40
	p	p ₁ =0,006; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,006; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,04
VII-B (n=10)	E1	30,32±1,27: 95% CI 27,44-33,20	7,43±0,54: 95% CI 6,21-8,65	1,44±0,11: 95% CI 1,19-1,69	326,8±21,61: 95% CI 277,9-375,7
	E2	34,87±1,39: 95% CI 31,72-38,01	5,15±0,25: 95% CI 4,58-5,72	1,19±0,13: 95% CI 0,89-1,49	52,12±1,50: 95% CI 48,73-55,51
	p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,004	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,01; p ₄ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,02	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,04

У хворих на ММ із нормальним ІМТ як до, так і після ХТ активність ОДК у сироватці крові не перевищувала показник практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.39).

Прогресія ММ, як і всіх гемобластозів, супроводжувалась зростанням вмісту цитруліну у сироватці крові хворих VII-A і VII-B підгруп у 6,1 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) і у 5,8 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із нормою (табл. 9.39).

Проведення ХТ приводило до зниження вмісту цитруліну у сироватці крові хворих на ММ із нормальною вагою і ожирінням VII-A і VII-B підгруп у 5,8 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) і у 6,3 раза ($p = 0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.39). Таким чином, на показник цитруліну у сироватці крові у першу чергу впливало проведення специфічної цитостатичної терапії і зменшення об'єму пухлинної маси.

Отже, у хворих на ММ із нормальною вагою застосування двох курсів ХТ супроводжується зниженням частоти виявлення уражень печінки порівняно із первинним обстеженням, що свідчить про патогенетичне значення у формування гепатотоксичних реакцій гемобластозу. Проте на фоні введення цитостатичних препаратів спостерігалась активація процесів ВРО із нормалізацією показників аргінін/цитрулінового циклу.

9.8. Вплив L-орнітину-L-аспартату і його комбінації з УДХК на показники біохімічних печінкових тестів на фоні хіміотерапії ММ у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням

З метою визначення оптимальної схеми супровідної терапії для хворих на ММ у VIII групі було виділено три підгрупи: пацієнти VIII-A підгрупи отримували виключно ХТ, хворі VIII-B підгрупи на фоні ХТ – LOLA; пацієнти VIII-B підгрупи – на фоні ХТ – комбінацію LOLA і УДХК.

У хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням VIII-A підгрупи під первинного обстеження ураження печінки були виявлені у 50% (5/10) осіб (у

3-х пацієнтів мав місце цитолітичний синдром, у 1-го – змішаний, у 1-го холестатичний). Після проведення ХТ у пацієнтів VIII-A підгрупи гепатотоксичні реакції були зафіксовані у 50% (5/10) осіб (у 2-х хворих мав місце змішаний синдром, у 2-х – цитолітичний, у 1-го – холестатичний), у 4-х із них ураження печінки були зафіксовані і під час первинного обстеження.

У VIII-B підгрупі під час первинного обстеження ураження печінки діагностовано у 20% (2/10) пацієнтів (у 1-го хворого – цитолітичний синдром, у 1-го – холестатичний), а після ХТ – у 10% (1/10) пацієнтів (холестатичний синдром). До того ж пацієнт, у якого були виявлено гепатотоксичну реакцію холестатичного типу після ХТ, мав ураження печінки холестатичного типу під час первинного обстеження.

У VIII-C підгрупі під час первинного обстеження ураження печінки діагностовано у 20% (2/10) пацієнтів (у 1-го хворого – цитолітичний синдром, у 1-го – холестатичний), а після ХТ у 10% (1/10) пацієнтів (цитолітичний синдром). Пацієнт, у якого були виявлено гепатотоксичну реакцію цитолітичного типу після ХТ, мав ураження печінки цитолітичного типу під час первинного обстеження. У всіх пацієнтів VIII-A, VIII-B, VIII-C підгрупи порушення біохімічних печінкових тестів до і після ХТ не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

Зростання активності АЛТ у хворих VIII-A до і після ХТ виявлено у 40% (4/10) осіб. Середні значення показника активності АЛТ у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи до і після ХТ зростала у 2,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 2,7 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.40). У хворих VIII-B підгрупи активність АЛТ у сироватці до і після ХТ не перевищувала ВМН. Середні значення показника активності АЛТ у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи до і після ХТ достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.40). У пацієнтів VIII-C підгрупи активність АЛТ у сироватці до і після ХТ перевищувала ВМН у 10% (1/10) осіб. Середні значення показника активності АЛТ у сироватці крові хворих VIII-C підгрупи

до і після ХТ зростала у 1,8 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 1,7 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.40). До того ж у пацієнтів VIII-B і VIII-C підгруп активність АЛТ у сироватці після ХТ перевищувала у 1,9 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) відповідно показник VIII-A підгрупи, пацієнти якої отримували виключно ХТ (табл. 9.40).

Активність АСТ у сироватці крові пацієнтів VIII-A підгрупи до ХТ перевищувала ВМН у 20% (2/10), а після ХТ –10% (1/10) осіб відповідно. Середні значення активності АСТ у сироватці крові пацієнтів VIII-A підгрупи до і після проведення специфічного лікування не відрізнялась від показника практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.40). У пацієнтів VIII-B підгрупи активність АСТ у сироватці до ХТ перевищувала ВМН у 10% (1/10) осіб, а після ХТ у всіх пацієнтів даний показник знаходився у межах нормальних коливань. Активність АСТ у сироватці крові пацієнтів VIII-B підгрупи до і після проведення ХТ не відрізнялась від показника норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.40).

У хворих VIII-C підгрупи активність АСТ у сироватці до і після ХТ не перевищувала ВМН. Середні значення показника активності АЛТ у сироватці крові хворих VIII-C підгрупи до і після ХТ достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.40). У хворих VIII-C підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ до ХТ і після ХТ ($r=+0,74$; $p=0,01$ за Пірсоном) і між активністю АСТ до ХТ і після ХТ ($r=+0,82$; $p=0,004$ за Пірсоном).

Формування гіперпротеїнемії характерно для активної фази ММ. Так, до ХТ вміст загального білку у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи у 1,3 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) зростав порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.40). На фоні специфічної терапії у даної категорії пацієнтів спостерігалось зниження вмісту загального білку у сироватці крові у 1,26 раза ($p=0,009$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.40).

Таблиця 9.40

Показники АЛТ, АСТ, БЗ у хворих на ММ VIII-А, VIII-В і VIII-С підгруп до і після ХТ (М±m)

Групи хворих	Е	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Загальний білок, г/л
ПЗ (n=20)	Е	14,65±1,03: 95% СІ 12,50-6,80	18,75±0,83: 95% СІ 17,01-20,49	73,10±1,15: 95% СІ 70,68-75,52
VIII-А (n=10)	Е1	39,10±8,39: 95% СІ 20,10-58,10	30,30±5,58: 95% СІ 17,67-42,93	92,92±6,17: 95% СІ 78,96-106,9
	Е2	40,30±7,31: 95% СІ 23,77-56,83	26,29±4,44: 95% СІ 16,16-36,24	73,58±4,29: 95% СІ 63,86-83,30
	р	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01; p ₃ =0,005	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ =0,009; p ₂ =0,01; p ₃ >0,05
VIII-В (n=10)	Е1	24,00±6,193: 95% СІ 9,990-38,01	21,50±3,42: 95% СІ 13,76-29,24	79,59±7,55: 95% СІ 62,50-96,68
	Е2	20,70±2,67: 95% СІ 14,65-26,75	18,70±2,92: 95% СІ 12,07-25,33	72,48±4,44: 95% СІ 62,43-82,53
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ =0,009	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VIII-С (n=10)	Е1	26,80±4,44: 95% СІ 16,75-36,85	23,20±2,58: 95% СІ 17,36-29,04	82,88±7,02: 95% СІ 66,98-98,78
	Е2	24,90±2,80: 95% СІ 18,56-31,24	21,20±1,55: 95% СІ 17,68-24,72	71,64±2,81: 95% СІ 65,27-78,01
	р	p ₁ >0,05; p ₂ =0,01; p ₃ =0,01; p ₅ =0,03; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ =0,02; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Примітка у цій і наступних таблицях: ПЗ – практично здорові; Е1 – обстеження до ХТ, Е2 – обстеження після ХТ; р (р<0,05) – достовірна різниця між: р₁ – показниками до і після ХТ у межах однієї підгрупи; р₂ – показниками хворих на ГМЛ до ХТ і ПЗ; р₃ – показниками хворих на ГМЛ після ХТ і ПЗ; р₄ – показниками VIII-В і VIII-А підгруп; р₅ – показниками VIII-С і VIII-А підгруп після ХТ; р₆ – показниками VIII-В і VIII-С після ХТ.

Вміст загального білку у сироватці крові пацієнтів VIII-B підгрупи до і після проведення ХТ не відрізнялась від показника практично здорових осіб ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.40). На показник загального білка після ХТ впливав первинний рівень показника. Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка у сироватці крові до і після ХТ ($r = +0,78$; $p = 0,007$ за Пірсоном). У пацієнтів VIII-C підгрупи вміст загального білку у сироватці крові на фоні специфічної ХТ знижувався у 1,2 раза ($p = 0,02$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.40).

У хворих VIII-A підгрупи активність ГГТП перевищувала норму до і після ХТ у 20% (2/10) і у 30% (3/10) осіб відповідно. Показник активності ГГТП у сироватці крові до і після ХТ підвищувався у 2,3 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) і у 2,7 раза ($p = 0,005$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.41). У пацієнтів VIII-B підгрупи, які отримували на фоні специфічної терапії LOLA, активність ГГТП у сироватці до ХТ перевищувала ВМН у 10% (1/10) осіб, а після ХТ у всіх пацієнтів даний показник знаходився у межах нормальних коливань. Середні значення активності ГГТП у сироватці крові під час первинного обстеження хворих VIII-B підгрупи зростав у 1,6 раза ($p = 0,009$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами, а після проведення лікування даний показник не відрізнявся від норми ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.41). У хворих VIII-C підгрупи, до супровідної терапії яких включали комбінацію LOLA і УДХК, активність ГГТП у сироватці до ХТ перевищувала ВМН у 20% (2/10) осіб, а після ХТ у всіх пацієнтів даний показник знаходився у межах нормальних коливань. Середні значення активності ГГТП у сироватці крові під час первинного обстеження хворих VIII-B підгрупи зростав у 1,7 раза ($p = 0,009$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами, а після проведення лікування даний показник не відрізнявся від норми ($p > 0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.41). До того ж у пацієнтів VIII-B і VIII-C підгруп активність ГГТП у сироватці після ХТ перевищувала у 2,1 раза ($p = 0,01$ за t і

W критеріями) і 2 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно показник VIII-A підгрупи, пацієнти якої отримували виключно ХТ (табл. 9.41).

У VIII-A підгрупі під час первинного і вторинного обстеження активність ЛФ у сироватці крові не перевищувала ВМН. Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів VIII-A підгрупі до і після ХТ підвищувалась у 1,6 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,4 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.41). У пацієнтів VIII-B підгрупи активність ЛФ у сироватці до ХТ у всіх пацієнтів знаходилась у межах нормальних коливань, а після ХТ у 10% (1/10) осіб перевищувала ВМН. Активність ЛФ у сироватці хворих VIII-B підгрупи за середнім значенням показника не відрізнялась від норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.41). У VIII-C підгрупі до і після ХТ активність ЛФ у сироватці крові не перевищувала ВМН. Активність ЛФ у сироватці хворих VIII-C підгрупи також достовірно не відрізнялась від норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.41). Проте, саме у пацієнтів VIII-C підгрупи після проведення ХТ із включенням комбінації LOLA і УДХК активність ЛФ у сироватці крові у 1,5 рази ($p=0,004$ за t і W критеріями) була нижчою ніж показник VIII-A підгрупи (табл. 9.41). Вміст сечовини у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи до і після ХТ перевищував ВМН у 30% (3/10) і 20% (2/10) осіб відповідно. Рівень сечовини у сироватці крові хворих VIII-A підгрупи до і після ХТ зростав у 1,9 рази ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 1,7 рази ($p=0,03$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.41). У хворих VIII-B і VIII-C підгруп до ХТ вміст сечовини перевищував ВМН у 30% (3/10) і 40% (4/10) осіб відповідно, а після ХТ – у 30% (3/10) і 20% (2/10) осіб відповідно. У хворих VIII-B і VIII-C підгруп виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом сечовини у сироватці крові під час первинного обстеження і після ХТ ($r=+0,98$; $p=0,007$ за Пірсоном для VIII-B підгрупи; $r=+0,92$; $p=0,004$ за Пірсоном для VIII-C підгрупи). У хворих VIII-B підгрупи середні значення вмісту сечовини у сироватці крові до і після ХТ не відрізнялась від норми ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.41).

Таблиця 9.41

Показники ГГТП, ЛФ, сечовини у хворих VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	ГГТП, Од/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л
ПЗ (n=20)	Е	21,10±0,47: 95% CI 20,11-22,09	61,35±4,31: 95% CI 52,34-70,36	4,09±0,28: 95% CI 3,50-4,67
VIII-A (n=10)	E1	48,90±6,579: 95% CI 34,02-63,78	97,30±6,83: 95% CI 81,84-112,8	8,02±1,04: 95% CI 5,66-10,38
	E2	57,60±12,11: 95% CI 30,21-84,99	85,10±5,38: 95% CI 72,93-97,27	6,910±1,20: 95% CI 4,17-9,64
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,005; p ₃ =0,005	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ =0,01	p ₁ =0,05; p ₂ =0,01; p ₃ =0,03
VIII-B (n=10)	E1	33,10±3,776: 95% CI 24,56-41,46	72,10±6,677: 95% CI 56,99-87,21	10,52±3,40: 95% CI 2,82-18,22
	E2	27,20±3,076: 95% CI 20,24-34,16	73,91±9,694: 95% CI 51,98-95,84	9,48±3,109: 95% CI 2,44-16,51
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009; p ₃ >0,05; p ₄ =0,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VIII-C (n=10)	E1	35,80±4,62: 95% CI 25,33-46,27	69,90±6,36: 95% CI 55,51-84,29	7,93±0,98: 95% CI 5,69-10,16
	E2	28,30±2,89: 95% CI 21,76-34,84	55,00±3,29: 95% CI 47,54-62,46	6,31±0,97: 95% CI 4,09-8,52
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,009; p ₃ =0,05; p ₅ =0,01; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,004; p ₆ >0,05	p ₁ =0,005; p ₂ =0,005; p ₃ =0,01; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

У пацієнтів VIII-С підгрупи під час первинного і вторинного обстеження вміст сечовини у сироватці крові у 1,9 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) і у 1,5 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно перевищував показник практично здорових осіб (табл. 9.41). До того ж саме у хворих VIII-С підгрупи після ХТ рівень сечовини у 1,2 раза ($p=0,005$ за t і W критеріями) знижувався порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.41).

Проведення ХТ у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням не супроводжувалось розвитком гіпербілірубінемії. Середні значення показників загального, прямого і БН у пацієнтів VIII-А, VIII-В і VIII-С підгруп достовірно не відрізнялись від практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.42). Так, у пацієнтів VIII-А підгрупи вміст БЗ до ХТ перевищував ВМН у 10% (1/10) пацієнтів. Після проведення специфічного лікування у всіх 100% хворих VIII-А підгрупи рівень БЗ знаходився у межах норми. У всіх 100% (10/10) хворих VIII-В підгрупи вміст БЗ до і після ХТ не перевищував ВМН. У VIII-С підгрупі до і після ХТ підвищений рівень БЗ до і після ХТ діагностовано у 10% (1/10) пацієнтів.

У хворих VIII-С підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом БЗ у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,68$; $p=0,02$ за Пірсоном) і між вмістом БЗ у сироватці крові до ХТ і вмістом БН після ХТ ($r=+0,73$; $p=0,01$ за Пірсоном). Отже, проведення ХТ у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням не супроводжувалось зростанням частоти гепатотоксичних реакцій.

Під час первинного обстеження хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням виявлено наявність активації ВРО, що характеризувалось зростанням вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові пацієнтів VIII-А, VIII-В і VIII-С підгруп у 1,5 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями), у 1,6 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,3 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.43).

Таблиця 9.42

Показники БЗ і його фракцій у хворих на VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	БЗ, мкмоль/л	БП, мкмоль/л	БН, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	9,80±0,63: 95% CI 8,48-11,12	2,96±0,19: 95% CI 2,56-3,37	6,83±0,47: 95% CI 5,85-7,82
VIII-A (n=10)	Е1	12,40±1,751: 95% CI 8,43-16,36	3,87±0,30: 95% CI 3,17-4,56	8,53±1,60: 95% CI 4,89-12,17
	Е2	11,57±1,51: 95% CI 8,16-14,98	3,43±0,32: 95% CI 2,70-4,16	7,14±1,20: 95% CI 4,42-9,86
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
VIII-B (n=10)	Е1	9,67±1,248: 95% CI 6,85-12,49	3,23±0,37: 95% CI 2,38-4,07	6,44±1,03: 95% CI 4,11-8,77
	Е2	12,20±1,002: 95% CI 9,932-14,47	3,66±0,39: 95% CI 2,77-4,54	8,53±0,81: 95% CI 6,70-10,36
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
VIII-C (n=10)	Е1	12,49±2,51: 95% CI 6,81-18,16	4,11±0,74: 95% CI 2,43-5,78	8,38±2,05: 95% CI 3,73-13,03
	Е2	13,70±1,812: 95% CI 9,60-17,80	3,83±0,520: 95% CI 2,65-5,01	9,87±1,42: 95% CI 6,65-13,09
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05

Після проведення ХТ у хворих VIII-A підгрупи відмічалось зростання вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові у 2,02 рази ($p=0,006$ за t і W критеріями) порівняно із нормою (табл. 9.43). У пацієнтів VIII-B і VIII-C підгруп, які на фоні ХТ отримували LOLA і його комбінацію з УДХК, після лікування вміст ТБК-реактивів у сироватці крові не перевищував показники практично здорових осіб ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.43). До того ж у хворих VIII-B і VIII-C підгруп вміст ТБК-реактивів у 1,4 рази ($p=0,03$ за t і W критеріями) і у 1,8 рази ($p=0,02$ за t і W критеріями) перевищував показник осіб VIII-A (табл. 9.43).

Під час первинного обстеження на фоні ММ у хворих VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп спостерігалось зростання активності каталази у сироватці крові у 1,47 рази ($p=0,006$ за t і W критеріями), у 1,5 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,8 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно, а після ХТ – у 1,2 рази ($p=0,03$ за t і W критеріями), у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 2,2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.43). Проте у пацієнтів VIII-A підгрупи, які отримували виключно ХТ, активність каталази на тлі ХТ знизилась у 1,2 рази ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням. У хворих на ММ VIII-B і VIII-C підгруп, що додатково отримували LOLA і його комбінацію з УДХК, активність каталази у сироватці крові зросла у 1,6 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) і у 1,7 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.43).

Таким чином, проведення ХТ хворим на ММ із надмірною вагою і ожирінням сприяло формування прооксидантно-антиоксидантного дисбілнсу, що призводило до зростання ризику розвитку уражень печінки. Додаткове включення до складу терапії супроводу LOLA і його комбінації з УДХК дозволяло підвищити активність ферментів АОЗ, що сприяло пригніченню активності ВРО.

Порушення аргінін/цитрулінового циклу на фоні ММ характеризувались зниженням вмісту аргініну у сироватці крові хворих VIII-

A, VIII-B і VIII-C підгруп у 2,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) та у 2,3 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 9.44). У пацієнтів VIII-A підгрупи за умов ХТ вміст аргініну у сироватці крові знижувався у 1,2 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.44). А у пацієнтів VIII-B і VIII-C підгруп, що додатково призначали LOLA і його комбінацію УДХК, вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,2 раза ($p=0,03$ за t і W критеріями) і у 1,1 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 9.47). До того ж після лікування у хворих VIII-B і VIII-C підгруп вміст аргініну у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) і 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно перевищував показник (табл. 9.44).

До лікування активність аргінази у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп зростала у 2,9 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 2,6 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) і у 2 рази ($p=0,002$ за t і W критеріями), а після ХТ – у 1,9 раза ($p=0,006$ за t і W критеріями), у 1,8 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) і у 1,6 раза ($p=0,01$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.44). На фоні диференційованого призначення лікувальних комплексів спостерігалось достовірне зниження активності аргінази у сироватці крові хворих на ММ VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп у 1,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,5 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 1,3 раза ($p=0,04$ за t і W критеріями) відповідно без достовірної різниці між групами порівняння (табл. 9.44). До ХТ у пацієнтів із ММ і надмірною вагою і ожирінням спостерігалась тенденція до зростання активності ОДК у сироватці крові порівняно із практично здоровими особами ($p>0,05$ за t і W критеріями) (табл. 9.45). Під час первинного обстеження хворих на ММ VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп вміст цитруліну у сироватці крові зростав у 5,1 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 5,4 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 7,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно перевищував показник практично здорових осіб (табл. 9.45).

Таблиця 9.43

**Показники ТБК-реактивів, каталази у сироватці крові хворих VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп до і після ХТ
(M±m)**

Групи хворих	Е	ТБК-реактанти, ммоль/л	Каталаза, мккат/л
ПЗ (n=20)	Е	1,13±0,12: 95% CI 0,87-1,39	12,98±0,49: 95% CI 11,95-14,01
VIII-A (n=10)	E1	1,68±0,14: 95% CI 1,36-1,99	19,11±1,56: 95% CI 15,57-22,64
	E2	2,29±0,28: 95% CI 1,65-2,93	16,25±1,23: 95% CI 13,47-19,02
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,03; p ₃ =0,006	p ₁ =0,004; p ₂ =0,006; p ₃ =0,03
VIII-B (n=10)	E1	1,83±0,15: 95% CI 1,47-2,19	19,97±0,89: 95% CI 17,96-21,98
	E2	1,64±0,13: 95% CI 1,36-1,93	25,59±1,14: 95% CI 23,02-28,17
	p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₄ =0,003	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,002
VIII-C (n=10)	E1	1,67±0,25: 95% CI 1,09-2,24	23,03±1,25: 95% CI 20,20-25,87
	E2	1,28±0,18: 95% CI 0,85-1,69	28,33±0,74: 95% CI 26,63-30,02
	p	p ₁ =0,006; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05;

Таблиця 9.44

Показники аргініну, аргінази у сироватці крові хворих VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп до і після ХТ (M±m)

Групи хворих	Е	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л/хв
ПЗ (n=20)	Е	93,65±3,61: 95% CI 86,01-101,1	3,09±0,44: 95% CI 2,18-3,92
VIII-A (n=10)	Е1	34,94±1,52: 95% CI 31,51-38,38	9,06±0,81: 95% CI 7,22-10,90
	Е2	29,43±1,46: 95% CI 26,14-32,73	6,14±0,44: 95% CI 5,14-7,13
	р	p ₁ =0,006; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,006
VIII-B (n=10)	Е1	36,78±1,41: 95% CI 33,58-39,98	8,14±0,97: 95% CI 5,95-10,33
	Е2	43,35±1,49: 95% CI 39,97-46,74	5,46±0,49: 95% CI 4,34-6,57
	р	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₄ =0,002	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ =0,01; p ₄ >0,05
VIII-C (n=10)	Е1	40,41±0,64: 95% CI 38,95-41,86	6,27±0,41: 95% CI 5,34-7,19
	Е2	42,47±0,84: 95% CI 40,58-44,37	4,97±0,34 95% CI 4,21-5,74
	р	p ₁ =0,004; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,04; p ₂ =0,002; p ₃ =0,01; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;

**Показники ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих VIII-A, VIII-B і VIII-C
підгруп до і після ХТ (M±m)**

Групи хворих	Е	ОДК, нкат/л	Цитрулін, мкмоль/л
ПЗ (n=20)	Е	1,48±0,27: 95% CI 0,96-1,98	56,31±2,47: 95% CI 52,45-61,95
VIII-A (n=10)	Е1	1,77±0,11: 95% CI 1,51-2,01	285,0±13,94: 95% CI 253,5-316,6
	Е2	1,37±0,16: 95% CI 0,99-1,73	156,7±9,78: 95% CI 134,6-178,9
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,002
VIII-B (n=10)	Е1	1,74±0,17: 95% CI 1,35-2,13	304,4±20,81: 95% CI 257,3-351,5
	Е2	1,71±0,16: 95% CI 1,35-2,07	45,26±2,84: 95% CI 38,84-51,68
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ =0,03; p ₄ >0,05
VIII-C (n=10)	Е1	1,78±0,11: 95% CI 1,54-2,02	403,2±20,38: 95% CI 357,1-449,3
	Е2	1,76±0,09: 95% CI 1,54-1,98	49,32±2,14: 95% CI 44,48-54,16
	р	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₅ =0,02; p ₆ >0,05;	p ₁ =0,002; p ₂ =0,002; p ₃ >0,05; p ₅ =0,002; p ₆ >0,05;

Проведення ХТ супроводжувалось у пацієнтів VIII-A, VIII-B і VIII-C підгруп зниженням вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,8 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 6,7 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями), у 8,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) відповідно (табл. 9.45). Таким чином, максимальний вплив на показник цитруліну мала саме ХТ. Проте, саме у пацієнтів VIII-C підгрупи, які на фоні ХТ отримували комбінацію LOLA з УДХК, вміст цитруліну у сироватці крові у перевищував у 3,2 раза ($p=0,002$ за t і W критеріями) показник хворих VIII-A підгрупи (табл. 9.45).

У хворих на ММ проведення ХТ не супроводжується зростанням ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Можна думати, що у пацієнтів даної категорії ураження печінки, виявлені в динаміці спостереження, пов'язані із впливом онкогематологічного захворювання. Проведення специфічної терапії у хворих на ММ приводять до нормалізації активності трансаміназ і функціонального стану печінки.

Таким чином, нами було проведено дослідження ризиків, асоційованих з ХТ, та оцінка ефективності диференційованого призначення лікувальних комплексів з метою профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від ІМТ. Показано, що перед початком ХТ і розрахунком доз препаратів цитостатичного ряду необхідно оцінити активність трансаміназ і показники функціонального стану печінки, порушення яких є одним із найвагоміших факторів ризику розвитку цитостатик-індукованої гепатотоксичності не залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

Надмірна вага і ожиріння належать до фактору ризику формування уражень печінки як до, так і в динаміці ХТ, що потребує призначення препаратів, які впливають на провідні патогенетичні механізми розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Вибір препарату для профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності залежить від результатів оцінки сукупності патогенетичних механізмів їх розвитку. Так, на фоні гострих гемобластозів, В-ХЛЛ і В-НЗЛ у пацієнтів із надмірною вагою

і ожирінням ефективною схемою профілактики уражень печінки на фоні ХТ є застосування комбінації SAME у дозі 1500 мг на добу з УДХК у дозі 15 мг/кг на добу, а у хворих на ММ з надмірною вагою і ожирінням – LOLA у дозі 10 мг на добу з УДХК у дозі 15 мг/кг на добу.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22.

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-6.
DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-21>

3. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33.
DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>

4. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62.

5. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на гострі лейкемії у динаміці хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.1(69):23-8.
DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.23>

6. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Щербак ОВ. Роль урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці уражень печінки на фоні хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії із супутнім ожирінням. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):77-80.

7. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням.

8. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Сімейна медицина. 2020;3(89):20-3.

9. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Роль S-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій. Світ медицини та біології. 2019;4(70):159-63.

10. Skrypnyk I, Maslova H. Is essential phospholipids and s-ademethionine therapy effective in drug-induced liver injury in acute leukemia? Gut. 2010. (18th UEGW Barcelona, 2010 Abstract Issue); Vol. 59 (Suppl. III):211-212.

11. Skrypnyk I.N, Maslova H.S. Role of the s-ademethionine in hepatotoxicity prophylaxis in leukemia acute patients. Hepatology today: XIX Russian Congress (Moscow, 24-26.03.2014):128.

12. Skrypnyk I.N, Maslova H.S. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, 12-14.06.14); Prague, 2014. P.44.

13. Skrypnyk I, Maslova H. The S-ademethionine role in the prevention of liver injury in patients with acute leukemias in the polychemotherapy dynamics. Journal of Hepatology. 2017; (66), Suppl. 1:S. 398 / Abstr. of International liver congress (19-23.04.2017, Amsterdam, The Netherlands).

14. Skrypnyk I, Maslova H. S-ademethionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia. Journal of Hepatology. 2018;(68):S365.

15. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №115-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

16. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гопко ОФ, Щербак ОВ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла. Інформаційний лист про

нововведення в сфері охорони здоров'я №116-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

17. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведення специфічної ХТ у хворих на гострі і хронічні гемобластози продовжує залишатись складною проблемою, пов'язаною із високим ризиком розвитку вторинних уражень з боку органів і систем організму, у тому числі і печінки [30, 23, 93, 95, 142, 257, 287, 328, 378-392, 398, 410, 445]. Препарати цитостатичного ряду володіють високим профілем токсичності, який реалізується за рахунок гепатотоксичних реакцій як прямого, так і непрямого типу [23; 24, 30, 64, 125, 257, 308]. Більшість досліджень у клінічній гематології присвячена розробці нових препаратів і схем ХТ, що підвищують частоту досягнення клініко-гематологічних ремісій, показників загальної і безрецидивної виживаності хворих на гострі і хронічні гемобластози [10, 34-39, 41-43, 52-57]. Проте приділяється недостатньо уваги вивченню гепатотоксичних ефектів ХТ і, відповідно, методам їх профілактики [93, 95]. З цієї точки зору особливого значення набуває вивчення та розмежування особливостей клінічних і біохімічних проявів уражень печінки, що зумовлені впливом онкогематологічного захворювання і дією препаратів цитостатичного ряду. Одночасно потребує чіткого визначення категорія пацієнтів, яким притаманний високий ризик розвитку гепатотоксичних реакцій у динаміці програмної терапії [34-39, 41-43, 52-57, 71, 95, 378-392]. З нашої точки зору особливої уваги заслуговують хворі на гострі і хронічні гемобластози, що мають надмірну вагу і ожиріння [54, 55, 60, 66, 101, 106, 180]. Даний факт обумовлений сучасними епідеміологічними даними про зростання в усьому світі розповсюдженості надмірної ваги і ожиріння, що представляє складну медико-соціальну проблему. Наявність надмірної ваги і ожиріння представляє фактор ризику розвитку НАЖХП і її прогресуючих форм [18, 60, 61, 65, 66, 72]. Відомо, що НАСГ належить до факторів ризику виникнення медикаментозно-індукованих гепатотоксичних реакцій незалежно від природи ксенобіотика [64, 95, 106, 258, 264].

З метою дослідження патогенетичних і гістоморфологічних особливостей формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій

на фоні НАСГ, нами було проведено експериментальне дослідження, в якому на першому етапі виконували моделювання НАСГ за власно розробленим способом. Щурам дослідної групи впродовж 63 днів призначали висококалорійну дієту, що містила 42,8% суміші олій (вершкової 72,5% 0,01 кг, олії соняшникової рафінованої 0,01 кг, олії пальмової 0,01 кг). В якості єдиного джерела рідини для експериментальних тварин застосовували 4% водний розчин фруктози [45, 393]. Даний метод моделювання НАСГ максимально наближений до природньої західної дієти, яка містить високу частку калорійних продуктів і напоїв, багатих фруктозою. Патогенетичні механізми формування НАСГ за допомогою висококалорійної дієти у експериментальних тварин найбільше наближені до таких у людській популяції. Крім цього, даний спосіб відтворення НАСГ може бути застосований як перший етап експериментальних досліджень, оскільки не викликає тяжких пошкоджень тканин печінки [45, 393]. Розроблений нами метод моделювання НАСГ відповідає основним вимогам, а саме потребує невеликої затрати часу і коштів, вона максимально наближена до розвитку НАСГ у людини і є простою у відтворенні [89, 204, 260, 268, 285].

На фоні моделювання НАСГ вага щурів самців і самок дослідної групи у 1,3 і у 1,2 раза відповідно перевищувала показник ваги групи контролю ($p < 0,05$). Приріст ваги самців дослідної групи у 3,2 раза перевищував приріст ваги у інтактних самців ($p < 0,05$). До того ж ІМТ у щурів самців і самок, яким моделювали НАСГ, зростав у 1,3 і 1,2 раза відповідно порівняно із самцями і самками групи контролю ($p < 0,05$). Моделювання НАСГ за допомогою висококалорійної дієти сприяло розвитку ожиріння у самців і самок дослідної групи із накопиченням вісцерального жиру. Важливо, що у самок дослідної групи маса вісцерального жиру у 3 рази перевищувала показник самців ($p < 0,05$). Отримані нами дані співпадають з іншими результатами досліджень, які підтверджують розвиток ожиріння під час застосування висококалорійної дієти, що супроводжується збільшенням ваги і ІМТ тварин та накопиченням вісцерального жиру [260, 268, 285].

Використання висококалорійної дієти приводило до формування порушень гістологічної структури печінки, характерних для помірної НАСГ, що було важливим цільовим аспектом у нашому дослідженні. Спостерігався каріолізіс гепатоцитів, декомпозиція печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів, наявність численних, крупних, оптично щільних вакуолей, звуження синусоїдних капілярів за рахунок набряку цитоплазми гепатоцитів у перипортальних зонах ацинуса і розширення синусоїдів у перицентральных зонах ацинуса. Отримані нами дані співпадають з результатами інших досліджень [87, 89, 204, 220, 268], в яких проводили моделювання НАСГ за допомогою висококалорійної дієти, що призводила до формування помірної НАСГ без важкого фіброзу. Даний факт має особливе значення для експериментальних досліджень, у яких відтворений НАСГ, і є підґрунтям щодо вивчення патофізіологічних і гістофункціональних змін тканин печінки внаслідок прийому медикаментозних засобів, у тому числі і цитостатичного ряду [89, 204, 249].

У щурів дослідної групи, яким застосовували висококалорійну дієту, спостерігалось зростання активності АЛТ у сироватці крові у 1,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, що свідчить про формування цитолітичного синдрому на фоні активної фази НАСГ. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові щурів дослідної групи із відтвореним НАСГ ($r = +0,86$; $p < 0,05$).

Одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку і прогресування НАСГ є активація оксидативного стресу, що підтверджено у нашому дослідженні. У щурів дослідної групи у гомогенаті печінки зареєстровано зростання вмісту ТБК-реактивних у 2,5 рази та одночасного зниження активності каталази у 1,2 рази порівняно із показниками інтактних тварин ($p < 0,05$). Значення вісцерального типу ожиріння у активації продукції вільних форм кисню підтверджує прямий кореляційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і рівнем ТБК-реактивних у гомогенаті печінки ($r = +0,86$; $p < 0,05$). Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників,

які свідчать про значення процесів ВРО у патогенезі НАСГ, які спричиняють прогресування ушкоджень тканин печінки [26, 60, 61, 65, 66, 72, 79, 228]. Формування оксидативного стресу у щурів з модельованим НАСГ асоціювалось з порушеннями показників аргінін/цитрулінового циклу. Даний факт може бути пов'язаний з активацією NO-синтазного шляху перетворення аргініну на фоні активації процесів ВРО, а також із порушенням ферментативної активності аргінази [9, 14, 33, 365, 306].

Аргіназа утворюється переважно у гепатоцитах, ушкодження яких на фоні НАСГ може призводити до зниження продукції аргінази і, відповідно, до порушення детоксикаційної функції печінки [33, 289]. Так, у щурів дослідної групи активність аргінази у крові і гомогенаті печінки знижувалась у 2,3 раза і у 3,2 раза відповідно порівняно із інтактними ($p < 0,05$). Зниження ферментативної активності аргінази на фоні НАСГ супроводжувалось пригніченням активності ОДК у гомогенаті печінки щурів дослідної групи у 2,3 раза порівняно із контролем ($p < 0,05$). Отримані нами результати співпадають із результатами інших дослідників [9, 14, 33, 302, 306] і підтверджують пригнічення утворення орнітину внаслідок зниження активності аргінази на фоні НАСГ, що вторинно призводить до порушення синтезу путресцину, який належить до субстрату для продукції спермідину і сперміну. Таким чином, за результатами нашого дослідження формування НАСГ на експериментальній моделі супроводжувалось порушенням білковосинтетичної функції печінки [9, 14, 33, 306, 365]. Даний факт може мати особливе значення у реалізації ризику розвитку медикаментозно-індукованої гіпопротеїнемії у хворих із НАСГ.

За результатами нашого дослідження, на фоні НАСГ спостерігалось зниження вмісту цитруліну у крові і гомогенаті печінки щурів дослідної групи у 1,9 і у 1,7 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із щурами групи контролю. Отже, за результатами нашого дослідження у щурів із НАСГ мало місце порушення не лише аргіназного, а і NO-синтазного шляхів метаболізму аргініну, що можна пояснити зниженням доступності субстрату аргініну

внаслідок дестабілізації транспортних систем [9, 14, 33, 302, 306]. Згідно сучасних поглядів, зниження продукції цитруліну може бути важливим додатковим фактором, який потенціює прогресування стеатозу печінки. Даний факт має особливого значення під час розробки методів метаболічної корекції НАСГ, а також профілактики медикаментозно-індукованих уражень печінки, які характеризуються розвитком стеатозу печінки [126, 377].

З метою відтворення цитостатик-індукованих уражень печінки на другому етапі експериментальної частини дослідження був застосований доксорубіцин. Останній належить до антрациклінових антибіотиків, і широко застосовується у клінічній практиці задля лікування хворих онкологічного і онкогематологічного профілю [75, 127, 160, 305, 312]. Саме включення до сучасних схем ХТ доксорубіцину дозволило підвищити частоту досягнення клініко-гематологічних ремісій, подовжити тривалість загальної і безрецидивної виживаності пацієнтів. Проте поряд з високою ефективністю доксорубіцин володіє і високою токсичністю [32, 75, 99, 127, 160, 305, 312]. Виникнення доксорубіцин-індукованих гепатотоксичних реакцій обумовлено ушкоджуючою дією його метаболітів, а саме доксорубіцинолу і аглікону, на структурні елементи печінки [241]. Відтворення доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів із інтактною печінкою і у щурів з НАСГ дозволило дослідити у порівняльному аспекті основні патофізіологічні і гістоморфологічні особливості гепатотоксичності.

Введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг призводило до формування порушень морфогістологічної структури печінки, що характеризувалось ремоделюванням центральних частин часточки із порушенням балкової структури часточки, розширенням сінусоїдних капілярів, каріопікнозу, каріорексису і каріолізісу ядер, периферичної зони часточок з інфільтрацією її макрофагами і плазмоцитами. З боку цитоплазми виявлявся цитоліз на тлі помірної дрібнокрапельної жирової дистрофії. Дослідження впливу доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг на тканини печінки у щурів із експериментальним НАСГ проведено нами вперше. За

результатами інших дослідників, моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів характеризується розвитком некрозу, дегенерації гепатоцитів, дилатації синусоїдів із чітким дозозалежним ефектом [127, 305, 312, 333, 334, 358, 323].

Реалізація доксорубіцин-індукованої гепатотоксичності відбувається за рахунок активації оксидативного стресу, що є спільним з НАСГ патогенетичним механізмом ураження печінки [146, 210, 290]. Введення доксорубіцину щурам із експериментальним НАСГ призводило до потенціювання оксидативного стресу, а саме у гомогенаті печінки мало місце зростання вмісту ТБК-реактивних у 3,6 рази та зниження активності каталази у 1,9 рази порівняно із контролем ($p < 0,05$). У щурів із первинно інтактною печінкою вміст ТБК-реактивних у гомогенаті печінки щурів підвищувався у 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою. До того ж концентрація ТБК-реактивних у гомогенаті печінки щурів із НАСГ зростала у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із щурами, яким вводили доксорубіцин на фоні інтактної печінки. Саме на фоні НАСГ спостерігалось формування дисбалансу активності ВРО і антиоксидантних систем як важливого патогенетичного механізму виникнення цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій [312, 333, 334, 358]. Отримані нами результати співпадають з результатами інших дослідників і підтверджують, що за умов НАСГ спостерігається виснаження ферментів АОЗ, що потенціює вираженість оксидативного стресу [127, 160, 312, 323, 333, 334, 358]. Даний патогенетичний механізм має вагоме значення у розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки на фоні НАСГ, враховуючи що хіміотерапевтичні препарати, у тому числі і антрациклінові антибіотики) потенціюють продукцію РФК.

Введення доксорубіцину у експериментальних тварин потенціювало порушення у аргінін/цитруліновому циклі, які були зафіксовані за умов НАСГ. У щурів із НАСГ вміст аргініну у крові під дією доксорубіцину зростав у 2,3 рази, активність аргінази і вміст цитруліну знижувались у 2,9 і у 1,5 рази відповідно порівняно із групою контролю ($p < 0,05$). Подібні зміни

спостерігались і у щурів із первинно інтактною печінкою, а саме у крові: зростання вмісту аргініну у 2 рази і пригнічення активності аргінази у 2,1 раза і зниження вмісту цитруліну – у 1,4 раза відповідно порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Системні порушення аргінін/цитрулінового циклу у щурів з НАСГ під впливом доксорубіцину асоціювались із змінами у тканинах печінки, які характеризувались зниженням активності аргінази у 1,6 і ОДК – у 1,8 раза, а також зростанням вмісту цитруліну у 1,2 раза ($68,54 \pm 3,37$) проти ($55,67 \pm 1,23$) мкмоль/г порівняно інтактними ($p < 0,05$). Отримані нами результати свідчать, що введення доксорубіцину на фоні НАСГ призводить до активації NO-синтазного шляху перетворення аргініну, ймовірно за рахунок індукбельної її форми [9, 14, 33, 302, 306, 365]. У щурів із первинно інтактною печінкою на фоні введення доксорубіцину не зафіксовано достовірних змін за показниками аргініну, ОДК і цитруліну у гомогенаті печінки порівняно із групою контролю. Проте у даних щурів на фоні введення доксорубіцину виявлено зниження активності аргінази у 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою.

Протягом останніх десятиліть були проведені експериментальні і клінічні дослідження, спрямовані на розробку методів профілактики токсичних ефектів доксорубіцину [217, 241, 305, 425]. З метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки нами був застосований SAmе, природній синтез якого може порушуватись на фоні хронічних дифузних захворювань печінки різної етіології [265]. Дефіцит SAmе призводить до прогресування стеатозу, НАСГ і може бути фактором ризику розвитку медикаментозно-індукованих гепатотоксичних реакцій не залежно від природи ксенобіотика [177, 265, 271, 303].

Застосування SAmе на фоні доксорубіцину у щурів із експериментальним НАСГ дозволяло зменшити токсичний вплив останнього на тканини печінки. У центральній частині часточок зберігались порушення балкової структури, гепатоцити знаходились у стані некрозу, спостерігалось розширення синусоїдних капілярів. У проміжній і перипортальній зоні

часточок гепатоцити знаходились у стані гідропічної дистрофії із збереженням цілісності ядер і цитоплазми клітин.

SAMe володіє потужним антиоксидантним ефектом, що підтверджується результатами нашого дослідження. У щурів із НАСГ I-C підгрупи, яким одночасно вводили доксорубіцин і SAMe, у гомогенаті печінки вміст ТБК-реактивних речовин знижувався у 2,5 рази ($p < 0,05$), а активність каталази зростала у 2,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з щурами I-B підгрупи, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо.

У щурів без НАСГ, яким паралельно вводили доксорубіцин і SAMe, вміст ТБК-реактивних речовин у гомогенаті печінки знижувався у 2,1 рази ($p < 0,05$) порівняно із щурами групи порівняння, що отримували на фоні доксорубіцину плацебо. Застосування SAMe на фоні доксорубіцину приводило до зростання активності каталази у гомогенаті печінки щурів без НАСГ у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою контролю. Роль активації системи АОЗ у зменшенні продукції агресивних форм кисню у нашому дослідженні підтверджувалась прямого кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактивних речовин і активністю каталази у гомогенаті печінки щурів із первинно інтактною печінкою, яким застосовували доксорубіцин і плацебо ($r = +0,74$; $p < 0,05$) та доксорубіцин і SAMe ($r = +0,85$; $p < 0,05$).

Незалежно від наявності НАСГ не зафіксовано значущих системних змін аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті печінки щурів, яким застосовували на фоні доксорубіцину SAMe і плацебо. Проте у гомогенаті печінки експериментальних тварин з НАСГ за умов комбінованого застосування SAMe і доксорубіцину активність аргінази підвищувалась у 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно із щурами, які отримували плацебо на фоні доксорубіцину. До того ж активність аргінази у гомогенаті печінки щурів із НАСГ, за умов комбінованого застосування доксорубіцину і SAMe, достовірно не відрізнялась від групи контролю ($p > 0,05$).

На тлі доксорубіцину і плацебо у щурів без НАСГ спостерігалось зниження активності аргінази у гомогенаті печінки у 1,7 рази ($p < 0,05$). За умов

введення SAME паралельно з доксорубіцином у щурів із первинно інтактною печінкою, зареєстровано зростання активності аргінази у гомогенаті печінки у 2 рази порівняно із щурами, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо ($p < 0,05$). Отже, застосування SAME на фоні доксорубіцину у щурів без НАСГ дозволяло покращити детоксикаційну і білковосинтетичну функції печінки [265].

Активація аргіназного шляху метаболізму аргініну приводила до зменшення активності NO-синтазного механізму. Вміст цитруліну у гомогенаті печінки щурів із НАСГ, які отримували комбінацію SAME і доксорубіцин, знижувався у 1,2 рази порівняно із щурами, яким вводили плацебо на фоні антрациклінового антибіотика ($p < 0,05$). Таким чином, SAME попереджує зсув метаболізму аргініну у бік NO-синтазного механізму, що сприяє зменшенню активності ВРО. У щурів із нормальною вагою спостерігались подібна динаміка показників прооксидантно-антиоксидантного статусу і аргінін/цитрулінового циклу, що доводить ефективність застосування SAME як засобу профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки. Отримані нами результати співпадають з результатами інших дослідників, які доводять антиоксидантний ефект SAME [177, 265, 271, 303].

Під час вирішення питання проведення ХТ і вибору адекватної терапії супроводу у хворих на гострі і хронічні гемобластози постає питання первинної оцінки функціонального стану печінки, наявності її уражень. У хворих онкогематологічного профілю однією із найважливіших причин уражень печінки є пухлинна її інфільтрація [15, 17, 48, 442]. З метою визначення частоти розвитку пухлинної інфільтрації печінки і її біохімічних проявів за умов різних форм гемобластозів було проведено аналіз даних аутопсій хворих на гострі і хронічні лейкемії.

У нашому дослідженні не виявлено зростання ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки залежно від виду гемобластозу. Пухлинну інфільтрацію печінки виявлено у 53,8% хворих на ГЛ і 50% пацієнтів із ХЛПЗ

і парепротейнічними гемобластозами. За даними поодиноких досліджень аутопсійного матеріалу пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями, зафіксовано варіювання частоти виникнення пухлинної інфільтрації печінки залежно від виду гемобластозу із максимальними показниками від 85 до 100% на фоні гострих нелімфобластних лейкоемій, неходжкінських злоякісних лімфом і мінімальними значеннями від 57 до 64% на тлі ГЛЛ і парепротейнічних гемобластозів [15, 17, 48, 442].

Під час оцінки клінічних характеристик не виявлено чіткої асоціації наявності гепатомегалії і пухлинної інфільтрації печінки. У хворих на ГЛ із гепатомегалією спостерігалась тенденція до зростання ризику пухлинної інфільтрації печінки (RR=1,42; 95% CI=0,71-2,81; p>0,05). За даними інших дослідників, пухлинна інфільтрація печінки асоціювалась із гепатомегалією (OR=4,7; 95% CI=1,0-22,0; p=0,04) [15, 17, 48, 442].

Гіперлейкоцитоз належить до негативних прогностичних факторів, що впливають на ефективність ХТ, показники безрецидивної і загальної виживаності пацієнтів, а також підвищують ризик розвитку пухлинної інфільтрації органів, у тому числі і печінки [140, 150, 169, 206, 212]. Гіперлейкоцитоз із рівнем лейкоцитів ($>30 \times 10^9/\text{л}$) у гемограмі виявлено у 42,8% хворих на ГЛ із пухлинною інфільтрацією печінки і у 16,7% пацієнтів без інфільтрації. Отже, наявність гіперлейкоцитозу призводить до тенденції зростання ризику розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=2,57; 95% CI=0,63-10,45; p>0,05), яка посилюється за умов підвищення відсотку бластних клітин (RR=1,59; 95% CI=0,96-2,64; p>0,05) [15, 17, 48, 442].

У пацієнтів із ХЛ гіперлейкоцитоз із рівнем лейкоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$ у гемограмі зафіксовано у 22,2% хворих із пухлинною інфільтрацією печінки. Одночасно лейкоцитоз ($>30 \times 10^9/\text{л}$) виявлено у 55,6% пацієнтів із пухлинною інфільтрацією і у 11,1% осіб без неї. Отже, наявність гіперлейкоцитозу призводить до формування тенденції до розвитку пухлинної інфільтрації печінки (RR=5,00; CI=0,72-34,73; p>0,05). Отримані нами результати співпадають з результатами інших дослідників, які доводять роль

гіперлейкоцитозу у розвитку інфільтрації пухлиною тканин печінки [15, 17, 48, 442].

За результатами нашого дослідження, у хворих як на гострі, так і на хронічні гемобластози частота розвитку і ступінь анемії та тромбоцитопенії не асоціювались з пухлинною інфільтрацією печінки. На нашу думку, тяжкий ступінь анемії і тромбоцитопенії був зумовлений термінальною стадією онкогематологічного захворювання. Проте за даними поодиноких досліджень пухлинна інфільтрація печінки асоціювалась з тромбоцитопенічним синдромом (OR=3,4; 95% CI=1,0-12,4) [15, 17, 48, 442].

Порушення печінкових тестів у біохімічному аналізі крові виявлено у 92,8% хворих на ГЛ із пухлинною інфільтрацією печінки і у 58,3% пацієнтів без інфільтрації. На фоні пухлинної інфільтрації печінки спостерігалась тенденція до зростання частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів (RR=1,59; 95% CI=0,96-2,62; $p>0,05$). Особливостями уражень печінки на фоні пухлинної інфільтрації є комбіновані ураження (поєднання зростання активності ЛФ, ГГТП, АСТ, АЛТ), які були діагностовані у 78,6% пацієнтів із пухлинною інфільтрацією і у 8,3% хворих без пухлинної інфільтрації печінки (RR=4,27; 95% CI=1,54-11,83; $p<0,05$). Одночасно на фоні пухлинної інфільтрації печінки у хворих на ГЛ спостерігалась тенденція до розвитку гіпопротеїнемії (RR=1,71; 95% CI=0,54-5,42; $p>0,05$).

За результатами нашого дослідження у сироватці крові хворих на ГЛ із пухлинним ураженням печінки зареєстровано зростання активності АЛТ у 3,2 рази, АСТ – у 1,7 рази, ГГТП – у 4,4 рази, ЛФ – у 3,3 рази, вмісту сечовини – у 1,7 рази порівняно із нормою ($p<0,05$). У пацієнтів із ГЛ без пухлинної інфільтрації печінки зафіксовано підвищення активності АЛТ у 2,2 рази, ЛФ – у 1,7 рази і ГГТП – у 3,5 рази порівняно із нормою ($p<0,05$). До того ж у хворих на ГЛ з пухлинним ураженням печінки активність ЛФ у 1,9 рази перевищувала показник пацієнтів без інфільтрації печінки ($p<0,05$).

Важливо, що на фоні ХЛ не виявлено різниці за частотою розвитку уражень печінки залежно від наявності пухлинної інфільтрації печінки. Проте

за відсутності пухлинної інфільтрації, ураження печінки у 55,6% пацієнтів характеризувались розвитком цитолітичного синдрому, а на фоні інфільтрації печінки – у 55,6% пацієнтів – холестатичним. Отже, у хворих на ХЛ розвиток холестатичного синдрому асоціювався із тенденцією до зростання ризику пухлинної інфільтрації печінки (RR=5,00; 95% CI=0,72-34,73; $p>0,05$). У хворих на ХЛ із пухлинною інфільтрацією печінки спостерігалась тенденція до розвитку гіпопротеїнемії (RR=1,34; 95% CI=0,41-4,41; $p>0,05$). Одночасно наявність пухлинної інфільтрації печінки у пацієнтів із ХЛ супроводжувалось зростанням активності ЛФ у 2,1 раза порівняно із хворими без пухлинної інфільтрації печінки ($p<0,05$).

Таким чином, отримані нами результати співпадають з іншими клінічними дослідженнями, які демонструють зростання активності ЛФ у сироватці крові як характерну особливість перебігу холестатичного синдрому на фоні пухлинних уражень печінки не залежно від варіанту гемобластозу [15, 17, 48, 442]. Діагностика пухлинних уражень печінки має першочергове значення в аспекті вирішення тактики ведення пацієнтів, оскільки наявність останньої є прямим показом для проведення специфічної ХТ.

У клінічній частині дослідження на першому етапі нами була проведена первинна оцінка функціонального стану печінки у пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами з метою оцінки ролі онкогематологічного захворювання та фактору надмірної ваги і ожиріння у порушенні біохімічних печінкових тестів на фоні прогресії окремих видів лейкемій.

У дебюті ГМЛ гіперлейкоцитоз ($>30\times 10^9/\text{л}$) виявлено у 66,7% хворих із нормальною вагою і у 32,4% пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням. Отже, у хворих на ГМЛ із нормальною вагою зафіксовано зростання ризику формування гіперлейкоцитозу (RR=1,94; 95% CI=1,14-3,32; $p<0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – зниження ризику розвитку гіперлейкоцитозу (RR=0,51; 95% CI=0,30-0,88; $p<0,05$). До того ж середній рівень лейкоцитів у гемограмі хворих на ГМЛ із нормальною вагою у 6,7 раза перевищував показник хворих із надмірною вагою ($p<0,05$). Даний цікавий

факт може пояснюватися гібернаційною гіпотезою, відповідно до якої жирова тканина розглядається як енергетичний резерв, який може підвищувати захисні можливості організму [310].

У хворих на ГМЛ не зафіксовано достовірних відмінностей між частотою і тяжкістю анемії і тромбоцитопенії залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників.

Проте ураження печінки виявлено у 52,6% хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням і у 38,1% пацієнтів із нормальною вагою (RR=1,32; 95% CI=0,71-2,43; $p>0,05$). Незважаючи на факт наявності ризику гіперлейкоцитозу у хворих на ГМЛ із нормальною вагою, частота уражень печінки частіше реєструється у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням, що може бути зумовлено принципово різними механізмами порушень біохімічних печінкових тестів. Якщо у хворих із нормальною вагою ураження печінки зумовлені прогресією гемобластозу, то у пацієнтів із надмірною вагою – ймовірно стеатозом печінки. Отримані нами результати співпадають з результатами інших дослідників, які свідчать про високу ймовірність розвитку НАЖХП у пацієнтів із ожирінням, що може бути додатковим фактором порушення біохімічних печінкових тестів у пацієнтів онкологічного профілю [120, 121, 122, 157, 180].

На фоні ГМЛ порушення печінкових тестів відповідали холестатичному синдрому у 62,5% хворих із нормальною вагою та у 45% пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням. Наявність змішаного синдрому зафіксовано у 25% пацієнтів із ГМЛ не залежало від ІМТ. Активність АЛТ у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ зростала у 1,8 раза ($p<0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 1,9 раза ($p<0,05$) порівняно із нормою. Одночасно активність АСТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням підвищувались у 1,5 раза ($p<0,05$) порівняно із нормою.

Активність ГГТП і ЛФ у сироватці крові хворих із нормальною вагою зростала у 1,8 і 1,7 раза відповідно, а у пацієнтів із надмірною вагою і

ожирінням – у 1,9 і у 2 рази відповідно ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами, що свідчить про значення гемобластозу у розвитку холестатичного типу уражень печінки. Дана думка підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів і активністю ЛФ та ГГТП у хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ ($r = +0,69$; $r = +0,44$; $p < 0,05$) та надмірною вагою і ожирінням ($r = +0,53$; $r = +0,38$; $p < 0,05$). Отримані нами результати співпадають з іншими дослідженнями, які свідчать про частий розвиток холестатичного синдрому на фоні гемобластозів [15, 17, 48, 442].

Подібні закономірності зафіксовані щодо пацієнтів із первинно встановленим діагнозом ГЛЛ. Гіперлейкоцитоз ($> 30 \times 10^9/\text{л}$) асоціювався із нормальною вагою ($RR = 4,77$; $95\% \text{ CI} = 1,09-20,800$; $p < 0,05$). Наявність надмірної ваги і ожиріння сприяла зниженню ризику розвитку гіперлейкоцитозу ($RR = 0,21$; $95\% \text{ CI} = 0,05-0,91$; $p < 0,05$).

Рівень лейкоцитів у гемограмі хворих на ГЛЛ із нормальною вагою зростав у 6,6 рази ($p < 0,05$), що супроводжувалось підвищенням відсотка бластних клітин у 3,5 рази ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із надмірною вагою і ожирінням. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів і відсотком бластних клітин у хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ ($r = +0,57$; $p < 0,05$).

У хворих на ГЛЛ до проведення ХТ не залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння спостерігалось зростання активності АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ порівняно із практично здоровими особами без достовірної різниці у групах порівняння, що свідчить про вагому роль онкогематологічного процесу у формуванні уражень печінки. На фоні ГЛЛ характер порушень біохімічних печінкових тестів у хворих із нормальною вагою відповідав холестатичному і змішаному синдромам у 54,5% і 36,4% відповідно у хворих із нормальним ІМТ та у 24% і 40% пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням. На фоні ГЛЛ активність АЛТ у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ групи зростала у 3,8 рази ($p < 0,05$), а за умов наявності надмірної ваги і ожиріння – у 3,7 рази ($p < 0,05$) порівняно із нормою. Одночасно активність АСТ у сироватці крові

хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ збільшувалась у 2,4 раза ($p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 2,5 раза порівняно із нормою.

За наявності надмірної ваги і ожиріння, спостерігалась тенденція до зростання ризику підвищення активності ГГТП у сироватці крові хворих на ГЛЛ ($RR=1,56$; $CI=0,82-2,94$; $p > 0,05$). Активність ГГТП і ЛФ у хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ підвищувалась у 2,6 і 2,2 раза відповідно, у пацієнтів IV групи – у 3,2 і 2 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно із нормою. У хворих на ГЛЛ із нормальною і надмірною вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю ЛФ ($r=+0,67$; $r=+0,44$; $p < 0,05$).

Саме у хворих на ГЛЛ із нормальною вагою зафіксовані асоціації між порушеннями біохімічних печінкових тестів, які свідчать про ймовірність формування пухлинної інфільтрації печінки. У даної категорії пацієнтів виявлено зворотній кореляційний зв'язок між вмістом загального білірубину і загального білку у сироватці крові ($r=-0,46$; $p < 0,05$), сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ і вмістом загального білірубину у сироватці крові ($r=+0,61$; $p < 0,05$) і сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ і вмістом загального білірубину у сироватці крові ($r=+0,52$; $p < 0,05$). За наявності надмірної ваги і ожиріння, у хворих на ГЛЛ зафіксовано наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю ГГТП і АЛТ у сироватці крові ($r=+0,58$; $p < 0,05$) і між активністю ГГТП і АСТ у сироватці крові ($r=+0,51$; $p < 0,05$).

У хворих на ХЛПЗ гіперлейкоцитоз ($>100 \times 10^9/\text{л}$) виявлено у 6,7% хворих із надмірною вагою і ожирінням і у 20% хворих із нормальною вагою ($RR=0,20$; $CI=0,08-0,48$; $p < 0,05$). Рівень лейкоцитів у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою у 6,8 раза перевищував показник практично здорових осіб ($p < 0,05$), без достовірної різниці між даним показником у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням та нормою ($p > 0,05$). За частотою розвитку і ступенем тяжкості анемії і тромбоцитопенії хворі на ХЛПЗ залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння не відрізнялись. У пацієнтів із надмірною

вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і кількістю еритроцитів ($r=+0,53$; $p<0,05$) та між ІМТ і рівнем гемоглобіну ($r=+0,45$; $p<0,05$).

Ураження печінки на фоні ХЛПЗ зафіксовані 26,7% пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням і у 45% хворих із нормальною вагою ($RR=0,59$; $95\% CI=0,27-1,27$; $p>0,05$).

Розвиток холестатичного і змішаного синдрому діагностовано у 66,7% і 11,1% пацієнтів із нормальним ІМТ відповідно та у 25% і 50% хворих із надмірною вагою і ожирінням. Активність АЛТ у сироватці крові хворих на ХЛПЗ із нормальним ІМТ підвищувалась у 1,7 раза ($p<0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 1,6 раза ($p<0,05$) відповідно порівняно із нормою. Активність АСТ у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням зростала у 1,3 раза ($p<0,05$) порівняно із нормою. На фоні ХЛПЗ уміст загального білку у пацієнтів із нормальним ІМТ знижувався на 8% ($p<0,05$) відносно практично здорових осіб. Одночасно активність ГГТП у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ зростала у 1,9 раза ($p<0,05$), а за умов наявності надмірної ваги і ожиріння – у 1,8 раза ($p<0,05$) відповідно порівняно із нормою. У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між вагою і активністю АЛТ у сироватці крові ($r=+0,47$; $p<0,05$).

На фоні ММ у хворих із нормальним ІМТ ураження печінки діагностовано у 35% осіб, а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 33,3% осіб. Активність АЛТ у сироватці крові пацієнтів із нормальним ІМТ зростала у 2,4 раза ($p<0,05$), а у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням – у 2 раза ($p<0,05$) відповідно порівняно із практично здоровими особами. Характерною ознакою ММ є гіперпротеїнемія, зареєстровано прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю АСТ у хворих із нормальним ІМТ ($r=+0,63$; $p<0,05$) та надмірною вагою і ожирінням VIII групи ($r=+0,43$; $p<0,05$).

Активність ГГТП у сироватці крові хворих на ММ із нормальним ІМТ зростала у 1,5 раза ($p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 1,9 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із практично здоровими особами. Одночасно активність ЛФ у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням перевищувала у 1,3 раза показник ($p < 0,05$) і у 1,25 раза – показник хворих на ММ із нормальним ІМТ ($p < 0,05$). На фоні ММ вміст сечовини у сироватці крові хворих на ММ із нормальним і підвищеним ІМТ підвищувався у 1,8 і у 2,1 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із нормою.

У хворих на ММ із нормальним ІМТ виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові ($r = +0,66$; $p < 0,05$) і між активністю АСТ і ЛФ у сироватці крові ($r = +0,67$; $p < 0,05$), у пацієнтів із ММ, за умов наявності надмірної ваги і ожиріння, зафіксовано прямий кореляційний зв'язок – між активністю АСТ і ГГТП ($r = +0,38$; $p < 0,05$) і між активністю АСТ і ЛФ у сироватці крові ($r = +0,48$; $p < 0,05$).

За даними клінічних досліджень підтверджено холестатичний тип уражень печінки на фоні онкогематологічних захворювань, що характеризується зростанням активності ЛФ у сироватці крові. За умов наявності надмірної ваги і ожиріння, у хворих на гемобластози з'являються додаткові патогенетичні механізми виникнення уражень печінки [15, 17, 48, 442]. У пацієнтів із нормальним ІМТ порушення біохімічних печінкових тестів розвиваються переважно за рахунок прогресії гемобластозу. Даний факт підтверджується високим відсотком реєстрації лейкоцитозу у хворих на гострі і хронічні гемобластози з ураженнями печінки, а також наявністю асоціації лейкоцитозу із зростанням активності печінкових ферментів. За умов надмірної ваги і ожиріння, ураження печінки у дебюті онкогематологічного захворювання ймовірно обумовлені НАЖХП. Даний факт є надзвичайно важливим для прогнозування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, оскільки відомо, що НАСГ належить до факторів ризику виникнення

медикаментозних уражень печінки незалежно від природи ксенобіотика [66, 101, 120, 121, 122, 157, 180].

На фоні прогресії гострих і хронічних гемобластозів спостерігалась активація оксидативного стресу, який можна розглядати як вагомий патогенетичний механізм розвитку уражень органів і систем організму. Максимальної вираженості процеси ВРО мали місце у хворих на гострі гемобластози, особливо нелімфобластної природи.

На фоні ГМЛ у хворих із нормальним ІМТ вміст ТБК-реактивних у сироватці крові зростав у 1,7 раза, а за умов надмірної ваги і ожиріння – у 1,87 раза ($p < 0,05$), що супроводжувалось підвищенням активності каталази у сироватці у пацієнтів із нормальним і підвищеним ІМТ у 1,98 і 1,6 раза відповідно ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами.

На фоні ГЛЛ вміст ТБК-реактивних у сироватці крові зростав у 1,6 раза для хворих із нормальним ІМТ ($p < 0,05$), для пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими. Одночасно у дебюті ГЛЛ виявлено зростання активності каталази у сироватці крові у 1,9 раза у хворих із нормальним ІМТ ($p < 0,05$), у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням ($p < 0,05$) порівняно із нормою. За умов нормального ІМТ, у хворих на ГЛЛ виявлено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактивних і активністю каталази у сироватці крові ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

На фоні ХЛПЗ спостерігалась менша активність процесів ВРО порівняно із ГЛ. За умов нормального ІМТ у сироватці крові у хворих на ХЛПЗ концентрація ТБК-реактивних зростала у 1,5 раза ($p < 0,05$), а активність каталази – у 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими. Одночасно у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням у сироватці крові вміст ТБК-реактивних підвищувався у 1,6 раза, а активність каталази – у 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні із нормою. Крім цього, активність каталази у сироватці крові хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням була на 10% нижчою, ніж у

пацієнтів із нормальним ІМТ ($p < 0,05$), що може впливати на ймовірність прогресування оксидативного стресу на фоні ХТ.

Подібна тенденція зареєстрована і у хворих на ММ, а саме підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові хворих із нормальною вагою у 1,4 раза ($p < 0,05$) та у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами за одночасного підвищення активності каталази у 1,6 раза у хворих із нормальним ІМТ та у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами.

У нашому дослідженні була підтверджена роль процесів ВРО у розвитку уражень печінки у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою. Наявний сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази і активністю АЛТ ($r = +0,51$; $p < 0,05$), а також у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням – помірного прямого кореляційного зв'язку між активністю каталази і активністю ГГТП ($r = +0,47$; $p < 0,05$) і помірного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактантів і рівнем загального білку ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Таким чином, отримані нами результати співпадають із іншими дослідженнями, які свідчать про вагому роль оксидативного стресу у патогенезі канцерогенезу [49, 98, 104, 216, 222, 275, 327, 332, 376]. Зниження активності каталази у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням може бути зумовлене виснаженням ферментів системи АОЗ на фоні ожиріння, що представляє фактор ризику прогресування оксидативного стресу і, відповідно, розвитку вторинних уражень органів і систем організму під впливом специфічної терапії [80, 191, 327].

На фоні розгорнутої клінічної картини гострих і хронічних гемобластозів спостерігались порушення аргінін/цитрулінового циклу, які своєї максимальної вираженості досягали на фоні ГМЛ. На фоні всіх видів гемобластозів спостерігалось зниження концентрації аргініну, що співпадало з результатами інших дослідників [141, 238, 302, 304, 306, 348].

За результатами нашого дослідження, на фоні дебюту ГМЛ виявлено зниження вмісту аргініну у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ у 4,2 раза ($p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 2,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами. До того ж у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням вміст аргініну у сироватці крові перевищував показник пацієнтів із нормальним ІМТ у 1,4 раза ($p < 0,05$). У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зафіксовано прямий кореляційний зв'язок між вмістом аргініну в сироватці крові і вагою ($r = +0,43$; $p < 0,05$) та ІМТ пацієнтів ($r = +0,68$; $p < 0,05$).

Подібні зміни зареєстровані на фоні ГЛЛ, а саме у хворих із нормальним ІМТ – зниження концентрації аргініну у сироватці крові у 4,2 раза ($p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами. Отже, у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням концентрація аргініну на 24% перевищувала показник пацієнтів із нормальним ІМТ.

Даний факт має особливе значення, оскільки пухлинні клітини для підтримки своєї життєдіяльності і розмноження використовують аргінін із позаклітинного простору, викликаючи тим самим розвиток дефіциту останнього в організмі у цілому. З одного боку, саме із створенням додаткового дефіциту аргініну пов'язують протипухлинну дію препаратів цитостатичного ряду. З іншого боку, глибокий дефіцит аргініну, може призводити до порушення синтезу NO і розвитку ендотеліальної дисфункції і, відповідно, до виникнення додаткових уражень органів і систем організму [9, 14, 33, 126, 141, 238, 302, 304, 306, 348].

Активність аргінази і ОДК у сироватці крові зростала у хворих на ГМЛ і ГЛЛ не залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Так розгорнута клінічна картина ГМЛ супроводжувалась значущим підвищенням активності аргінази і ОДК у сироватці крові хворих із нормальною вагою у 3,7 і 2 рази ($p < 0,05$) відповідно, а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 3,9 і 1,9 раза ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами.

На фоні дебюту ГЛЛ у хворих із нормальним ІМТ активність аргінази і ОДК у сироватці крові зростала у 2,4 і 1,8 рази ($p < 0,05$) відповідно, а за умов надмірної ваги і ожиріння – у 2,6 і 1,8 рази ($p < 0,05$) відповідно. Отримані нами результати співпадають з результатами інших дослідників, які підтверджують зростання активності як аргінази, так і ОДК на фоні онкологічних захворювань і можуть бути опосередкованими маркерами прогресії гемобластозу [9, 14, 33, 126, 141, 238, 302, 304, 306, 348].

На фоні оксидативного стресу у хворих на ГЛ спостерігалась активація NO-синтазного шляху метаболізму аргініну. У хворих на ГМЛ вміст цитруліну у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ зростав у 7,8 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 7,6 рази ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами. У хворих на ГЛЛ рівень цитруліну у сироватці крові у пацієнтів із нормальним ІМТ підвищувався у 6,5 рази ($p < 0,05$), а у хворих із надмірною вагою і ожирінням – у 6,8 рази ($p < 0,05$) порівняно із нормою. Таким чином, на фоні агресивного ГМЛ спостерігалась активація як аргіназного, так і NO-синтазного шляхів метаболізму аргініну, що вторинно призводило до формування його дефіциту. Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників, які фіксували зниження рівня аргініну у сироватці крові на фоні онкологічних захворювань [126, 137, 141, 238, 302, 304, 306, 348]. Даний механізм може розглядатись як захисний, направлений на боротьбу з пухлиною, а також як такий, що характеризує активність пухлини.

Активація індукбельної NO-синтази викликає продукцію агресивних вільних радикалів, що володіють прямою ушкоджуючою дією на пухлинні клітини. З іншого боку, саме пухлина задля підтримки своєї життєдіяльності і росту потребує достатньої кількості аргініну, тобто є активним його користувачем. Доведено, що прогресування ГМЛ супроводжується зростанням активності аргінази за рахунок її гіперпродукції бластними клітинами [238, 302, 304]. Саме пухлинні клітини не володіють можливістю ресинтезу аргініну із цитруліну, що пов'язано із відсутністю необхідних

ферментативних систем. Отже, низький рівень аргініну може свідчити про активність пухлини.

Одночасно вплив ХТ спрямований на створення додаткового дефіциту аргініну, що потенціє протипухлинний ефект цитостатичної терапії [126, 137, 141, 238, 302, 304, 306, 348]. Дана думка підтверджується результатами наших досліджень. У хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ було виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем аргініну і активністю аргінази у сироватці крові ($r=-0,65$; $p<0,05$) і між вмістом аргініну і активністю ОДК у сироватці крові ($r=-0,64$; $p<0,05$).

Роль ожиріння у потенціюванні порушень аргінін/цитрулінового циклу у хворих на ГМЛ підтверджується прямим кореляційним зв'язком між вагою пацієнтів і вмістом аргініну у сироватці крові ($r=+0,43$; $p<0,05$), вагою хворих і активністю ОДК у сироватці крові ($r=+0,36$; $p<0,05$), а також між ІМТ пацієнтів і вмістом аргініну у сироватці крові ($r=+0,68$; $p<0,05$). Оскільки показник активності аргінази і ОДК у сироватці крові розглядають як опосередковані маркери активності пухлини, особливого значення має у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зафіксований прямий кореляційний зв'язок між ІМТ хворих і активністю аргінази у сироватці крові ($r=+0,46$; $p<0,05$), а також між ІМТ пацієнтів і активністю ОДК ($r=+0,53$; $p<0,05$). Роль прогресії ГЛЛ у змінах аргінін/цитрулінового циклу підтверджується у хворих із нормальною вагою прямим кореляційним зв'язком між рівнем лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю аргінази у сироватці крові хворих із нормальною вагою ($r=+0,68$; $p<0,05$), між рівнем лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю ОДК у сироватці крові ($r=+0,56$; $p<0,05$), а також між відсотком бластних клітин у загальному аналізі крові і активністю аргінази ($r=+0,51$; $p<0,05$) і між відсотком бластних клітин у загальному аналізі крові і активністю ОДК у сироватці крові ($r=+0,59$; $p<0,05$). Одночасно порушення аргінін/цитрулінового циклу на фоні ГЛЛ у хворих з нормальним ІМТ асоціювались із виникненням уражень печінки, що доводить прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і показником

вмісту загального білірубіну ($r=+0,49$; $p<0,05$), і активністю АЛТ ($r=+0,62$; $p<0,05$), активністю АСТ ($r=+0,48$; $p<0,05$) та активністю ЛФ ($r=+0,36$; $p<0,05$) і ГГТП ($r=+0,64$; $p<0,05$). Отримані нами результати співпадають із іншими дослідженнями [120, 310].

У пацієнтів із ХЛПЗ відмінності порушень у аргінін/цитруліновому циклі полягали у різкому зниженні активності ОДК, що може бути зумовлено гіпометиляцією гену ОДК і, відповідно, пригніченням синтезу ОДК [262]. Так, у хворих на ХЛПЗ із нормальним ІМТ активність ОДК у сироватці крові знижувалась у 29,6 раза ($p<0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – у 37 раза ($p<0,05$) порівняно із практично здоровими особами.

Одночасно у пацієнтів із ХЛПЗ із нормальною вагою виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-ректантів і активністю ОДК у сироватці крові ($r=-0,68$; $p<0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і активністю аргінази ($r=-0,39$; $p<0,05$) та прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r=+0,44$; $p<0,05$). Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників і підтверджують роль процесів ВРО у порушенні аргінін/цитрулінового циклу [120, 262, 310].

На фоні прогресії ММ зміни аргінін/цитрулінового циклу характеризувались зниженням вмісту аргініну, зростанням активності аргінази і ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові обстежених пацієнтів не залежно від ІМТ. Наявність надмірної ваги і ожиріння у даної категорії пацієнтів сприяло зростанню вмісту аргініну у сироватці крові у 1,2 раза ($p<0,05$), активності ОДК – у 1,2 раза ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами із нормальним ІМТ ($p<0,05$) без достовірних відмінностей за показниками аргінази і цитруліну. Зміни аргінін/цитрулінового циклу у хворих із прогресією ММ асоціювались із порушеннями печінкових тестів, що за умов нормального ІМТ підтверджував прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю аргінази ($r=+0,67$; $p<0,05$), між вмістом загального білку і

активністю ОДК ($r=+0,54$; $p<0,05$), між активністю аргінази і активністю АСТ ($r=+0,64$; $p<0,05$) та між активністю аргінази і активністю ЛФ ($r=+0,45$; $p<0,05$). За наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих на ММ, виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і активністю ЛФ у сироватці крові ($r=+0,68$; $p<0,05$) та між активністю аргінази у сироватці крові і активністю ГГТП у сироватці крові ($r=+0,61$; $p<0,05$). Отримані нами результати співпадали із даними інших дослідників [33, 141, 238].

Нами було проведено оцінку частоти розвитку і характеру уражень печінки у хворих на ГЛ і ХЛ під впливом препаратів цитостатичного ряду. За результатами нашого дослідження, максимальною гепатотоксичністю володіють схеми ХТ гострих гемобластозів.

У хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ проведення ХТ супроводжувалось зростанням ризику підвищення активності ГГТП ($RR=3,00$; $95\% CI=1,14-7,91$; $p<0,05$) із чіткою тенденцією до підвищення активності ЛФ ($RR=2,67$; $95\% CI=0,98-7,22$; $p>0,05$). Так, після ХТ активність ГГТП у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ перевищувала 1,7 раза ($p<0,05$) показник практично здорових осіб і у 3,4 раза ($p<0,05$) показник первинного обстеження. На фоні ХТ активність ЛФ у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ зростала у 1,9 раза ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням.

Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ призводила до зростання ризику цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій ($RR=1,36$; $CI=1,00-1,85$; $p<0,05$), переважно змішаного типу ($RR=2,4$; $95\% CI=1,12-5,13$; $p<0,05$). У пацієнтів даної категорії виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у гемограмі під час первинного обстеження і активністю АЛТ ($r=+0,52$; $p<0,05$) і АСТ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,61$; $p<0,05$). Активність АЛТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою після проведення ХТ перевищувала показник первинного обстеження у 1,4 раза ($p<0,05$) і показник практично здорових осіб – у 3,2 раза ($p<0,05$).

Проведення ХТ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням призводило до ризику підвищення активності ГГТП ($RR=3,00$; $95\% CI=1,46-6,14$; $p<0,05$) і ЛФ у сироватці крові ($RR=4,00$; $95\% CI=1,41-11,35$; $p<0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові даної категорії пацієнтів після ХТ перевищувала показники первинного обстеження і практично здорових осіб у 2,4 і 5,1 рази ($p<0,05$) відповідно, активність ЛФ – у 1,6 рази ($p<0,05$) і у 2,6 рази ($p<0,05$) відповідно. Для прогнозування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням важливого значення мала первинна оцінка біохімічних печінкових тестів. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ до ХТ і після ХТ ($r=+0,59$; $p<0,05$), між активністю ЛФ до і після ХТ ($r=+0,72$; $p<0,05$).

За результатами нашого дослідження на фоні ГМЛ виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у гемограмі хворих на з нормальною вагою до ХТ і вмістом загального білірубину у сироватці крові після ХТ ($r=+0,66$; $p<0,05$), у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у гемограмі до ХТ і активністю АЛТ ($r=+0,52$; $p<0,05$) і АСТ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,61$; $p<0,05$). Дані результати мають особливе значення для прогнозування гепатотоксичних реакцій у хворих на ГМЛ.

Отримані нами результати співпадають із даним інших клінічних досліджень, що визначають наступні фактори ризику розвитку медикаментозно-індукованих уражень печінки: онкогематологічне захворювання, інтоксикація, пухлинна інфільтрація печінки, ожиріння, НАЖХП [6, 16, 17, 23, 30, 63, 92, 184, 290, 239]

У хворих на ГЛЛ із нормальною вагою проведення індукції ремісії супроводжувалось формуванням тенденцій до зростання ризику гепатотоксичних реакцій ($RR=1,50$; $95\% CI=0,87-2,59$; $p>0,05$). Особливостями цитостатик-індукованих уражень печінки у даної категорії хворих є розвиток гіпоротеїнемії за рахунок дії L-аспарагінази, ризик якої на фоні нормального ІМТ зростав у 5 разів порівняно із первинним обстеженням

(RR=5,00; 95% CI=0,70-35,49; $p>0,05$). У хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ після ХТ спостерігалось зниження вмісту загального білку у сироватці крові у 1,13 раза ($p<0,05$) порівняно з первинним обстеженням у 1,16 раза ($p<0,05$) відносно норми.

Активність ГГТП у сироватці крові хворих на ГЛЛ із нормальною вагою після ХТ зростала у 2,4 раза ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням і у 4,8 раза ($p<0,05$) відносно практично здорових осіб. Одночасно після проведення ХТ вміст загального білірубину у сироватці крові у даної категорії пацієнтів зростав у 1,9 раза ($p<0,05$) у порівнянні із первинним обстеженням.

За умов наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням спостерігалась тенденція до зростання ризику розвитку гіпопротеїнемії у 3 рази порівняно із первинним обстеженням (RR=3,00; CI=0,78-11,44; $p>0,05$). Після ХТ у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням вміст загального білку у сироватці крові знижувався у 1,16 раза ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням і у 1,18 раза ($p<0,05$) відносно практично здорових осіб.

На фоні індукції ремісії ГЛЛ у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням не виявлено ризику підвищення активності ГГТП і ЛФ (RR=1,28; CI=0,81-2,03; $p>0,05$) і (RR=1,67; CI=0,54-5,17; $p>0,05$) відповідно. Активність ГГТП у сироватці крові даної категорії хворих після ХТ перевищувала показник первинного обстеження у 1,7 і у 2,9 раза ($p<0,05$) відносно норми. У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ГГТП у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,76$; $p<0,05$).

Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників про характер гепатотоксичності схем індукції ГЛЛ, які містять L-аспарагіназу [80, 95, 141]

За результатами нашого дослідження, схеми лікування ХЛПЗ володіли низьким профілем токсичності (RR=1,50; 95% CI=0,31-7,14; $p>0,05$). Наймовірність розвитку уражень печінки на фоні ХТ у пацієнтів із ХЛПЗ впливав первинний рівень печінкових тестів, що має особливе значення для

прогнозування цитостатик-індукованих уражень печінки і визначення категорії пацієнтів, яким необхідна медикаментозна профілактика цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Так, у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою виявлений прямий кореляційний зв'язок між показником загального білка до і після ХТ ($r=+0,89$; $p<0,05$), між активністю ЛФ до і після ХТ ($r=+0,83$; $p<0,05$). За надмірної ваги і ожиріння у хворих на ХЛПЗ, проведення ХТ призводило до формування тенденції до зростання активності ГГТП у сироватці крові порівняно із первинним обстеженням ($RR=6,00$; $CI=0,83-41,21$; $p<0,05$) із підтвердженням значення базового рівня показника ГГТП. Зареєстрований сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю ГГТП у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,76$; $p<0,05$). Отримані нами результати співпадають із даними інших клінічних досліджень, які підтверджують значення активності ГГТП як маркера медикаментозно-індукованих уражень печінки [6, 15-17, 30, 92, 95, 125, 129, 184, 239].

За результатами нашого дослідження, схеми лікування хворих на ММ також володіли низьким ступенем токсичності. Крім цього, проведення ХТ у хворих на ММ із нормальним ІМТ супроводжувалось формуванням тенденції до зниження частоти уражень печінки порівняно із первинним обстеженням ($RR=0,60$; $95\% CI=0,19-1,86$; $p>0,05$). На показники біохімічних печінкових тестів після ХТ у хворих на ММ із нормальною вагою впливав первинний їх рівень. Даний факт підтверджується прямим кореляційним зв'язком між показником активності АСТ у сироватці крові до ХТ і активності ГГТП після ХТ ($r=+0,64$; $p<0,05$) і між показником активності АСТ у сироватці крові до ХТ і активності ЛФ після ХТ ($r=+0,77$; $p<0,05$).

За наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих на ММ, не виявлено зростання ризику розвитку гепатотоксичних реакцій в динаміці ХТ. У даній категорії хворих зафіксована загальна закономірність ролі первинних уражень печінки і ймовірності цитостатик-індукованої гепатотоксичності, що підтверджує прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ до ХТ і вмістом загального білка у сироватці крові після ХТ ($r=+0,64$; $p<0,05$), між

активністю АСТ до ХТ і вмістом загального білку у сироватці крові після ХТ ($r=+0,69$; $p<0,05$), між активністю АЛТ до ХТ і активністю АЛТ після ХТ ($r=+0,72$; $p<0,05$) і між активністю АЛТ до ХТ і активністю АСТ після ХТ ($r=+0,69$; $p<0,05$), між активністю ГГТП до ХТ і вмістом загального білку у сироватці крові після ХТ ($r=+0,80$; $p<0,05$), між активністю ЛФ до ХТ і активністю АЛТ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,71$; $p<0,05$) і між активністю ЛФ до ХТ і активністю АСТ у сироватці крові після ХТ ($r=+0,72$; $p<0,05$).

Таким чином, до категорії групи високого ризику щодо розвитку цитостатик-індукованої гепатотоксичності належать хворі на гострі гемобластози, пацієнти із надмірною вагою і ожирінням незалежно від варіанту гемобластозу, а також хворі із первинним ураженням печінки на фоні гемобластозу. Максимальною токсичністю володіють схеми індукції ремісії ГМЛ. Це потребує проведення профілактики гепатотоксичності незалежно від наявності або відсутності надмірної ваги і ожиріння, що співпадає з результатами інших досліджень [6, 15-17, 30, 92, 95, 125, 129, 184, 239].

У хворих на ГМЛ із нормальною вагою була оцінена ефективність включення до складу терапії супроводу SАМе у дозі 1000 мг на добу, що приводило до зниження загального ризику виникнення гепатотоксичних реакцій, асоційованих із ХТ ($RR=0,30$; $95\% CI=0,11-0,81$; $p<0,05$) у порівнянні із пацієнтами, які отримували тільки ХТ. Виявлено достовірне зниження ризику зростання активності ГГТП у хворих на ГМЛ із нормальною вагою за умов додаткового призначення SАМе ($RR=0,10$; $95\% CI=0,01-0,66$; $p<0,05$). До того ж рівень активності ГГТП у сироватці крові пацієнтів, які отримували SАМе знижувався у 2,4 раза порівняно із хворими, яким призначали тільки ХТ ($p<0,05$). Включення до складу супровідної терапії хворих на ГМЛ SАМе на фоні ХТ дозволяло знизити ризик зростання активності ЛФ у сироватці крові пацієнтів із нормальним ІМТ ($RR=0,11$; $CI=0,02-0,75$; $p<0,05$). Крім цього, після ХТ показник активності ЛФ у сироватці хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ, що додатково отримували SАМе, знижувався у 2,1 раза ($p<0,05$) порівняно із хворими, які отримували виключно ХТ.

Додаткове включення SAME до складу терапії супроводу ГМЛ у пацієнтів із нормальною вагою приводило до зменшення проявів ВРО, що характеризувалось зниженням вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із хворими, які не отримували SAME. Пригнічення активності ВРО на фоні лікування ГМЛ у хворих із нормальною вагою приводило до формування тенденції до нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу із зростанням вмісту аргініну, зниженням активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих. Проте на фоні додаткового введення SAME у хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ рівень аргініну у сироватці крові хворих зростав у 1,6 раза ($p < 0,05$), активність аргінази знижувалась у 1,4 раза ($p < 0,05$), активність ОДК – у 1,6 раза ($p < 0,05$), вміст цитруліну – у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, яким не призначали SAME. Отримані нами результати співпадають із даними інших досліджень, що свідчать про ефективність SAME у профілактиці медикаментозно-індукованих уражень печінки за рахунок вираженої антиоксидантної дії [86, 265, 271, 303, 429].

Для хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням з профілактичною метою нами було запропоновано застосування комбінації SAME у дозі 1500 мг на добу і УДХК у дозі 15 мг на добу. За умов застосування SAME спостерігалось зниження ризику розвитку цитостатик-індукованої гепатотоксичності ($RR=0,33$; $95\% CI=0,15-0,74$; $p < 0,05$) із потенціюванням даного ефекту на фоні комбінованого призначення SAME і УДХК ($RR=0,27$; $95\% CI=0,10-0,71$; $p < 0,05$).

У хворих II-C підгрупи, що отримували комбінацію SAME і УДХК, активність АЛТ знижувалась у 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами II-A підгрупи, а активність АСТ – у 2,6 раза ($p < 0,05$) відносно хворих II-A підгрупи і у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами II-B підгрупи.

Додаткове призначення SAME і його комбінації з УДХК у хворих на ГМЛ із надмірною вагою дозволило знизити активність ГГТП у 4,3 і у 3,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, що отримували ХТ. Одночасно у хворих на

ГМЛ за умов застосування SAME і його комбінації з УДХК активність ЛФ зменшувалась у 1,8 і у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із хворими, яким призначали цитостатичну терапію.

Включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК пригнічувало активність процесів ВРО. У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням на фоні призначення SAME і його комбінації з УДХК після ХТ рівень ТБК-реактантів у сироватці крові знижувався у 1,2 і у 1,9 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із пацієнтами, що отримували ХТ.

Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, що підтверджують антиоксидантну дію SAME [86, 265, 271, 303, 429].

Одночасно у даних пацієнтів, незалежно від призначених схем супровідної терапії, спостерігалось зниження рівня аргініну, активності аргінази, ОДК, вмісту цитруліну у сироватці крові без достовірної різниці у групах порівняння. Отримані результати дослідження співпадають із даними інших дослідників, які демонструють особливості порушень аргінін/цитрулінового циклу на фоні канцерогенезу і під дією програмної терапії [9, 14, 33, 126, 137, 141, 238, 302, 304, 306, 348].

У хворих на ГЛЛ із нормальною вагою після ХТ ураження печінки виявлено у 90% хворих, які отримували ХТ, і у 83,3% пацієнтів, яким додатково призначали SAME.

У пацієнтів із нормальним ІМТ після проведення індукції ремісії ГЛЛ із включенням до складу терапії супроводу SAME активність АЛТ у сироватці крові не відрізнялась від практично здорових осіб, а активність ЛФ у сироватці крові знижувалась у 1,4 раза ($p < 0,05$) у хворих III-B підгрупи порівняно із хворими III-A підгрупи. Включенням до складу супровідної терапії SAME дозволяло попередити прогресування первинних уражень печінки без достовірного впливу на ризик розвитку гіпопротеїнемії, що співпадає із даними інших дослідників [86, 265, 271, 303, 429].

Додаткове призначення SAME на фоні ХТ ГЛЛ у хворих з нормальною вагою приводило до пригнічення активності ВРО, що характеризувалась

зниженням вмісту ТБК-реактивів у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно ХТ.

Одночасно у даної категорії пацієнтів, які додатково отримували SАМе вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,2 раза ($p < 0,05$), а рівень цитруліну знижувався у 1,5 раза ($p < 0,05$) відносно показника хворих, що отримували ХТ. Отже, зменшення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу сприяло зменшенню проявів порушень аргінін/цитрулінового циклу. Отримані нами результати співпадали із даними інших дослідників [120, 262, 310].

За надмірної ваги і ожиріння, включення до складу терапії супроводу SАМе і УДХК приводило до достовірно значущого зниження ризику виникнення гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ порівняно із пацієнтами, які отримували тільки специфічну терапію ($RR=0,60$; $CI=0,36-0,99$; $p < 0,05$). Даними окремих клінічних досліджень підтверджений ефект SАМе і УДХК у профілактиці і лікуванні медикаментозно-індукованих уражень печінки [23, 322, 405, 441].

У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням, які на фоні ХТ отримували комбінацію SАМе і УДХК під час повторного обстеження активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 2 рази ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, яким призначали ХТ.

Враховуючи дані про високу ймовірність розвитку гіпопротеїнемії на фоні індукції ремісії ГЛЛ, особливе значення має факт, що на фоні включення до складу терапії супроводу SАМе і УДХК вміст загального білку у сироватці крові хворих у 1,12 раза ($p < 0,05$) перевищував показник хворих, які отримували виключно ХТ.

Одночасно у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням за умов включення до складу терапії супроводу SАМе і його комбінації з УДХК активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 2,7 та 2,8 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із хворими, яким призначали ХТ. Активність ЛФ у пацієнтів, що отримували комбінацію SАМе і УДХК, була у 2,4 раза нижчою, ніж у пацієнтів IV-А підгрупи ($85,40 \pm 7,64$) проти ($205,3 \pm 56,64$) Од/л ($p < 0,05$).

У хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням, які додатково отримували SАМе та його комбінацію з УДХК вміст ТБК-реактивів у сироватці крові хворих у 1,6 і 1,7 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищував показник хворих, які отримували виключно ХТ. Крім цього, саме на фоні комбінованої терапії відмічалась активація ферментів АОЗ, а саме активність каталази у сироватці крові зростала у 1,14 рази ($p < 0,05$) порівняно із хворими на ГЛЛ, яким призначали ХТ. Отже, застосування комбінації SАМе з УДХК приводило до максимального усунення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що супроводжувалось зростанням вмісту аргініну у 1,2 рази ($p < 0,05$), зниженням активності аргінази у 2,4 рази ($p < 0,05$) у сироватці крові порівняно із хворими, яким призначали виключно ХТ. Крім цього, у сироватці крові хворих на ГЛЛ, до терапії супроводу яких включали SАМе з УДХК IV-С підгрупи вміст цитруліну знижувався у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, що на фоні ХТ отримували SАМе. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які підтверджують особливості порушень аргінін/цитрулінового циклу на тлі канцерогенезу [120, 262, 310].

У хворих на ХЛПЗ із нормальним ІМТ проведення ХТ із призначенням в якості супровідної терапії SАМе супроводжувалось зниженням частоти розвитку уражень печінки порівняно із первинним обстеженням ($RR=0,14$; $CI=0,02-0,96$; $p < 0,05$). Так, у даній категорії пацієнтів після ХТ активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 1,4 рази відносно первинного обстеження ($p < 0,05$). Включення до супровідної терапії SАМе приводило до зростання активності каталази у сироватці крові хворих у 1,1 рази ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ. Одночасно призначення SАМе на фоні ХТ у даній категорії хворих супроводжувалось зростанням вмісту аргініну у 1,2 рази ($p < 0,05$), зниженням активності аргінази у 1,6 рази ($p < 0,05$) і вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,2 рази ($46,60 \pm 1,85$) проти ($54,14 \pm 1,88$) мкмоль/л ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами із ХЛПЗ, які отримували виключно ХТ.

У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням проведення ХТ із включенням до складу терапії супроводу SAME та його комбінації з УДХК асоціювалось із чіткою тенденцією до зниження ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій порівняно із пацієнтами, що отримували ХТ (RR=0,16; CI=0,02-1,14; p>0,05). Одночасно після ХТ у хворих на ХЛПЗ, до складу терапії супроводу яких включали SAME і його комбінацію з УДХК, активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 1,9 і у 2,2 рази (p<0,05) відповідно порівняно із пацієнтами, яким призначали ХТ без корекції. На фоні комбінованого застосування SAME і УДХК активність ЛФ у сироватці крові хворих зменшувалась у 1,7 рази (p<0,05) порівняно із пацієнтами, що отримували ХТ.

Додаткове включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК у хворих на ХЛПЗ супроводжувалось зниженням вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 2 і у 2,2 рази (p<0,05) відповідно за одночасного зростання активності каталази у 1,4 рази (p<0,05) і у 1,6 рази (p<0,05) відповідно порівняно із пацієнтами, яким призначали ХТ без корекції.

Проведення специфічної ХТ у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням не залежно від включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК приводило до зменшення порушень у аргінін/цитруліновому циклі. Проте у пацієнтів, яким проводили ХТ із включенням до складу терапії супроводу SAME та його комбінації з УДХК вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,5 і у 1,2 рази (p<0,05) порівняно із хворими, яким призначали ХТ без корекції. Зниження активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою після ХТ, перш за все, зумовлені зменшенням об'єму пухлинної маси і, відповідно, впливу пухлини на показники аргінін/цитрулінового циклу.

Отже, за даними нашого дослідження саме застосування комбінації SAME і УДХК у хворих на гострі і хронічні гемобластози дозволило ефективно попередити формування цитостатик-індукованої гепатотоксичності за рахунок впливу на провідні патогенетичні механізми її розвитку, що співпало

із результатами інших дослідників [23, 86, 265, 271, 303, 322, 405, 429, 439, 441].

Застосування ХТ і її комбінації LOLA у хворих на ММ з нормальним ІМТ асоціювалась із зниженням діагностики уражень печінки (RR=0,60; 95% CI=0,19-1,86; $p>0,05$) (RR=0,50; CI=0,05-4,67; $p>0,05$) порівняно із первинним обстеженням пацієнтів. Після ХТ із включенням до терапії супроводу LOLA у пацієнтів із ММ спостерігалась чітка тенденція до зниження вмісту сечовини у 1,4 раза ($p>0,05$), достовірне зменшення активності ГГТП у 1,5 раза ($p<0,05$) і ЛФ – у 1,2 раза ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами, що отримували тільки ХТ.

Проведення ХТ у комбінації з LOLA приводило до зниження вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові хворих на ММ із нормальним ІМТ у 1,7 раза ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами, яким призначали ХТ. Одночасно, за умов застосування LOLA у хворих на ММ вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,3 раза ($p<0,05$), активність аргінази знижувалась у 1,3 раза ($p<0,05$), а вміст цитруліну – у 1,1 раза ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами, яким призначали виключно ХТ. У хворих на ММ із нормальним ІМТ на провідні патогенетичні механізми уражень печінки впливало зменшення об'єму пухлинної маси на фоні специфічної ХТ, оскільки не залежно від призначення LOLA під час другого обстеження відмічалось зниження вмісту ТБК-реактивних, активності каталази, а також – зростання вмісту аргініну, зменшення активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну у сироватці крові без достовірної різниці у групах порівняння [52, 73].

Аналогічна динаміка спостерігалась і у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням, а саме застосування LOLA і її комбінації з УДХК на фоні ХТ попереджувала розвиток гепатотоксичних реакцій, зменшувала прояви оксидативного стресу, порушень аргінін/цитрулінового циклу. Після проведення ХТ у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням із включенням до складу терапії супроводу LOLA і її комбінації з УДХК спостерігалась тенденція до зниження ризику розвитку гепатотоксичних реакцій порівняно із пацієнтами, яким проводили ХТ без застосування

корекції (RR=0,20; CI=0,02-1,41; $p>0,05$). Після специфічної терапії із додатковим призначенням LOLA і її комбінації з УДХК активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 1,9 і 1,6 рази ($p<0,05$) відповідно, активність ГГТП – у 2,1 і 2 рази Од/л ($p<0,05$) відповідно порівняно із пацієнтами, яким застосовували ХТ. Активність ЛФ у сироватці крові хворих, що отримували комбінацію LOLA і УДХК, зменшувалась у 1,5 рази ($55,00\pm 3,29$) проти ($85,10\pm 5,38$) Од/л ($p<0,05$) відносно пацієнтів, яким призначали ХТ.

Проведення ХТ із включенням до складу терапії супроводу LOLA і її комбінації з УДХК у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням супроводжувалось зниженням вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,4 і 1,7 рази ($p<0,05$) відповідно за одночасного зростання активності каталази у 1,6 і у 1,7 рази ($p<0,05$) відповідно у порівнянні із пацієнтами, яким призначали ХТ без гепатопротекторної терапії супроводу.

Водночас, у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням за умов включення до складу терапії супроводу LOLA і її комбінації з УДХК під час другого обстеження вміст аргініну збільшувався у 1,5 і 1,4 рази ($p<0,05$) відповідно відносно показника пацієнтів, яким призначали ХТ. Проте саме за умов комбінованого застосування LOLA і УДХК зафіксовано зниження вмісту цитруліну у 3,2 рази ($p<0,05$) порівняно із хворими на ММ, які отримували ХТ без корекції. Отже, у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням застосування LOLA і її комбінації і УДХК на фоні ХТ попереджувало розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, зменшувало прояви оксидативного стресу і первинні зміни аргінін/цитрулінового циклу. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які свідчать про низьку токсичність схем ХТ ММ і провідне значення у терапії супроводу пацієнтів даної категорії має зниження проявів мінімальної печінкової енцефалопатії, яку було виявлено у всіх хворих у прогресуючій стадії захворювання [73, 314, 326, 435].

Таким чином, на підставі нашого дослідження, яке складалось із експериментальної частини, аналізу даних аутопсій пацієнтів і їх архівних

даних, а також клінічного фрагменту дослідження, були визначені основні патогенетичні механізми, фактори ризику, клінічні і лабораторні прояви уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Наявність надмірної ваги і ожиріння призводить до зростання ймовірності формування гепатотоксичних реакцій, що максимально реалізується у хворих на ГМЛ і ГЛЛ. Основним патогенетичним механізмом цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій є активація оксидативного стресу, яка потенціюється за умов надмірної ваги і ожиріння виснаженням ферментів АОЗ.

В експериментальній частині роботи було продемонстровано значення показників активності аргінази і ОДК як маркерів детоксикаційної і білковосинтетичної функції печінки, порушення яких зафіксовано на фоні НАСГ і потенціюється в умовах доксорубіцин-індукованої гепатотоксичності. Проте дані показники не можуть бути використані у хворих на гострі і хронічні гемобластози з метою оцінки токсичності цитостатиків, оскільки розгорнута клінічна картина онкогематологічного захворювання викликає значні порушення у аргінін/цитруліновому циклі. Останні характеризують різким зростанням активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну на фоні гострих і хронічних гемобластозів, що призводить до формування дефіциту аргініну. Отже, показники активності аргінази і ОДК можуть бути використані як маркери активності пухлинного процесу і ефективності ХТ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у розкритті основних патогенетичних механізмів формування уражень печінки у хворих на гострі та хронічні гемобластози та розробці диференційованого підходу до їх профілактики в динаміці хіміотерапії з урахуванням надмірної ваги і ожиріння на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

1. Розроблена експериментальна модель НАСГ із застосуванням висококалорійної дієти з високим відсотковим вмістом жирів (42,8%) характеризувалась розвитком жирової дистрофії печінки із формуванням синдрому цитолізу (збільшенням активності АЛТ у сироватці крові у 1,9 раза ($p < 0,05$)), прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті печінки (зростання вмісту ТБК-реактивних у 2,5 раза за одночасного зниження активності каталази у 1,2 раза ($p < 0,05$)) та порушеннями показників аргінін/цитрулінового циклу (підвищення у сироватці крові вмісту аргініну у 2,2 раза, зниження активності аргінази у 2,3 раза і вмісту цитруліну – у 1,9 раза; у гомогенаті печінки – зростання рівня аргініну у 1,4 раза, зниження активності аргінази та ОДК у 3,2 і 2,3 раза відповідно та вмісту цитруліну – у 1,7 раза ($p < 0,05$)), накопиченням маси вісцерального жиру, яка у самок в 3 рази більше, ніж у самців.

2. Уведення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньочеревно щурам з модельованим НАСГ призводило до активації процесів ПОЛ у гомогенаті печінки (зростання вмісту ТБК-реактивних у 3,6 рази та зниження активності каталази у 1,9 раза ($p < 0,05$)), порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функції печінки (пригнічення активності аргінази і ОДК у 1,6 і 1,8 раза відповідно, порівняно із інтактними ($p < 0,05$)), та вираженого тотального (центролобулярного і перипортального) підгострого некрозу печінки на тлі жирової дистрофії.

3. Уведення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревно з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів з НАСГ дозволило зменшити прояви оксидативного стресу (зниження вмісту ТБК-реактивних у 2,5 рази і зростання активності каталази у 2,1 рази у гомогенаті печінки порівняно з плацебо ($p < 0,05$)), та запобігти дистрофічним змінам у гепатоцитах порівняно з інтактними.

4. У термінальній стадії ГЛ порушення біохімічних печінкових тестів виявлені у 13 (92,8%) хворих з пухлинною інфільтрацією печінки і у 7 (58%) – за її відсутності. Формування пухлинної інфільтрації печінки супроводжувалось зростанням у сироватці крові хворих на ГЛ активності ЛФ у 1,9 рази, порівняно із хворими без пухлинної інфільтрації печінки ($p < 0,05$), що асоціювалось із збільшенням кількості лейкоцитів ($r = +0,66$; $p = 0,009$) і бластних клітин ($r = +0,69$; $p = 0,006$) у гемограмі.

Формування пухлинної інфільтрації печінки у хворих на ХЛПЗ характеризувалось зростанням активності ЛФ у сироватці крові у 2,1 рази порівняно з пацієнтами без інфільтрації та у 3,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими ($p < 0,05$). Збільшення активності ЛФ підвищує ризик пухлинної інфільтрації печінки ($RR = 7,00$; $95\% \text{ CI} = 1,07-45,90$; $p < 0,05$), що має прямий кореляційний зв'язок з активністю ГГТП ($r = +0,89$, $p = 0,001$).

5. У хворих на ГЛ на фоні надмірної ваги і ожиріння спостерігається зростання ризику розвитку уражень печінки порівняно із хворими з нормальною вагою (52,6% проти 38,1% для ГМЛ; $RR = 1,32$; $95\% \text{ CI} = 0,71-2,43$; $p < 0,05$) і 83,3% проти 38,1% для ГЛЛ; $RR = 1,67$; $95\% \text{ CI} = 1,06-2,61$; $p < 0,05$). Визначальним фактором ушкодження печінки у хворих на ГЛ є гіперлейкоцитоз, який асоціюється із підвищеною активністю ЛФ за нормальної і надмірної ваги у хворих на ГМЛ ($r = +0,69$; $r = +0,53$; $p < 0,05$) відповідно та ГЛЛ ($r = +0,67$; $r = +0,44$; $p < 0,05$).

У хворих на ХЛПЗ наявність надмірної ваги і ожиріння зумовлює зниження ризику розвитку гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів вище $100 \times 10^9/\text{л}$ ($RR = 0,20$; $95\% \text{ CI} = 0,08-0,48$; $p < 0,05$), що супроводжувалось

формуванням тенденції до зниження частоти розвитку уражень печінки порівняно з особами з нормальною вагою (26,7% проти 45% (RR=0,59; 95% CI=0,27-1,27; $p>0,05$).

6. Максимальна вираженість оксидативного стресу спостерігається у хворих на ГМЛ із надмірною вагою та ожирінням, яка характеризується зростанням вмісту ТБК-реактивних і активності каталази у сироватці крові у 1,7 і у 2 рази ($p<0,05$) відповідно, порівняно із практично здоровими, що потенціює порушення у аргінін/цитруліновому циклі.

7. Максимальною гепатотоксичністю володіють схеми індукції ремісії ГМЛ, що реалізуються у хворих із надмірною вагою та ожирінням, призводячи до зростання частоти розвитку гепатотоксичних реакцій (RR=1,36; 95% CI=1,00-1,85; $p<0,05$) переважно змішаного типу (RR=2,4; 95% CI=1,12-5,13; $p<0,05$), що супроводжується посиленням оксидативного стресу (зростання вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням).

8. Призначення SAME на фоні ХТ хворим на ГМЛ із нормальною вагою приводило до зниження ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (RR=0,30; 95% CI=0,11-0,81; $p<0,05$), що супроводжувалось зменшенням проявів оксидативного стресу, зниженням активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові у 2,2, у 2,1 та 3,1 рази відповідно ($p<0,05$) із збереженням стабільного рівня аргініну.

9. Застосування SAME у комбінації з УДХК у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зменшує ризик гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ (RR=0,33; 95% CI=0,15-0,74; RR=0,27; 95% CI=0,10-0,71; $p<0,05$); усуває прояви оксидативного стресу за одночасного зниження активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові у 2,3, у 1,8 та 2,5 рази відповідно ($p<0,05$).

Призначення комбінації SAME з УДХК у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням знижує ризик гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ (RR=0,60; 95% CI=0,36-0,99; RR=0,27; 95% CI=0,10-0,71; $p<0,05$), що

супроводжувалось зменшенням активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові в 2,4, в 1,3 та 2,2 рази відповідно із збереженням стабільного рівня аргініну ($p < 0,05$).

10. У хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою призначення SAME на фоні ХТ дозволяє знизити частоту гепатотоксичних реакцій, обумовлених гемобластозом ($RR=0,14$; $95\% \text{ CI}=0,02-0,96$; $p < 0,05$), що супроводжується усуненням проявів оксидативного стресу, зменшенням активності аргінази та вмісту цитруліну у сироватці крові в 1,6 і у 5,9 рази відповідно за одночасного зростання активності ОДК у 5,9 рази та збереження стабільного рівня аргініну ($p < 0,05$).

11. Призначення комбінації SAME та УДХК хворим на ХЛПЗ попереджувало цитостатик-індуковані ураження печінки шляхом зниження вмісту ТБК-реактивних у 2,3 рази і зростання активності каталази у 1,5 рази у сироватці крові ($p < 0,05$) порівняно із хворими, які отримували ХТ, та нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу.

12. Проведення ХТ у хворих на ММ із нормальною вагою супроводжувалось тенденцією до зменшення частоти розвитку уражень печінки, що на фоні додаткового призначення LOLA приводило до зниження вмісту ТБК-реактивних у 1,3 рази ($p < 0,05$), активності аргінази і вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,4 і 6,3 рази відповідно ($p < 0,05$) поряд із нормалізацією активності ОДК і збереженням стабільного рівня аргініну порівняно із первинним обстеженням.

13. Комбінація LOLA і УДХК у хворих на ММ із надмірною вагою та ожирінням впливає на провідні патогенетичні механізми формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій шляхом нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу, усунення оксидативного стресу (зниження вмісту ТБК-реактивних у 1,8 рази за одночасного зростання активності каталази у 1,7 рази ($p < 0,05$)) порівняно із хворими, які отримували ХТ без супровідної терапії гепатопротекторами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення активності ЛФ у комбінації з ГГТП у сироватці крові доцільно використовувати у якості опосередкованих маркерів пухлинної інфільтрації тканин печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози.

2. Наявність гіперлейкоцитозу у хворих на ГЛ ($>30 \times 10^9/\text{л}$) і ХЛ ($>100 \times 10^9/\text{л}$) лейкемії – важливий предиктор пухлинної інфільтрації печінки.

3. У хворих на ГЛ та ХЛПЗ із нормальним ІМТ з метою профілактики розвитку гепатоксичних реакцій з 1-го дня кожного циклу програмного лікування рекомендоване призначення SAMe у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно на 0,9% розчині натрію хлориду 200 мл протягом 10 днів, з подальшим пероральним його прийомом у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 18 днів.

4. Хворим на ГЛ та ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням схема профілактики розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій повинна включати комбіноване призначення SAMe 1500 мг на добу (з 1-го по 10-й дні 1000 мг внутрішньовенно крапельно на 0,9% розчині натрію хлориду 200 мл і 500 мг перорально; з 11-го по 28-й дні – перорально 1500 мг у два прийоми у першу половину доби) і УДХК перорально 15 мг/кг на добу з 1-го по 28-й день лікування, розподіляючи дозу на два прийоми.

5. Хворим на ММ із нормальним ІМТ з метою профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності впродовж 6 місяців, починаючи з 1-го дня 1-го циклу ХТ і у інтервалах між курсами рекомендовано застосування LOLA перорально у дозі 15 мг на добу у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води.

6. Хворим на ММ із надмірною вагою і ожирінням з метою профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності доцільно призначати комбінацію LOLA у дозі 15 мг на добу у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, і УДХК перорально 15 мг/кг/день у якості ад'ювантної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мединформ, 2018. 579 с
2. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики гістологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328с.
3. Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Марченко НВ. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2010;1:3-10.
4. Бивалькевич НВ, Денисенко ЮК, Новгородцева ТП. Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени. РЖГГК. 2015;4:39-45.
5. Бойко ОА, Лусенко ВС. Визначення активності аргінази в тканинах. Фізіол журн. 1972;XVIII(5):703-5.
6. Буеверов АО, Богомоллов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2009;1:3-9.
7. Буеверов АО. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить. Клинические перспективы гастроэнт, гепатол. 2007;5:13-8.
8. Ватутин НТ, Склянная ЕВ, Эль-Хатиб МА, Старченко СВ, Макарова МВ. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. Российский онкологический журнал. 2016;21(6):325-33. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333
9. Висмонт ФИ, Лобанова ВВ. Участие аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх наук. 2017;3:15-21.
10. Волкова МА, редактор. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2007. 2-е изд; 1120 с.

11. Вьючнова ЕС, Маев ИВ, Бабина СМ. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2010;3:3-11.
12. Галимова СФ. Лекарственные поражения печени (часть 1 и часть 2). Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2012;3:38-48.
13. Гилман АГ, редактор. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. 1268-84.
14. Граник ВГ. Метаболизм L-аргинина (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):3-20.
15. Денисова ЕН. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови. Гематол и трансфузиол. 2013;58(2):40-6.
16. Домникова НП, Непомнящих ГИ, Мезенцева ГА, Тетерина НВ. Патоморфология и клинические особенности поражения печени при гемобластозах. Сиб Журн Гастроэнтерол, гепатол. 2003;16:189 – 91.
17. Домникова НП, Непомнящих ГИ, Тетерина НВ. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами. Бюллетень СО РАМН. 2008;6(134):41-6.
18. Журавльова ЛВ, Лавриненко ВМ, Хворостінка ВМ. Жирова дистрофія печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу: шляхи оптимізації лікування. 2010;7(143):58-62.
19. Запорожець ТЮ, Лоскутова ІВ. Епідеміологія, етіологія, патогенез та перебіг неалкогольного стеатогепатиту у сполученні з остеопорозом. Медицина. Фітотерапія. Часопис. 2014;2:24.
20. Ивашкин ВТ, Буеверов АО, редакторы. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2009. 296 с.

21. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). М:ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2009. 20 с.

22. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО, и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;2:19–23.

23. Казюлин АН, Вельшер ЛЗ, Данилевская НН, Маевская ЕА. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии онкогематологических заболеваний и возможности ее коррекции. Фарматека. 2012;8:37-44.

24. Клярицкая ИЛ, Максимова ЕВ. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии у больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска. Сучасна гастроентерологія. 2012;2(64):128-34.

25. Комова АГ, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(5):36 – 41.

26. Корнеева ОН, Драпкина ОМ, Буеверов АО, Ивашкин ВТ. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клин персп гастроэнтерол и гепатол. 2005;4:21-4.

27. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.

28. . Крячок ИА, Бебешко ВГ. Современные подходы к терапии хронического лимфолейкоза: возможности и перспективы. Український медичний часопис. 2003;4(36):5-20.

29. Крячок І.А., Титоренко І.Б. Кардіотоксичність при проведенні хіміотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами. Клиническая онкология. 2014; 1: 69-73

30. Курмуков ИА. Лекарственные поражения печени при лечении онкогематологических заболеваний. Клиническая онкогематология. 2010;1:60-7.

31. Ларин АС, Ткач СМ. Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Здоров'я України. 2016;2 (40):20–1.

32. Лиманець ТВ, Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль дисбалансу системи оксиду азоту в розвитку антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця. Світ медицини та біології. 2016; 3(57):35-40.

33. Максимчук НО, Коновчук ВМ. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(вип.1(81):205-10.

34. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. Сучасна гастроентерологія. 2019;4(108):5-11. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-5>

35. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію групи стандартного ризику. Український терапевтичний журнал. 2019;1:57-62. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-57>

36. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62.

37. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на гострі лейкемії у динаміці хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної

стоматологічної академії. 2020; 20(вип.1(69):23-8.
DOI:<https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.23>.

38. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Роль оксидативного стресу в патогенезі формування уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Сучасна гастроентерологія. 2020;1(111):11-6. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-11>

39. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Львівський клінічний вісник. 2020;2(30):8-13. Doi:10.25040/lkv2020.02.008

40. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту у щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;Том19,2(72):11-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.2>

41. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив хіміотерапії на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію із супутнім ожирінням. Медичні перспективи. 2020;25(2):103-8. doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206378.

42. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль змін активності аргінази і орнітин-декарбоксилази у патогенезі уражень печінки у хворих на гострі лейкемії із супутнім ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2(94):63-9. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.45>

43. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Щербак ОВ. Роль урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці уражень печінки на фоні хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії із супутнім ожирінням. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):77-80.

44. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70)):156-61. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156>

45. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>

46. Маслова ГС. Роль оксидативного стресу у формуванні доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):128-32.

47. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"

48. Непомнящих ГИ, Постникова ОА, Домникова НП, Бакарев МА. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях. Сибирский онкологический журнал. 2012;1(49):26-30.

49. Павлов ВН, Рахматуллина ИР, Фархутдинов РР, Пушкарев КВ, Данилко КВ, Галимова ЭФ, и др. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы. Креативная хирургия и онкология. 2017;7(2):54-61. doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61

50. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гопко ОФ, Щербак ОВ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №116-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

51. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

52. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>
53. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Сімейна медицина. 2020;3(89):20-3.
54. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла і ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-5. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-21>
55. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2020;2:14-9. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-14>
56. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22.
57. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Роль S-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій. Світ медицини та біології. 2019;4(70):159-63.
58. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №115-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.
59. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ, Непорада КС, Гопко ОФ. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 146771 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28. № u 2020 05715, заявл. 04.09.2020; опубл. 17.03.2021. Бюл. №11.

60. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина; 1977;66-68 с.

61. Степанов ЮМ, Завгородня ОЮ. Неалкогольна жирова хвороба печінки в осіб з нормальною вагою: сучасні уявлення та підходи (огляд літератури). Гастроентерологія. 2020;54(3):179-187. DOI: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211738

62. Стюарт Дж, Янг Дж. Швачкина ЮП, редактор. Перевод с англ. Мишина ГП. Твердофазный синтез пептидов. Москва:Мир;1971. с. 129-130

63. Тетерина НВ. Патоморфологическое и клиническое исследование печени при лимфопролиферативных заболеваниях и острых лейкозах: [диссертация]. Новосибирск: 2015; 136 с.

64. Ткач СМ, Пучков КС, Чеверда ТЛ. Частота, возможные механизмы развития и новые биомаркеры идиосинкразийных медикаментозно-индуцированных повреждений печени. Український терапевтичний журнал. 2016;1:105-15.

65. Фадеенко ГД, Кравченко НА, Виноградова СВ. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов. Сучасна гастроентерологія. 2006;4:13-6.

66. Фадеенко ГД, Кушнир ИЭ, Можина ТЛ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА. Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2019;3:58-65.

67. Хворостинка ВМ, Бобронникова ЛР. Корекція метаболічних порушень при жировій дистрофії печінки. Ліки України. 2004;7–8:50–3.

68. Храмов ВА. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:14-5.

69. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591-2.

70. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Доктор.Ру. 2019; 3(158): 11–4. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14
71. Чернова ВМ. Патологія печінки при захворюваннях крові. Сучасна гастроентерологія. 2016;3:105-13.
72. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol. 2015;7:846-58. doi: [10.4254/wjh.v7.i6.846](https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.846)
73. Abdo-Francis JM, Pérez HJL, Hinojosa RA, Hernández-Vásquez J. Use of L-ornitin L-aspartate (LOLA) reduce time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy. Rev Gastroenterol Mex. 2010;75(2):135-41.
74. Abdulrahman AA, Patel KH, Yang T, Koch DD, Sivers SM, Smith GH, et al. Is a 500-cell count necessary for bone marrow differentials? a proposed analytical method for validating a lower cutoff. Am J Clin Pathol. 2018;150(1):84-91. doi: [10.1093/ajcp/aqy034](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy034).
75. Abo-Salem OM, Abd-Ellah MF, Ghonaim MM. Hepatoprotective activity of quercetin against acrylonitrile – induced hepatotoxicity in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2011;25(6):386-92. doi: [10.1002/jbt.20406](https://doi.org/10.1002/jbt.20406).
76. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Gine E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. Blood. 2009;114(10):2044-50. doi: [10.1182/blood-2009-04-214346](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-214346).
77. Afsar T, Razak S, Almajwal A. Effect of Acacia hydaspica R. Parker extract on lipid peroxidation, antioxidant status, liver function test and histopathology in doxorubicin treated rats. Lipids in Health and Disease. 2019;18:126. doi: [10.1186/s12944-019-1051-2](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1051-2)
78. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, 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. doi: [10.1182/blood-2017-12-820910](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910).

79. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. NASH Clinical Research Network. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77. DOI: [10.1002/hep.28776](https://doi.org/10.1002/hep.28776)
80. Alachkar H, Fulton N, Sanford B, Malnassy G, Mutonga M, Larson RA, et al. Expression and polymorphism (rs4880) of mitochondrial superoxide dismutase (SOD2) and asparaginase induced hepatotoxicity in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics Journal*. 2017;17(3):274-9. doi: [10.1038/tpj.2016.7](https://doi.org/10.1038/tpj.2016.7)
81. Alexopoulou A, Koskinas J, Deutsch M, Delladetsima J, Kountouras D, Dourakis S. Acute liver failure as the initial manifestation of hepatic infiltration by a solid tumor: report of 5 cases and review of the literature. *Tumori*. 2006;92(4):354-7.
82. Al-Koussa H, Mais NE, Maalouf H, Abi-Habib R, El-Sibai M. Arginine deprivation: a potential therapeutic for cancer cell metastasis? A review. *Cancer Cell Int*. 2020;20:150. DOI: [10.1186/s12935-020-01232-9](https://doi.org/10.1186/s12935-020-01232-9)
83. Andersen MA, Moser CE, Lundgren J, Niemann CU. Epidemiology of blood-stream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia*. 2019;33(3):662-70. doi: [10.1038/s41375-018-0316-5](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0316-5).
84. Anderson MA, Tam C, Lew TE, Juneja S, Juneja M, Westerman D, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood*. 2017;129(25):3362-70. doi: [10.1182/blood-2017-01-763003](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-763003).
85. Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, Martinez-Cuadron D, Barragan E, Garcia R, et al. Chromosomal abnormalities and prognosis in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a pooled analysis of individual patient data from nine international cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2632-42. doi: [10.1200/JCO.19.00416](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00416).

86. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
87. Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(1):1–16.
88. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
89. Asai A, Chou PM, Bu HF, Wang X, Rao MS, Jiang A, et al. Dissociation of hepatic insulin resistance from susceptibility of nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat and high-carbohydrate diet in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(6):G496–504. doi: 10.1152/ajpgi.00291.2013 PMID: 24436353
90. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 2015;126(23):391. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.391.391>
91. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, Lauwers-Cances V, Petrucci MT, Richardson PG, et al. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):8001.
92. Aviles A, Herrera J, Ramos E, Ambriz R, Aguirre J, Pizzuto J. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(11):912-3.
93. Azad A, Chang P, Devuni D, Bichoupan K, Kesar V, Andrea D, et al. Real World Experience of Drug Induced Liver Injury in Patients Undergoing Chemotherapy. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;2(3). Available from: <http://www.imedpub.com/articles/real-world-experience-of-drug-induced-liver-injury-in-patients-undergoing-chemotherapy.php?aid=23414> doi: 10.21767/2575-7733.1000047

94. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. doi: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
95. Bahirwani R, Reddy KR. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin liver Dis*. 2014;34(2):162-71. doi: [10.1055/s-0034-1375957](https://doi.org/10.1055/s-0034-1375957).
96. Bagrij MM, Dibrova VA, Popadinec' OG, Grishchuk MI. Metodiki gistologichnih doslidzhen' monografiya; za red. Bagriya MM, Dibrovi A. Vinnicya: Nova kniga, 2016: 328 s.
97. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-16. doi: [10.1182/blood-2018-09-873083](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-873083).
98. Bigarella CI, Liang R, Ghaffari S. Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development*. 2014;141(22):4206-18. doi: [10.1242/dev.107086](https://doi.org/10.1242/dev.107086).
99. Bilgic S, Ozgocmen M. The protective effect of misoprostol against doxorubicin induced liver injury. *Biotech Histochem*. 2019;94(8):583-91. doi: [10.1080/10520295.2019.1605457](https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1605457).
100. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:[10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198:aidcncr2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198:aidcncr2820480131>3.0.co;2-v).
101. Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590-603. doi: [10.1002/hep.28323](https://doi.org/10.1002/hep.28323).
102. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a

multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9348.

103. Boudin L, Patient M, Tsogou PTN, Roméo E, Blade JS, Jauréguiberry JP. Successful treatment with ribavirine for chronic hepatitis E in chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutinib. *Bull Cancer*. 2019;106(1):84-5. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.11.011.

104. Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood*. 2015;125:2621-9. doi: 10.1182/blood-2014-09-570192.

105. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, using Diacetyl Monoxime. *Analytical Biochemistry*. 1980;107:424-31. DOI: 10.1016/0003-2697(80)90404-2

106. Breccia M, Mazarella L, Bagnardi V, Disalvatore D, Loglisci G, Cimino G, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012;119(1):49–54. doi: 10.1182/blood-2011-07-369595.

107. Bretones G, Alvarez MG, Arango JR, Rodriguez D, Nadeu F, Prado MA, et al. Altered patterns of global protein synthesis and translational fidelity in RPS15-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(22):2375-88. doi: 10.1182/blood-2017-09-804401

108. Brion A, Mahe B, Kolb B, Audhuy B, Colombat P, Maisonneuve H, et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):542-8. doi: 10.1038/bmt.2011.117.

109. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, Del Principe MI, Fraboni D, Ottone PPT, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(13):2295-303. doi: 10.1182/blood-2009-12-258178.

110. Bullinger L, Dohner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-46. doi: 10.1200/JCO.2016.71.2208.
111. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(10):1011-9. doi: 10.1182/blood-2018-10-879429.
112. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3360-8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
113. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3): 213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
114. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031-42. doi: 10.1182/blood-2018-08-870238.
115. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood.* 2020;135(15):1204-13. doi: 10.1182/blood.2018884940.
116. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev.* 2018;98(2):641-65. doi: 10.1152/physrev.00037.2016
117. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
118. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem.* 2009;16(25):3267-85.

119. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1.
120. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (Alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016;91(2):199-204. doi: 10.1002/ajh.24230.
121. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012;36(7):868–75. doi: 10.1016/j.leukres.2011.12.020.
122. Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2012;119(21):4845-50. doi: 10.1182/blood-2011-06-362830
123. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, Dimopoulos MA, Hajek R, Pantani L, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol*. 2016; 34(15):8000.
124. Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective Effects of Silymarin against Doxorubicin-induced Toxicity. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2011;12(10):2697-704.
125. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
126. Charbonneau A, Marette A. Inducible nitric oxide synthase induction underlies lipid-induced hepatic insulin resistance in mice: potential role of tyrosine

nitration of insulin signaling proteins. *Diabetes*. 2010;59(4):861-71. doi: 10.2337/db09-1238.

127. Chaudhary D, Khatiwada S, Sah SK, Tamang MK, Bhattacharya S, Jha CB. Effect of doxorubicin on histomorphology of Liver of Wistar Albino Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4:186-90. doi: 10.17265/2328-2150/2016.04.005

128. Chaudhary D, Ahmed S, Liu N, Marsano-Obando L. Acute Liver failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum. *ACG Case Rep J*. 2017;4:e23. doi: 10.14309/crj.2017.23.

129. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503-14. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016

130. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non- Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

131. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014073.

132. Chung-man HJ, Zheng S, Comhair SA, Farver C, Erzurum SC. Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer. *Cancer Res*. 2001;61(23):8578-85.

133. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(10):579-90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150.

134. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during

or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131(15):1704-11. doi: 10.1182/blood-2017-06-788133.

135. Cramer P, Tresckow JV, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, Al-Sawaf O, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1215-28. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30414-5.

136. Cull AH, Mahendru D, Snetsinger B, Good D, Tyryshkin K, Chesney A, et al. Overexpression of arginase 1 is linked to DNMT3A and TET 2 mutations in lower-grade myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2018;65:5-13. doi: 10.1016/j.leukres.2017.12.003

137. Cullen JJ, Mitros FA, Oberley LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003;26(1):23-7.

138. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2211- 7. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4108.

139. Da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*. 2016;128(17):2181-3. doi: 10.1182/blood-2016-07-724740.

140. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Maso LD, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2254-68. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.003.

141. De Santo C, Booth S, Vardon A, Cousins A, Tubb V, Perry T, et al. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the

pegylated-recombinant arginase I BCT-100. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1490-502. doi: 10.1002/ijc.31170.

142. De Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017;102(10):1629-39. doi: 10.3324/haematol.2017.164103

143. Delgado J, Doubek M, Baumann T, Kotaskova J, Molica S, Mozas P, 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.

144. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2568-74. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8864.

145. Dhakal P, Lyden E, Lee A, Michalski J, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, et al. Effects of Obesity on Overall Survival of adults with acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(3):e131-6. doi: 10.1016/j.clml.2019.11.001.

146. Diamanti J, Mezzetti B, Giampieri F, Alvarez – Suarez JM, Quiles JL, Gonzalez-Alonso A, et al. Doxorubicin-induced oxidative stress in rats is efficiently counteracted by dietary anthocyanin differently enriched strawberry (*Fragaria × ananassa* Duch). *J Agric Food Chem*. 2014;62(18):3935-43. doi: 10.1021/jf405721d.

147. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1):27–38.

148. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San – Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. doi: 10.1056/NEJMoa1607751.

149. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976–84.

150. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-7. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.

151. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.

152. Dou L, Shi X, He X, Gao Y. Macrophage phenotype and function in liver disorder. *Front Immunol*. 2020;10:3112. doi: 10.3389/fimmu.2019.03112.

153. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9):892-902. doi: 10.1182/blood-2018-01-826008.

154. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519–27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.

155. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:139–144.

156. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions and the new reality. *Blood*. 2015;125(17):2605-13. doi: 10.1182/blood-2014-12-570200

157. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-Asparaginase via release of

glutamine. *Cancer Res.* 2013;73(10):2998-3006. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4402.

158. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

159. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):v78-84. doi: 10.1093/annonc/mdv303.

160. EI-Sayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abou-EI-Magd RF, Gaur RL, Fernando A, et al. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *Int J Biol Sci.* 2009;5:466-73.

161. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874) - the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):47–51. doi: 10.1093/ndt/gfm517.

162. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jaquillat C, Boiron M, Bernard G, et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood.* 1968;32(4):507-23.

163. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1997;11(10):1661–4. doi: 10.1038/sj.leu.2400783.

164. Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research. Given by the National Committee for Research Ethics in Science and Technology (NENT). 2018; Available from <https://www.forskningsetikk.no/en/guidelines/science-and-technology/ethical-guidelines-for-the-use-of-animals-in-research/>

165. Ethical Principles and Guidelines for Experiments on Animals (2005). Codes of ethics collection. 2005; Available from <http://ethics.iit.edu/ecodes/node/4554>

166. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

167. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes – Explanatory Report –[1986] COETSER 1 (18 March 1986). European Treaty Series.1986;123. Available from <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>

168. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beçkaç M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239–47. doi: 10.1182/blood-2011-03-341669.

169. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1351-8. doi: 10.3324/haematol.2016.148825

170. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780–91. doi: 10.1038/leu.2012.336.

171. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*. 2013;27(5):997-9. doi: 10.1038/leu.2012.303.

172. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):vi138-43. doi: 10.1093/annonc/mdt320.
173. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
174. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, 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. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
175. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012;307:491–7.
176. Fornecker LM, Aurrant-Schleinitz T, Michallet AS, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy MS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol.* 2015;90(6):511-4. doi: 10.1002/ajh.23999.
177. Frau Maddalena, Feo F, Pascale RM. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031.
178. Freeman SD, Hills RK, Russell NH, Cloos J, Kelder A, Ossenkoppele GJ, et al. Induction response criteria in acute myeloid leukaemia: implications of a flow cytometric measurable residual disease negative test in refractory adults. *Br J Haematol.* 2019;186(1):130-3. doi: 10.1111/bjh.15698.
179. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, et al. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1486-97. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3425.
180. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol.* 2013;58(4):824-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.018.

181. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel GM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997-1007. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226
182. Ganzel C, Manola J, Douer D, Rowe JM, Fernandez HF, Pajetta EM, et al. Extramedullary disease in adult acute myeloid leukemia is common but lacks independent significance: analysis of patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008. *J Clin Oncol*. 2016;34(29):3544-53. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5892.
183. Geck RC, Foley JR, Stewart TM, Asara JM, Casero RA, Toker A. Inhibition of the polyamine synthesis enzyme ornithine decarboxylase sensitizes triple-negative breast cancer cells to cytotoxic chemotherapy. *J Biol Chem*. 2020;295(19):6263-77. doi: 10.1074/jbc.RA119.012376.
184. George CB, Mansour RP, Redmond J, Gandara DR. Hepatic dysfunction and jaundice following high-dose cytosine arabinoside. *Cancer*. 1984;54(11):2360-2. doi: 10.1002/1097-0142(19841201)54:11<2360:aid-cnrc2820541109>3.0.co;2-d.
185. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet*. 2017;49(3):332-40. doi: 10.1038/ng.3756.
186. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(17):1955-9. doi: 10.1182/blood-2017-11-818286.
187. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61. doi: 10.1200/JCO.19.03355.
188. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic

lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol.* 2013;24(3):561-76. doi: 10.1093/annonc/mds517.

189. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;136(4):624-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06476.x.

190. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(12):2039–51. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016.

191. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem.* 2017;398(10):1095-1108. doi: 10.1515/hsz-2017-0131. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05303.x>

192. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-32. doi: 10.1182/blood-2017-02-735290.

193. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984

194. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29(7):1602-4. doi: 10.1038/leu.2015.14.

195. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
196. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol.* 2018;180(5):666-79. doi: 10.1111/bjh.15080.
197. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436.
198. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, Nugent EA, Patel Y, Flora R, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3650-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1533.
199. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
200. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
201. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
202. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are

independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99(3):1023-9. doi: 10.1182/blood.v99.3.1023.

203. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008; 57(8):1156-65. doi: 10.1136/gut.2007.122176.

204. Hebbard L, George J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(1):35-44. doi: 10.1038/nrgastro.2010.191.

205. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, Altmüller J, Thiele H, Bahlo J, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood*. 2016;128(3):395-404. doi: 10.1182/blood-2016-01-691550.

206. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.

207. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand*. 1957;159:189-94.

208. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-9. doi: 10.1200/JCO.19.00894.

209. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5.

210. Hilmer SN, Cogger VC, Muller M, Le Couteur DG. The hepatic pharmacokinetics of doxorubicin and liposomal doxorubicin. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(8):794-9.

211. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Eckart MJ, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017;31(12):2833-7. doi: 10.1038/leu.2017.246.
212. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
213. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowcki K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286.
214. Huang Z, Fu J, Zhang Y. Nitric Oxide Donor-Based Cancer Therapy: Advances and Prospects. *J Med Chem*. 2017;60(18):7617-35. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01672.
215. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Derolf AR, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208-14. doi: 10.1002/ajh.23908.
216. Hwang TS, Choi HK, Han HS. Differential expression of manganese superoxide dismutase, and catalase in gastric adenocarcinoma and normal gastric mucosa. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):474-9.
217. Ibrahim HG, Attia N, Hashem Fatma EZ, Heneidy Moushira AR. Cerium oxide nanoparticles: in pursuit of liver protection against doxorubicin-induced injury in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:773-81. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.075.
218. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943-55.

219. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-90. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
220. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2683–96.
221. Iyamu EW, Asakura T, Woods GM. A colorimetric microplate assay method for high-throughput analysis of arginase activity in vitro. *Anal Biochem.* 2008;383(2):332-4. doi: 10.1016/j.ab.2008.08.016.
222. Jang YY, Sharkis SJ. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygen niche. *Blood.* 2007;110(8):3056-63.
223. Jeddi R, Ghédira H, Mnif S, Gouider E, Fenaux P, Meddeb B. High body mass index is an independent predictor of differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(4):545–7. doi: 10.1016/j.leukres.2009.09.017
224. Johansson U, Bloxham D, Couzens S, Jesson J, Morilla R, Erber W, et al. Guidelines on the use of multicolour flow cytometry in the diagnosis of haematological neoplasms. *Br J Haematol.* 2014;165(4):455-88. doi: 10.1111/bjh.12789.
225. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids M, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9.
226. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Hinai AA, Zeilemaker A, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa1716863.

227. Joshi M, Sodhi KS, Pandey R, Singh J, Goyal S, Prasad S, et al. Cancer Chemotherapy and hepatotoxicity: an update. *Indo American Journal of Pharm Research*. 2014;4(06):2976-84. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/271836801>

228. Joshi-Barve S, Kirpich I, Cave MC, Marsano LS, McClain C. Alcoholic, Nonalcoholic, and Toxicant-Associated Steatohepatitis: Mechanistic Similarities and Differences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(4):356-67. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006.

229. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf A, Garelius H, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia*. 2017;31(3):728-31. doi: 10.1038/leu.2016.312

230. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–87. doi: 10.1182/blood-2008-07-172007.

231. Kantorova B, Malcikova J, Smardova J, Pavlova S, Trbucek M, Tom N, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia: comparison of different detection methods. *Tumour Biol*. 2015;36(5):3371-80. DOI: 10.1007/s13277-014-2971-0

232. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn*. 1958;53:457–481.

233. Kaplowitz N. Drug – Induced Liver Injury. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(Suppl 2):S44-8. doi: 10.1086/381446.

234. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77. doi: 10.1200/JCO.18.01580.

235. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult

patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45. doi: 10.1182/blood-2010-08-301713

236. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-81. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

237. Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, Compain C, Gaston AT, Clement M, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. *PLoS One*. 2010;5(1):e8852. doi: 10.1371/journal.pone.0008852.

238. Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. *Dis Model Mech*. 2018;11(8):dmm033332. doi: 10.1242/dmm.033332.

239. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *The Oncologist*. 2001;6:162-76. doi: 10.1634/theoncologist.6-2-162

240. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings is suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661-70. doi: 10.1002/hep.26709.

241. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(2):124-31.

242. Kolitz JE, George SL, Benson Jr DM, Maharry K, Marcucci G, Vij R, et al. Recombinant interleukin-2 in patients aged younger than 60 years with acute myeloid leukemia in first complete remission: Results from Cancer and Leukemia Group B 19808. *Cancer*. 2014;120(7):1010–7. doi: 10.1002/cncr.28516.

243. Kolitz JE, George SL, Dodge RK, Hurd DD, Powell BL, Allen SL, et al. Dose escalation studies of cytarabine, daunorubicin, and etoposide with and without multidrug resistance modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia younger than 60 years: final induction results of Cancer and

Leukemia Group B Study 9621. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4290–301. doi: 10.1200/JCO.2004.11.106.

244. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):746–54. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2010.

245. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland C, Schaich M, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet.* 2010;376(9757):2000-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62105-8.

246. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8): e328–e46.

247. Kuzu M, Yildirim S, Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C, Türk E, et al. Protective effect of morin on doxorubicin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Chem Biol Interact.* 2019;308(1):89-100. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.017.

248. Kwei KA, Finch JS, Thompson EI, Bowden GT. Transcriptional repression of catalase in mouse skin tumor progression. *Neoplasia.* 2004;6(5):440-8.

249. Lai HS, Lin WH, Chen PR, Wu HC, Lee PH, Chen WJ. Effects of a high-fiber diet on hepatocyte apoptosis and liver regeneration after partial hepatectomy in rats with fatty liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(6):401-7.

250. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PN, Ho JC. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncology Reports.* 2018;40(4):1994-2004. doi: 10.3892/or.2018.6598.

251. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and

safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9. doi: 10.3324/haematol.2018.188888.

252. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-92. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6112.

253. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152(4):714-26. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.019.

254. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1418–21. doi: 10.1002/ijc.23176.

255. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30(5):1005–17. doi: 10.1038/leu.2015.356.

256. Leblebjian H, DeAngelo DJ, Skirvin JA, Stone RM, Wadleigh M, Werner L, et al. Predictive factors for all-trans retinoic acid-related differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res*. 2013;37(7):747–51. doi: 10.1016/j.leukres.2013.04.011.

257. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003;349(5):474-85. doi: 10.1056/NEJMra021844.

258. Leise MD, Poterucha JJ, Talwallkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.

259. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin Norht Am*. 2000;84:1275-311.

260. Lieber CS, Leo MA, Mak KM, Xu Y, Cao Q, Ren C, et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):502–9.

261. Lin YH. MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4497. doi: 10.3390/ijms20184497
262. Lipsanen V, Leinonen P, Alhonen L, Jänne J. Hypomethylation of ornithine decarboxylase gene and erb-A1 oncogene in human chronic lymphatic leukemia. *Blood*. 1988;72(6):2042-4.
263. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621–31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.
264. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686–90. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171
265. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in Liver Health, Injury, and Cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011.
266. Ludin A, Gur-Cohen S, Golan K, Kayfmann KB, Itkin T, Medaglia C, et al. Reactive oxygen species regulate hematopoietic stem cells self-renewal, migration and development, as well as their bone marrow microenvironment. *Antiox Redox Signal*. 2014;21(11):1605-19. doi: 10.1089/ars.2014.5941
267. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12956–80. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12956
268. Machado MV, Michelotti GA, Xie G, de Almeida TP, Boursier J, Bohnic B, et al. Mouse Models of Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis Reproduce the Heterogeneity of the Human Disease. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127991. doi:10.1371/journal.pone.0127991
269. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721–9. doi: 10.1038/leu.2015.80.
270. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-

update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32(5):1070-80. doi: 10.1038/s41375-017-0007-7.

271. Maldonado LY, Arsene D, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in cancers: Mechanisms of dysregulation and implications for therapy. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(2):107-17. doi: 10.1177/1535370217740860.

272. Mansouri E, Jangaran A, Ashtari A. Protective effects of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(5):273-7. doi: 10.4149/BLL_2017_054.

273. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163–70.

274. Maor Y, Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *Int J Hepatol*. 2013;2013:815105. doi: 10.1155/2013/815105.

275. Ma-On C, Sanpavat A, Whongsiri P, Suwannasin S, Hirankarn N, Tangkijvanich P, et al. Oxidative stress indicated by elevated expression of Nrf2 and 8-OHdG promotes hepatocellular carcinoma progression. *Med Oncol*. 2017;34(4):57. doi: 10.1007/s12032-017-0914-5.

276. Marigo I, Zilio S, Desantis G, Mlecnik B, Agnellini AHR, Ugel S, et al. T Cell Cancer Therapy Requires CD40-CD40L Activation of Tumor Necrosis Factor and Inducible Nitric – Oxide – Synthase – Producing Dendritic Cells. *Cancer Cell*. 2016;30(3):377-90. doi: 10.1016/j.ccell.2016.08.004.

277. Maslova GS, Skrypnyk IM, Yeroshenko GA. Morphological features of doxorubicin-induced liver damage associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Світ медицини та біології*. 2020;3(73):189-94. DOI 10.26724/2079-8334-2020-3-73-189-194

278. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192.

279. Maslova G, Skrypnyk I, Lymanets T. The role of arginine/citrulline cycle disorders in the liver injury pathogenesis in acute myeloid leukemia patients with concomitant obesity. *Annals of Oncology journal*.2020 (31), Issue S4: S655-656.

280. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, Gulia AL, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012;120(13):2581–8. doi: 10.1182/blood-2012-05-427815.

281. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1050- 6. doi: 10.1093/annonc/mdx031.

282. Mazzarella L, Durfort T, Pelicci PG. Modelling the influence of diet on APL identifies Insulin-Growth Factor 1 as a central mediator and provides a mechanistic rationale for therapeutic weight loss. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*; 2013; p. Abstract 833.

283. McCrann DJ, Eliades A, Makitalo M, Matsuno K, Ravid K. Differential expression of NADPH oxidases in megakaryocytes and their role of polyploidy. *Blood*. 2009;114(6):1243-9. doi: 10.1182/blood-2008-12-195883.

284. Medeiros BC, Othus M, Estey EH, Fang M, Appelbaum FR. Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(9):1401- 4.

285. Mells JE, Fu PP, Sharma S, Olson D, Cheng L, Handy JA, et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(2):G225–35. doi: 10.1152/ajpgi.00274.2011

286. Menegon S, Columbano A, Giordano S. The dual roles of Nrf2 in cancer. *Trends Mol Med*. 2016;22(7):578-93. doi: 10.1016/j.molmed.2016.05.002.

287. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Annals of Hepatology*. 2020;19(6):597-601. doi: 10.1016/j.aohep.2019.11.012.

288. Miguet L, Lennon S, Baseggio L, Traverse-Glehen A, Berger F, Perrusson N, et al. Cell-surface expression of the TLR homolog CD180 in circulating cells from splenic and nodal marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2013;27(8):1748-50. doi: 10.1038/leu.2013.3.
289. Ming XF, Rajapakse AG, Yepuri G, Xiong Y, Carvas JM, Ruffieux J, et al. Arginase II promotes macrophage inflammatory responses through mitochondrial reactive oxygen species, contributing to insulin resistance and atherogenesis. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e000992. doi: 10.1161/JAHA.112.000992.
290. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229.
291. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018;97(10):2005-8. doi: 10.1007/s00277-018-3350-5.
292. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(4):775–83. doi: 10.1182/blood-2008-07-168617.
293. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3076–3084.
294. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimen for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3):731–5. doi: 10.1182/blood.v99.3.731.

295. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569–74. doi: 10.1182/blood-2016-01-693580.

296. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621–34. Doi:10.1056/NEJMoa1516282

297. Moreau P, Miguel JS, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(4):iv52-61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.

298. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.

299. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam MB, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2971-9. doi: 10.1200/JCO.2005.04.021.

300. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118(5):1231–8. doi: 10.1182/blood-2011-02-338665.

301. Motohashi H, Kimura M, Fujita R. NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. *Blood*. 2010;115(3):677-86. doi: 10.1182/blood-2009-05-223107

302. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):638–51. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x.

303. Murray B, Barbier-Torres L, Fan W, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in liver cancers. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4300-19. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4300
304. Mussai F, Egan S, Higginbotham-Jones J, Perry T, Beggs A, Odintsova E, et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood.* 2015;125(15):2386-96. doi: 10.1182/blood-2014-09-600643.
305. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin – induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs.* 2016;27(1):17-23. doi: 10.1097/CAD.0000000000000299.
306. Navarro LA, Wree A, Povero D, Berk MP, Eguchi A, Ghosh S, et al. Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis. *J Hepatol.* 2015;62(2):412–20. doi: 10.1016/j.jhep.2014.09.015
307. Navarro WH. Impact of obesity in the setting of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:961–6.
308. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood.* 2018;131(17):1910-9. doi: 10.1182/blood-2017-10-810044.
309. Obiorah IE, Chahine J, Park BU, Ko K, deGuzman J, Kallakury B. Well differentiated arginase-1 negative hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:66. doi: [10.21037/tgh.2019.08.01](https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.01)
310. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(1):138-45. doi: 10.3109/10428194.2015.1136741.

311. Orgel E, Sea JL, Mittelman SD. Mechanisms by Which Obesity Impacts Survival from Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(54):152-6. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz020.

312. Osama AHA, Suzan BSA. “Ultrastructural Studies on the Changes Induced by Toxic Effect of doxorubicin on rat hepatocyte and protective role of dexrazoxane”. *Biosciences, Biotechnology Research Asta.* 2008; 5(2):551-7.

313. Ostgard LSG, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3641-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0890.

314. Otsuki T, Yamada O, Sakaguchi H, Ichiki T, Kouguchi K, Wada H, et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia.* 1998;12:1149–58.

315. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, Colado E, Caballero-Velázquez T, Escalante F, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood* 2014;124(8):1300–3. doi: 10.1182/blood-2014-04-567909.

316. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015; 33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267

317. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednis- one-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32(7):634–40. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0023.

318. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos A, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011;118(17):4519-29. doi: 10.1182/blood-2011-06-358812.

319. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015; 125(13):2068–74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187.
320. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel Ketal, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
321. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1112704
322. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36(3):525-31.
323. Pedrycz A, Boratynski Z, Wieczorski M, Visconti J. Ultrastructural and immunohistochemical evaluation of apoptosis in foetal rat liver after adriamycin administration. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2005;49:475-8.
324. Persson L. Get Polyamine homoeostasis. *Essays Biochem*. 2009;46:11-24. <https://doi.org/10.1042/bse0460002>
325. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62. doi: 10.1182/blood-2014-02-556399.
326. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk Res*. 2013;37(10):1229-32.
327. Picou F, Vignon C, Debeissat C, Lachot S, Kosmider O, Gallay N, et al. Bone marrow oxidative stress and specific antioxidant signatures in myelodysplastic syndromes. *Blood advances*. 2019;3(24):4271-9. doi: [10.1182/bloodadvances.2019000677](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000677)

328. Pilgrim CH, Satgunaseelan L, Pham A, Murray W, Link E, Smith M, et al. Correlations between histopathological diagnosis of chemotherapy-induced hepatic injury, clinical features, and perioperative morbidity. *HPB (Oxford)*. 2012;14(5):333-40. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00454.x.

329. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):605-12. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1982.

330. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(4):205–12. doi: 10.1007/s00432-005-0074-4.

331. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;116(19):3751–7. doi: 10.1182/blood-2010-02-269621.

332. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*. 2017;387:95-105. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.042.

333. Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 2020;250:117599. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117599.

334. Pugazhendhi A, Edison TNJI, Velmurugan BK, Jacob JA, Karuppusamy I. Toxicity of doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life Sci*. 2018;200:26-30. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.023.

335. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, Ysebaert L, Dupuis J, Ohanyan H, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019;94(7):E183-5. doi: 10.1002/ajh.25480.
336. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, Royer B, Ysebaert L, Guibert SD, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol*. 2015;90(3):204-7. doi: 10.1002/ajh.23909.
337. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben – Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):764-72. doi: 10.1080/10428190902856824.
338. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
339. Rainis T, Maor I, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):526-30.
340. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
341. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487
342. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:999–1009.

343. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418–23. doi: 10.1200/EDBK_159009.
344. Ramu A, Cohen L, Glaubiger D. Oxygen radical detoxification enzymes in doxorubicin-sensitive and resistant P388 murine leukemia cells. *Cancer Res*. 1984;44(5):1976-80.
345. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83. doi: 10.1056/NEJMoa075290.
346. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):121-8. doi: 10.1002/cyto.b.21595.
347. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4468–74. doi: 10.1002/cncr.26031.
348. Rizi BS, Caneba C, Nowicka A, Nabiyar AW, Liu X, Chen K, et al. Nitric oxide mediates metabolic coupling of omentum – derived adipose stroma to ovarian and endometrial cancer cells. *Cancer Res*. 2015;75(2):456-71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1337.
349. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125:3246e3252.
350. Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:186-98. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.011.
351. Rook M, Lely AT, Kramer AB, van Goor H, Navis G. Individual differences in renal ACE activity in healthy rats predict susceptibility to adriamycin-induced renal damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(1):59-64.

352. Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Agathangelidis A, Baliakas P, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia*. 2017;31(7):1477-81. doi: 10.1038/leu.2017.125.

353. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-12. doi: 10.1182/blood-2012-09-458265.

354. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131(25):2761-72. doi: 10.1182/blood-2018-01-791376.

355. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide- dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25(3):473-8. doi: 10.1038/leu.2010.278.

356. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut*. 1998; 42:576-580.

357. Saló J, Nomdedeu B, Bruguera M, Ordi J, Ginés P, Castells A, et al. Acute liver failure due to non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(5):774-6.

358. Salouege I, Ben Ali R, Ben Said D, Elkadri N, Kourda N, Lakhel M, et al. Means of evaluation and protection from doxorubicin – induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(2):274-8. doi: 10.4103/0973-1482.136557.

359. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.

360. San Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus

placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195–206. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1.

361. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906–17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.

362. Sánchez-Sevilla L, Mendieta-Condado E, Hernández-Muñoz R. Putrescine treatment reverses α -tocopherol-induced desynchronization of polyamine and retinoid metabolism during rat liver regeneration. *Journal of Translational Medicine.* 2016;14:307. DOI: 10.1186/s12967-016-1062-y

363. Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2003;148(5):913-22.

364. Sanz MA, Martin G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood.* 2004;103(4):1237–43. doi: 10.1182/blood-2003-07-2462.

365. Scheja L, Kluwe J. Arginine and NASH – Do macrophages deliver the first hit? *Journal of Hepatol.* 2015;62(2):260-1. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.001

366. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik WI, et al. Gemtuzumab ozogamicin in NPM1-mutated acute myeloid leukemia (AML): results from the prospective randomized AMLSG 09-09 phase-III study. *Blood.* 2018;132(1):81. doi.org/10.1182/blood-2018-09-113442

367. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131(12):1275-91. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498.

368. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites

with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103(11):4036–42. doi: 10.1182/blood-2003-09-3118.

369. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20. doi: 10.1056/NEJMoa1713976.

370. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108(4):djh357. doi: 10.1093/jnci/djh357.

371. Shanafelt TD, Wang VX, Kay NE, Hanson CA, O’Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073.

372. Shapira M, Raanani H, Cohen Y, Meirou D. Fertility preservation in young females with hematological malignancies. *Acta Haematol*. 2014;132:400-13.

373. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.

374. Shehab TM, Kaminski MS, Lok AS. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1400-5.

375. Sheng X, Mittelman SD. The role of adipose tissue and obesity in causing treatment resistance of acute lymphoblastic leukemia. *Front Pediatr*. 2014;2:53. doi: [10.3389/fped.2014.00053](https://doi.org/10.3389/fped.2014.00053)

376. Sillar JR, Germon ZP, Deluliis GN, Dun MD. The role of reactive oxygen species in acute myeloid leukaemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):pii:E6003. doi: 10.3390/ijms20236003.

377. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic

review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–54. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

378. Skrypnyk I, Maslova A. Is essential phospholipids and s-ademethionine therapy effective in drug-induced liver injury in acute leukemia? *Gut.* 2010. (18th UEGW Barcelona, 2010 Abstract Issue); Vol. 59 (Suppl. III):211-212.

379. Skrypnyk I, Maslova A, Lymanets T. Ursodeoxycholic acid and ademethionine as an effective combination for the anthracycline-induced liver injury treatment. *Gut.* 2012;61(Suppl 3):A343. (Abstr. of the 20th UEG Week (20-24 October 2012, Amsterdam, The Netherlands).

380. Skrypnyk I, Maslova G. The decreasing of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients and the ways of its pharmacological correction. *Challenges of Liver Cirrhosis and Tumors: Prevent it, Treat it, Manage Consequences*; P. 73. Abstr. of Falk Symposium 186 (5-6 October 2012, Mainz, Germany).

381. Skrypnyk I, Maslova G. Methods of the drug-induced liver injury correction in leukemia acute patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013;28(3):445-6. Abstr. Asian Pacific Digestive Week 2013 | World Congress of Gastroenterology. (21-24 September 2013, Shanghai, China).

382. Skrypnyk IN, Maslova HS. Role of the s-ademethionine in hepatotoxicity prophylaxis in leukemia acute patients. *Hepatology today: XIX Russian Congress (Moscow, 24-26.03.2014):128.*

383. Skrypnyk I, Kharchenko N, Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12-14, 2014). Prague, 2014, P. 44.

384. Skrypnyk I, Maslova G. The role of non-alcoholic steatohepatitis in potentiating risk of drug-induced liver injury in patients with acute leukemia. *Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. of Falk Symposium 199 (October, 14-15, 2015); Freiburg, 2015. P. 59.*

385. Skrypnyk I, Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of anthracycline-induced liver injury. Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. Falk Symposium 199 (October 14-15, 2015). Freiburg, 2015, P.75.

386. Skrypnyk I, Maslova G. The S-adenosylmethionine role in the prevention of liver injury in patients with acute leukemias in the polychemotherapy dynamics. Journal of Hepatology.2017;(66), Suppl. 1:S. 398 / Abstr. of International liver congress (19-23.04.2017, Amsterdam, The Netherlands).

387. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Experimental Oncology. 2017; 39(4):308-11.

388. Skrypnyk I, Maslova G. S-adenosylmethionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia. Journal of Hepatology. 2018;(68):S365.

389. Skrypnyk I, Maslova G. The Overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of acute leukemia. Sharing the future of digestive health. UEG Week. 2018; Abstr. of the 26 UEGW (October, 20-24, 2018); Vienna, Austria, 2018. S.401-2.

390. Skrypnyk I, Maslova G. Evaluation of cytostatic – induced liver injury risk in patients with acute myeloid leukemia. UEG journal. 2018;(6), Suppl.8:A. 552-553.

391. Skrypnyk I, Maslova G. The Overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of chronic leukaemia. Journal of Hepatology 2019; Vol. 70:e429. (Abstr. The international liver congress (10-14 April, 2019, Vienna, Austria).

392. Skrypnyk I, Maslova G. How to improve the effectiveness of hepatotoxic reactions prevention in patients with cytostatic-induced liver injury? Turk J Gastroenterol. 2019;30(Suppl 3):S585-6. Abstr. Proceedings of the World Congress of Gastroenterology (21-24 September 2019, Istanbul, Turkish).

393. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/Citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92.

394. Smirnova OA, Isaguliants MG, Hyvonen MT, Keinanen TA, Tunitskay VL, Vepsalainen J, et al. Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N1-acetyltransferase in human hepatoma. *Biochime*. 2012;94(9):1876-83. doi: 10.1016/j.biochi.2012.04.023.

395. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76–103. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x.

396. Sobotka LA, Malli A, Chen W, Mumtaz K. Acute liver failure due to liver parenchymal infiltration with acute myelogenous leukaemia in a patient with myelodysplastic syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018; Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224590.long>.

397. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946–55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6820.

398. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.

399. Sorrow ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1675-82. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2714.

400. Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E, Klein A, Wu J, Runnels JM, et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. *Nature*. 2014;508(7495):269-273. doi: 10.1038/nature13034
401. Sriskanthadevan S, Jeyaraju D, Chung TE, Prabha S, Xu W, Skrtic M, et al. AML cells have low spare reserve capacity in their respiratory chain that renders them susceptible to oxidative metabolic stress. *Blood*. 2015;125(13):2120-30. doi: 10.1182/blood-2014-08-594408.
402. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. *Drug Saf*. 1990;5(1):7-27. doi: 10.2165/00002018-199005010-00003.
403. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
404. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54. doi: 10.1182/blood-2014-01-546150.
405. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4):517-36. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756
406. Stölzel F, Lürer T, Parmentier SB, Paulus T, Kuithan F, Kramer M, et al. The prevalence of extramedullary AML detected by 18-FDG/PET-CT: results from the prospective PET-AML Trial. *Blood*. 2014;124(21):2270. doi.org/10.1182/blood.V124.21.2270.2270
407. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
408. Stuart B, Lloyd J, Zhao L, Kamal-Bahl S. Obesity, disease burden, and prescription spending by community-dwelling Medicare beneficiaries. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2377-87. doi: 10.1185/03007990802262275.

409. Syed N, Langer J, Janczar K, Singh P, Lo Nigro C, Lattanzio L, et al. Epigenetic status of argininosuccinate synthetase and argininosuccinate lyase modulates autophagy and cell death in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2013;4(1):e458 doi: 10.1038/cddis.2012.197.
410. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(2):157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.
411. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood.* 2000;95(1):90–5.
412. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2002;99:759–67.
413. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-9. doi: 10.1182/blood.2019001160.
414. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegmann S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254–66. doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
415. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2347–57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
416. Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. *Experimental Hematology.* 2016;44(7):540-60. doi: 10.1016/j.exphem.2016.04.012
417. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, et al. Measurable residual disease (MRD) monitoring by NGS before allogeneic

hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood*. 2018;132(16):1703-13. doi: 10.1182/blood-2018-02-829911.

418. Thomas T, Thomas TJ. Polyamine metabolism and cancer. *J Cell Mol Med*. 2003;7(2):113-126. doi: 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00210.x

419. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9. doi: 10.1182/blood-2015-09-667675

420. Tiziani S, Lodi A, Khanim FL, Viant MR, Bunce CM, Gunther UL. Metabolomic profiling of drug responses in acute myeloid leukaemia cell lines. *Plos One*. 2009;4(1):e4251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004251>

421. Ulcickas Yood M, Bortolini M, Casso D, Beck JG, Oliveria SA, Wells KE, et al. Incidence of liver injury among cancer patients receiving chemotherapy in an integrated health system. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*. 2015;24(4):427-34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.3757>

422. Usmani SZ, Crowley J, Hoering A, Mitchell A, Waheed S, Nair B, et al. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia*. 2013; 27(1): 226–32. doi: 10.1038/leu.2012.160

423. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37–44. doi: 10.1182/blood-2016-03-705210.

424. Vahdat L, Maslak P, Miller Jr WH, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. 1994;84(11):3843–9.

425. Valera-López A, Battino M, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Forbes-Hernández TY, Romero-Márquez JM, et al. An update on the mechanisms related

to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. *Food Chem Toxicol.* 2019;134:110834. doi: 10.1016/j.fct.2019.110834.

426. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908-75. doi: 10.1038/leu.2012.120.

427. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.

428. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009;58(11):1555-64. doi: 10.1136/gut.2008.163675.

429. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, et al. The use of SAME in chemotherapy – induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:70-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.

430. Vuohelainen S, Pirinen E, Cerrada-Gimenez M, Keinänen TA, Uimari A, Pietilä M, et al. Spermidine is indispensable in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6B):1683-92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00808.x.

431. Wang X, Xu Y, Wang R, Dai N, Zhang W, Li F. The significance of arginase-1 expression in the diagnosis of liver cancer. A protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e 19159.

432. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:2497-2506. DOI: 10.1056/NEJMoa1109016

433. Wang MF, Liao YF, Hung YC, Lin CL, Hour TC, Lue KH, et al. Hydroxydibenzoylmethane induces apoptosis through repressing ornithine decarboxylase in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Exp Mol Med.* 2011;43(4):189-96.

434. Wenzell CM, Gallagher EM, Earl M, Yeh JY, Kusick KN, Advani AS, et al. Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am J Hematol.* 2013;88(10):906–9. doi: 10.1002/ajh.23530.

435. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4):386–95. doi: 10.1055/s-0028-1091983.

436. Willson KJ, Nott LM, Broadbridge VT, Price T. Hepatic encephalopathy associated with cancer or anticancer therapy. *Gastrointest Cancer Res.* 2013; 6(1):11-6.

437. Wong PY, Xia V, Imagawa DK, Hoefs J, HuKQ. Clinical presentation of hepatocellular carcinoma (HCC) in Asian-Americans versus non-Asian-Americans. *J Immigr Minor Health.* 2001;13(5):842-8. doi: 10.1007/s10903-010-9395-8.

438. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014; 59(6):2188–95. doi: 10.1002/hep.26986

439. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28. doi: 10.1056/NEJMoa1812836.

440. Wree A, Dechêne A, Herzer K, Hilgard P, Syn WK, Gerken G, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion.* 2011;84(1):54-9. doi: 10.1159/000322298.

441. Xia C, Wang T, Cheng H, Dong Y, Weng Q, Sun G, et al. Mesenchymal stem cells suppress leukemia via macrophage – mediated functional restoration of bone marrow microenvironment. *Leukemia.* 2020;34(9):2375-83. doi: 10.1038/s41375-020-0775-3

442. Yoon S, Lee H, Ji SC, Yoon SH, Cho JY, Chung JY. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ursodeoxycholic Acid in an Overweight Population With Abnormal Liver Function. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020; Available from:

10.1002/cpdd.790.

443. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, Pinaudeau Y, Chomette G, Dhumeaux D. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1983;3(3):428-32. doi: 10.1002/hep.1840030324.

444. Zeijlemaker W, Kelder A, Oussoren-Brockhoff YJ, Scholten WJ, Snel AN, Veldhuizen D, et al. Peripheral blood minimal residual disease may replace bone marrow minimal residual disease as an immunophenotypic biomarker for impending relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(3):708-15. doi: 10.1038/leu.2015.255.

445. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.8762.

446. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy – associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(3):274-86. doi: 10.1002/bjs.5719.

447. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2006;79(11):1100–7

448. Zweegman S, Van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GMJ, Levin MD, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016; 127(9):1109–16. doi: 10.1182/blood-2015-11-679415.

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
імені М.В.Склясовського Полтавської
обласної ради»



Г.А. ОКСАК

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


- 1. Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.
- 3. Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Склясовського Полтавської обласної ради»

Дата початку впровадження 4 березня 2019 р.
Загальна кількість спостережень _____ 18 _____
- 5. Результати застосування** методу за період з 04.03.2019 р. по 31.07.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) _____ 22 _____
Не визначені _____ 0 _____
Негативні _____ 0 _____
- 6. Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів цитолізу та холестазу і рівня білірубіну.
- 7. Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Завідувачка гематологічним відділенням

Ю.О.Гусаченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»

О.М. Постолюк
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.
3. **Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дніпровська клінічна лікарня на залізничному транспорті Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»
Дата початку впровадження 6 травня 2019 р.
Загальна кількість спостережень 14
5. **Результати застосування** методу за період з 06.05.2019 р. по 31.08.2020 р.
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
6. **Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів цитолізу та холестазу і рівня білірубіну.
7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальні за впровадження

Завідувач внутрішньої медицини 3
д.мед.н., професор



О.О.Ханюков

Лікар-гематолог
Доцент кафедри внутрішньої медицини 3



Л.А. Пісоцька

Медичний директор лікарні



О.А. Кулькіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»



А.П. Казмірчук
2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Супровідна терапія гострих мієлобластних лейкемій»

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д. мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С.

3. Джерело інформації:

Скрипник І.М. Роль s-адemetіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Світ біології та медицини. – 2019. – № 4. – С. 159- 163.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

Клініка гематології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

Дата початку впровадження 17.02.2020.
Загальна кількість спостережень 15

5. Результати застосування методу за період з 17.02.2020. по 29.09.2020.

Позитивні (к-ть спостережень) 15
Не визначені _____
Негативні _____

6. Ефективність впровадження: призначення s-адemetіоніну (гептралу) в дозі 1000 мг парентерально, починаючи з першого дня хіміотерапії впродовж 10 днів із послідуочим пероральним прийомом 1000 мг на добу (18 днів), хворим на гострі мієлобластні лейкемії на фоні терапії індукції ремісії супроводжується зниженням ризику частоти розвитку гепатотоксичних реакцій.

7. Зауваження, пропозиції.

Відповідальний за впровадження
Начальник клініки гематології
полковник м/с, к.мед.н.

Я.П. Гончаров



В.В. Горох
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Супровідна терапія гострих мієлобластних лейкемій»
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С.
3. Джерело інформації:
Скрипник І.М. Роль s-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Світ біології та медицини. – 2019. – - № 4. – С. 159- 163.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)
Гематологічне відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
Дата початку впровадження 10.02.2020.
Загальна кількість спостережень 15
5. Результати застосування методу за період з 10.02.2020. по 30.10.2020.
Позитивні (к-ть спостережень) 15
Не визначені _____
Негативні _____
6. Ефективність впровадження: призначення s-адеметіоніну (гептралу) в дозі 1000 мг парентерально, починаючи з першого дня хіміотерапії впродовж 10 днів із послідуочим пероральним прийомом 1000 мг на добу (18 днів), хворим на гострі мієлобластні лейкемії на фоні терапії індукції ремісії супроводжується зниженням ризику частоти розвитку гепатотоксичних реакцій.
7. Зауваження, пропозиції.

Відповідальний за впровадження
Завідувач гематологічним відділенням

П.Й. Придюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор ОКНП «Чернівецька
лікарня швидкої медичної допомоги»



І.І. Ілашук

“ 12 ” 11 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження** «Супровідна терапія гострих мієлобластних лейкоемій»
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36000, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С.
- 3. Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Роль s-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкоемій / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Світ біології та медицини. – 2019. – № 4. – С. 159- 163.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»
Дата початку впровадження 24.02.2020.
Загальна кількість спостережень 17
- 5. Результати застосування методу за період з 24.02.2020 р. по 9.11.2020 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 17
Не визначені _____
Негативні _____
- 6. Ефективність впровадження:** призначення s-адеметіоніну (гептралу) в дозі 1000 мг парентерально, починаючи з першого дня хіміотерапії впродовж 10 днів із послідовним пероральним прийомом 1000 мг на добу (18 днів), хворим на гострі мієлобластні лейкоемії на фоні терапії індукції ремісії супроводжується зниженням ризику частоти розвитку гепатотоксичних реакцій.
- 7. Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувач гематологічного відділення



В.В. Тимофєєв

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

О.І. Гришук

"18" 12 / 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла»
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., к.мед.н., доц. Маслова Г.С., Гопко О.Ф., Щербак О.В.
3. **Джерело інформації:**
Скрипник І.М Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, О.Ф. Гопко, О.В. Щербак // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – Напряв «Терапія, гастроентерологія, сімейна медицина». – 2020. – - № 116. – 4 с.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
Дата початку впровадження 26 жовтня 2020 р.
Загальна кількість спостережень 17
5. **Результати застосування методу за період з 26.10.2020 р. по 15.12.2020 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 17
Не визначені 0
Негативні 0

6. Ефективність впровадження: хворим на гостру лейкемію із супутнім ожирінням на фоні базисної хіміотерапії відповідно до варіанту гострої лейкемії з 1-го дня лікування паралельно із введенням цитостатичних препаратів призначення S-адemetіоніну у дозі 1000 мг внутрішньовенно струминно протягом 10 днів, з подальшим пероральним прийомом S-адemetіоніну у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 18 днів (з 11 по 28 дні) у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою перорально 15 мг/кг на день з 1-го по 28-й день лікування, розподіляючи дозу на 2 прийоми, зменшує частоту виникнення і ступінь гепатотоксичних реакцій, що підтверджується показниками активності аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, рівня білірубину і його фракцій, а також дозволяє дотримуватись доз і режимів введення хіміотерапевтичних препаратів.

7. Зауваження, пропозиції.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка гематологічного відділення
к.мед.н., доцент


Н.Л. Глушко



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
професор

В.М.Дворник

2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Маслової Ганни Сергіївни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., професор Скрипник І.М. – професор кафедри внутрішньої медицини №1, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти; к.мед.н., доцент Гопко О.Ф. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н., доц. Сорокіна С.І. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Українська медична стоматологічна академія у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризуються зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубину.

2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітиндекарбоксілази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.

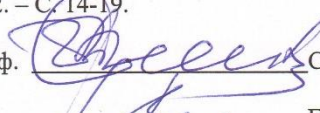
3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалося зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.

4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Розглянуто на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1 від 05 травня 2020 року, протокол №17.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Маслова Г.С. // Український терапевтичний журнал. – 2020. – №2. – С. 14-19.

Голова комісії: д.мед.н., проф.  Скрипник І.М.

Члени комісії: к.мед.н., доц.  Гопко О.Ф.

к.мед.н., доц.  Сорокіна С.І.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного



доцент І.В. Геруш

“ 2020 р”

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Маслової Ганни Сергіївни

На кафедрі внутрішньої медицини ВДНЗУ “Буковинський державний медичний університет” у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризуються зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубину.
2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітиндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.
3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалось зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.
4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Український терапевтичний журнал. – 2020. – №2. – С. 14-19.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб
д.мед.н., професор

О.І. Федів

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор

ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

Заслужений діяч науки і техніки України
професор **М.М. Рожко**



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Маслової Ганни Сергіївни

На кафедрі внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризуються зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубину.
2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітіндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.
3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалось зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.
4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Маслова Г.С. // Український терапевтичний журнал. –2020. – №2. – С. 14-19.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2 та медсестринства
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Н.М. Сердюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор СумДУ

Василь КАРПУША

«30»

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Маслової Ганни Сергіївни

На кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризується зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубіну.

2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітіндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.

3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалося зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.

4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДЖ у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Український терапевтичний журнал. – 2020. – №2. – С. 14-19.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
д.мед.н., професор

Л.Н. Приступа

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»

чл.-кор. НАМН України,

д.мед.н., професор Т.О. Перцева



17

2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Маслової Ганни Сергіївни

На кафедрі внутрішньої медицини 2 і фізіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 5-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризується зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубину.
2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітиндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.
3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалось зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.
4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Український терапевтичний журнал.–2020. – №2. – С. 14-19.

**Завідувач кафедри
внутрішньої медицини 2 і фізіатрії
д.мед.н., проф.**

О.В. Курята

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

**Начальник
Української військово-медичної академії
полковник медичної служби**

“ 25 ”



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Маслової Ганни Сергіївни**

На кафедрі військової терапії Української військово-медичної академії у навчальний процес кафедри в 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризується зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубіну.

2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітиндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.

3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалось зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.

4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // Український терапевтичний журнал. –2020. – №2. – С. 14-19.

**Начальник кафедри військової терапії
полковник медичної служби
д.мед.н., професор**

Г.В. Осьодло

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи
Харківського національного медичного
університету
д.мед.н., професор **В.В. М'ясоєдов**

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Маслової Ганни Сергіївни

На кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету у наукову роботу та у навчальний процес дисципліни «Основи внутрішньої медицини» для студентів 4-го курсу медичного факультету у 2019-2020 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Маслової Г.С. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. У хворих на гострі лімфобластні лейкемії із супутнім ожирінням на фоні маніфесту онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризуються зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вмісту загального білірубіну.
2. На фоні гострої лімфобластної лейкемії відмічається зростання активності аргінази, орнітиндекарбоксилази і вмісту цитруліну у сироватці крові хворих.
3. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії дозволило зменшити прояви цитолітичного і холестатичного синдромів та ефективно попередити формування гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що характеризувалось зниженням активності лужної фосфатази у 1,8 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 1,4 раза.
4. Комбіноване застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії приводило до зниження активності ОДК у 1,8 раза, вмісту цитруліну – у 2,4 раза за одночасного зменшення співвідношення показника аргіназа/цитрулін у 1,5 рази, що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

Джерело інформації:

Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Маслова Г.С. // Український терапевтичний журнал.–2020. – №2. – С. 14-19.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №3 та ендокринології
д.мед.н., професор



Л.В. Журавльова

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
д.м.н., проф. НАМН України
д.м.н., професор Ю.П. Вдовиченко

_____ 2020 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 в педагогічний процес кафедри гематології і трансфузіології
 результатів наукових досліджень
 Маслової Ганни Сергіївни

Назва впровадження:
 Скрипник І.М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І.М. Скрипник, Маслова Г.С. // Український терапевтичний журнал. – 2020. – №2. – С. 14-19.

Впроваджено в навчальний процес кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Назва циклу: спеціалізація зі спеціальності «Гематологія» (01.10.2000 – 31.12.2020)


Дата	Вид занять	Тема
13.10.2020	Семінарське заняття	Гемобластози. Структура, захворюваність в Україні. Гострі лейкемії. Клонова теорія патогенезу лейкемій. Алгоритм діагностики гострих лейкемій. Гостра лімфобластна лейкемія. Імунодіагностика гострої лімфобластної лейкемії. Лікування

Впровадження включене до переліку рекомендованої літератури до циклів спеціалізації зі спеціальності «гематологія».

Завідуюча навчальною частиною
 НМАПО імені П.Л. Шупика
 доцент

Завідувач кафедри гематології і трансфузіології
 д.мед.н., проф.

Завуч кафедри гематології і трансфузіології
 д.мед.н., проф.

 **О.М. Вернер**

 **С.В. Видиборець**

 **О.В. Кучер**