

- лоидоза / [Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х.] / Терапевтический архив. - 2002. - № 6. - С. 80-83.
- Заалишвили Т.В. Способы моделирования амилоидоза у экспериментальных животных / Т.В. Заалишвили, К.М. Козырев // Успехи совр. естествознания. - 2005. - № 2. - С. 78-79.
- Козловская Л.В. Амилоидоз. Нефрология. Национальное руководство / Л.В. Козловская, В.В. Рамеев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 272-287.
- Козырев К.М. Патогенез и клинико-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний удолгожителеев различных климатических районов Северного Кавказа / К.М. Козырев, З.Р. Тугаева // Вестник новых мед. технологий. - 2005. - Т. XII, №3-4. - С. 120-124.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. - М.: Медиасфера, 2002. - С. 312.
- Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза / И.А. Саркисова // Клиническая геронтология. - 2009. - № 2. - С. 14-20.
- Смирнова А.Г. Дифференциальная диагностика АА амилоидоза / А.Г. Смирнова // Ученые записки. - 2008. - № 4. - С. 10-12.
- Сторожаков Г.И. Поражение сердца при амилоидозе / Г.И. Сторожаков // Журнал "Сердечная недостаточность". - 2008. - № 5. - С. 250-256.
- Сторожаков Г.И. Амилоидоз сердца / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, № 1. - С. 28-36.
- Струков А.И. "Патологічна анатомія / А.И. Струков, В.В. Серов: Підручник" / Пер. з рос. 4-го вид., стереотипне. - Х.: Факт, 2004. - С. 864.
- Сухой синдром как проявление АА-амилоидоза / Васильев В.И., Седишев С.Х., Городецкий В.Р. [и др.] : науч.-практичн. ревматол. конференц. - 2011. - С. 5-7.
- Тареев Е.М., Виноградова О.М., Кочубей Л.Н. [и др.] // Урол. и нефрол. - 1983. - № 6. - С. 56-62.
- Тер-Каспарова М.Р. Органопатология периодической болезни / М.Р. Тер-Каспарова. - Ереван: Саак Партев, 2002. - С. 168.
- Тишко А.Н. Цистатин С и его значение в диагностике поражения почек у больных с длительно текущим ревматоидным артритом / А.Н. Тишко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2010. - № 1. - С. 74-79.
- Elizabeth M. Brunt Metabolic storage diseases: amyloidosis / M. Elizabeth Brunt, Dina G. Tiniakos // Clin Liver Dis. - 2004. - P. 915-930.
- Sanchorawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment / V. Sanchorawala // Clin J Am Soc Nephrol. - 2006. - Vol. 1. - P. 1331-1341.
- Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview / L. Obici, S. Raimondi, F. Lavatelli [et al.] // Arthritis Rheum. 2009. - Vol. 61, № 10. - P. 1435-1440.
- Using cuffed and tunnelled central venous catheters as permanent vascular access for hemodialysis: a prospective study / Cetinkaya R., Odabas A.R., Unlu Y. [et al.] // Ren Fail. - 2003. - Vol. 25, № 3. - P. 431-438.

*Кириченко Л.Н.*

**АМИЛОИДОЗ КАК СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**Резюме.** Амилоидоз, особенно первичный, относится к редкой патологии, но на самом деле это связано с тем, что он редко обнаруживается. Адекватная диагностика требует не только знания клиники и патогенеза этого заболевания, но и наличия соответствующих диагностических возможностей. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза, тяжесть поражений и инвалидизация, отсутствие эффективных средств профилактики и лечения, разнообразие висцеральных проявлений этого системного заболевания, обуславливают актуальность выбранной темы. В статье приведены основные теории возникновения первичного и вторичного амилоидоза, методы диагностики и лечения этой патологии.

**Ключевые слова:** системный амилоидоз, амилоидные включения, методы лечения, диагностика, профилактика.

*Kyrychenko L.M.*

**AMYLOIDOSIS AS A SYSTEM DISEASES, ETIOLOGICAL FACTORS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS**

**Summary.** Amyloidosis, especially primary, is a rare disease, but in fact it is due to the fact that it is rarely detected. Adequate diagnosis requires not only knowledge of the clinic and the pathogenesis of this disease, but also the availability of appropriate diagnostic capabilities. Unresolved issues of etiology and pathogenesis, severity and disability, lack of effective means of prevention and treatment, a variety of visceral manifestations of systemic disease, causes the relevance of the chosen topic. The paper presents the basic theory of primary and secondary amyloidosis, diagnosis and treatment of this pathology. The purpose of the study on the basis of literature data to identify the main etiological factors, clinical-morphological features and modern methods of diagnosis and prevention of amyloidosis of the internal organs.

**Key words:** systemic amyloidosis, amyloid inclusions, treatments, diagnosis, prevention.

Стаття надійшла до друку 24.02.2014 р.

Кириченко Лідія Миколаївна - к.мед.н., асистент кафедри фізйотрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Лисенко Д.А. Сергеев С.В., Гуцол В.В.

УДК: 616.23-46:25-44

*Лисенко Д.А. Сергеев С.В., Гуцол В.В.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**ГЕМАТОЛОГІЧНІ УСКЛАДЕННЯ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЛЕЙКЕМІЇ**

**Резюме.** В статті представлені результати власних досліджень та дані літератури про гематологічні ускладнення цитостатичної терапії у хворих на лейкемії. Виявлено, що сучасна цитостатична поліхіміотерапія призводить до гематологічних ускладнень у більшості пацієнтів, що суттєво погіршує якість життя та погіршує прогноз захворювань. Розглядаються сучасні підходи до профілактики і терапії гематологічних ускладнень цитостатичної терапії у хворих на лейкемії. Показано, що профілактика та корекція анемії і лейкопенії при проведенні цитостатичної терапії залишається невирішеним питанням.

**Ключові слова:** цитопенія, цитостатики, терапія, профілактика, якість життя.

## Вступ

Сучасна терапія лейкемії - застосування нових препаратів таргетної дії та схем інтенсивної поліхіміотерапії (ПХТ) - за останні 30 років дозволила суттєво змінити прогноз багатьох онкогематологічних захворювань, особливо гострої лейкемії та хронічних лімфопрліферативних захворювань [Болюх та ін., 2012], Villela, Bolaños-Meade, 2011]. Але застосування агресивного цитостатичного лікування поряд з покращенням прогнозу призвело до появи нових проблем профілактики та ефективної корекції побічних дій терапії [Carlson, DeSancho, 2010]. Сучасні протоколи хіміотерапії токсично діють не тільки на злоякісні клітини, але також є досить токсичними для нормальних гемопоетичних клітин, що утруднює відновлення гемопоєзу [Robak, Wierzbowska, 2009]. Після ПХТ закономірно виникають тривалі такі гематологічні ускладнення, як нейтропенія, тромбоцитопенія і анемія, що, в свою чергу, збільшує ризик розвитку вторинних ускладнень, таких як інфекції і кровотечі [Alibhai et al., 2014]. Саме їх розвиток спричиняє суттєве зниження якості життя (ЯЖ) пацієнтів, і може навіть призвести до летального витоку захворювання, що нівелює успіхи цитостатичної терапії. За даними різних досліджень летальність після проведення інтенсивної, вискодозної ПХТ може досягати 50 % навіть у випадку забезпечення невідкладної допомоги та інтенсивної терапії [Benoit et al., 2005; Drews, 2003]. У даному випадку прогноз для пацієнта з онкогематологічними захворюваннями у відділенні інтенсивної терапії для госпітальної летальності є досить несприятливим, і може залежати від багатьох чинників (вік, соматичний статус, супутні захворювання), хоча після періоду мієлосупресії шанси на довгострокове виживання є досить високими [Roze des Ordonns et al., 2010; Cherif et al., 2007]. Тому саме цей критичний період є визначальним для лікування пацієнта з онкогематологічним захворюванням. У багатьох дослідженнях проведені спроби використання багатовимірної аналізу інтенсивної терапії і смертності після ПХТ, найбільш сталими несприятливими ознаками для такої групи є наявність дихальної недостатності, грибової інфекції, органної недостатності, особливо для пацієнтів з гострою мієлоїдною (ГМЛ) і лімфоїдною (ГЛЛ) лейкеміями [Verplancke et al., 2008; Schellongowski, Staudinger, 2011]. Особливо важливим є висновок, що важкість основного онкогематологічного захворювання не впливає на госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії або госпітальну летальність і короткостроковий прогноз виключно ґрунтується на гострих порушеннях функції органів і агресивності патогенна [Price et al., 2013]. Враховуючи по-

тенційну виліковуваність захворювання важливо попередити ці фатальні ускладнення або максимально зменшити ризик їх виникнення.

Показано, що виникнення фатальних інфекційних ускладнень та геморагічних проявів більш чітко корелює із тривалістю епізодів цитопенії ніж навіть із результатами терапії основного захворювання. також виявлено, що різні препарати та їх комбінації мають різний цитопенічний потенціал, що має враховуватись при проведенні протокового лікування [Biswal, Godnaik, 2012].

Так застосування пуринових нуклеозидів, зокрема флударабіну, при лікуванні хворих з первинними або рецидивами хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) є помірно гематотоксичним [Zupanic-Krmek et al., 2011]. Але гостра гематологічна токсичність схем, що поєднують флударабін з циклофосфамідом з або без мітоксантрону або ритуксимабу є загально визнаною, що призводить у більшості пацієнтів, за даними багатьох досліджень, до 3 - 4 ступеню анемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, під час терапії [Gill et al., 2010; Strati et al., 2013]. Також гостра мієлосупресія є найбільш поширеною причиною зниження дози або припинення терапії захворювання. що в загальному призводить до погіршення прогнозу. Посилення мієлосупресії на фоні комбінованого застосування флударабіну загально прийнято пояснювати комбінованою дією цитостатичних препаратів на репарацію ДНК здорових гемопоетичних клітин попередників, що погіршує відновлення нормального кровотворення у пацієнта [Gill et al., 2010]. Тому в останній час дискутується питання про врахування тривалих цитопеній у хворих на ХЛЛ, та і інших лімфопрліферативних захворювань, при застосуванні комбінацій флударабіну із різними цитостатичними препаратами, коли в протоколах має враховуватись можливий період мієлосупресії, а також вказуватись на можливість його профілактики та корекції [Gozzetti et al., 2014]. З іншого боку, в сучасних протоколах лікування прямо вказується на необхідність досягнення повної відповіді (ПВ) із мінімальними проявами хвороби, що можливо лише при застосування потенційно мієлосупресивних режимів введення [Kongnakorn et al., 2014]. Ця терапевтична дилема перебуває поки, що у стані дискусії, оскільки застосування мієлосупресивних схем стало стандартом лише за останні 5 років.

Лише одиничні публікації розглядають етіологічні аспекти тривалих цитопеній на фоні ПХТ у хворих з ХЛЛ [Gozzetti et al., 2014]. Навіть після інтенсивного цитостатичного лікування кістковий мозок хворих є гіпоцелюлярним або гіпопластичним не досягаючи картини ти-

пового морфологічно зрілого кісткового мозку. Існують публікації про підвищений ризик мієлодиспластичних порушень після такої терапії, а також про суттєве зменшення успішної мобілізації клітин попередників після терапії флударабіном [Gassner et al., 2011]. Проводиться лише зараз дослідження про вплив флударабіну на нормальні стовбурові клітини кісткового мозку. Ці ж дослідники схиляються до думки про гальмування репарації ДНК саме флударабіном а не супутніми цитостатичними препаратами, що може пояснити високий ступінь мієлосупресії при застосуванні флударабіну навіть при комбінованому застосуванні його із таргетними агентами - такими як моноклональні антитіла (мкАТ) [Gill et al., 2010].

Так при довготерміновому спостереженні за пацієнтами з ХЛЛ що отримували комбінацію флударабіну, циклофосфаміду і ритуксимабу в якості першої лінії терапії в MD Anderson Cancer Center на фоні високої ефективності даного режиму описано 19 % випадків цитопеній тривалістю більше 3 місяців, в іншому дослідженні при застосуванні цього режиму частота таких цитопеній склала 43 % [Gill et al., 2010; Strati et al., 2013]. Ці відмінності самі дослідники пояснюють різними підходами до визначення цитопеній, нейтропенії. Що теж потребує подальшого узгодження. Також цитопенії при ХЛЛ можуть мати аутоімунний генез, що при багатьох дослідженнях не враховується або не диференціюється. Захворюваність інфекціями при застосуванні даного режиму склала 8 % у серії MD Anderson і 19 % в іншому дослідженні [Gill et al., 2010; Strati et al., 2013]. При застосуванні такої комбінації встановлено що на розвиток цитопенії має значний вплив стадія за Rai але не вік хворого [Robak et al., 2010].

Встановлені дані вказують на необхідність тривалого спостереження при лікуванні комбінаціями флударабіну з іншими цитостатиками, особливо при застосуванні мкАТ, коли цитопенії можуть стати ознаками ускладнення цитостатичної терапії. Цитопенічні прояви при ХЛЛ спричиняють значні перерви в проведенні терапії, особливо при частковій відповіді на лікування і сприяють прогресуванню захворювання, якщо на фоні цитопеній терапія продовжувалась - ознаки прогресування були менш виразні [Smolewski et al., 2013]. Важливість контролю над цитопенією у цієї категорії пацієнтів вказує на особливість впливу саме даної комбінації препарату. Саме тому біопсія кісткового мозку після епізодів цитопенії є досить вирішальною для формування прогнозу конкретного пацієнта.

Клінічно значущі гематологічні ускладнення таргетної терапії які встановлені за останній час є досить серйозною перепоною для успішного впровадження даного виду терапії, на який покладають великі надії щодо покращення прогнозу ХЛЛ. Поява мкАТ породила надію на створення менш токсичних програм, що не будуть супроводжуватись мієлосупресією [Keating, 2010]. Але результати застосування виявили, що гематологічні ускладнення є стандартними проявами такої терапії.

Так цитопенії 3 і 4 ступеню тривалістю близько 2 тижнів були відмічені в 48 % пацієнтів, які мали лімфому і хто отримував ритуксимаб монотерапією, серед цитопені лімфопенія була найбільш поширеним проявом [Baldo, 2013] при ПХТ із включенням ритуксимабу мієлосупресія теж є досить частим ускладненням. Наприклад, гранулоцитопенія (класу 3 і 4) спостерігалось у 72 % хворих, що отримали схему R-CHOP, а при застосуванні схеми CHOP у 57 % хворих [Kasi et al., 2012].

Клінічне значення цитопеній при застосуванні мкАТ на сьогодні залишається нез'ясованим. Хоча припускають, що враховуючи більш виразну лімфопенію ніж нетропенію після такого лікування, частота і ризик розвитку інфекцій не може перевищувати стандартну для ПХТ. З іншого боку комбіноване застосування флударабіну і мкАТ призводить до більш суттєвого збільшення частоти лейкопеній ніж при застосуванні комбінації флударабіну і інших цитостатичних препаратів - 58 % проти 41 % ( $p = 0,02$ ) [Zent et al., 2013].

Визначення ролі лейкопеній для розвитку інфекційних ускладнень утруднюється проявами самої хвороби, для ХЛЛ стандартно характерно імунодепресія, а також неоднозначні підходи до дозування мкАТ, що не дозволяє екстраполювати дані різних досліджень і проводити їх порівняння. Питання імунодепресії і розвитку інфекційних ускладнень на фоні проведення таргетної терапії залишається маловивченим і потребує подальшої розробки.

Деякі дослідження вказують, що протягом 1 року після завершення лікування ритуксимабом відмічається збільшення частоти інфекційних, але більшість інфекційних проявів були успішно проліковані без серйозних ускладнень і не змінили прогноз для пацієнтів. Серед 356 пацієнтів з лімфоїдними неоплазмами, що отримували ритуксимаб у 31 % виникли бактеріальні інфекції, 10 % мали вірусні інфекції та у 1 % виникли грибові інфекції, а в 6% етіологія інфекцій була невідома [Jagłowski, 2010]. У іншому дослідженні 620 пацієнтів з РА, частота серйозних інфекцій була вище в метотрексату (MTX) - ритуксимаб група в порівнянні з показником в групі MTX - плацебо (5,2 проти 3,7 на 100 пацієнтів-років) [Al-Kali et al., 2010]. Шість із серйозних інфекцій в групі MTX - ритуксимаб - гастроентерит, пієлонефрит, інфекції кошачої подряпини, грипу, лихоманки невідомої етіології, вірусу гепатиту В (HBV) - виліковані без ускладнень, а у одного (гангрена, целюліт) призвело до ампутації [Zent, 2013].

Існують дані про збільшення частоти інфекцій в залежності від дози, що накопичується протягом часу та віку самого пацієнта. Хоча літні пацієнти стандартно перебувають у групі підвищеного ризику розвитку серйозних інфекційних ускладнень при лейкоміях, такі інфекції на фоні даного препарату рідко закінчуються смертельним результатом. Одиначні летальні випадки при застосуванні ритуксимабу включають сепсис, пневмонію і коліт [Kasi et al., 2012].

Відповідно до лімфопеній найбільш чутливими на фоні терапії ритуксимабом хворі мають бути до вірусних інфекцій. В огляді серйозних вірусних інфекцій, пов'язаних з ритуксимабом, були описані 64 випадки [Niitsu et al., 2010]. Середній час від лікування ритуксимабом до діагностики вірусної інфекції був близько 5 місяців. Найбільш частими серед вірусних інфекцій були інфекція HBV (39,1 %,  $n = 25$ ), цитомегаловірусна інфекція (23,4 %,  $N = 15$ ), вірус вітряної віспи (9,4 %,  $N = 6$ ) та ін (28,1 %,  $n = 18$ ) [Sagnelli et al., 2012]. Припускається, що у пацієнтів, які отримували ритуксимаб високий ризик для реактивації ВГВ і, отже, вони повинні бути обстежені на HBV до початку терапії [Santacruz et al., 2014]. Це положення ґрунтується на результатах дослідження, проведеному в Китаї, в якому, серед 50 пацієнтів, які отримали ритуксимаб, 60 % мали реактивацію вірусу, 45 % мали важку форму гепатиту, і 25 % померли [Vladareanu et al., 2010].

Отже, навіть застосування препаратів таргетної терапії не дозволяє уникнути розвитку гематологічних ускладнень, що супроводжуються серйозними клінічними проявами і не можуть бути стандартно попереджені.

Досвід профілактики та терапії таких ускладнень при ГЛ свідчить про серйозні проблеми, що виникають навіть при наявності сучасних медикаментозних засобів. Протягом останніх десятиліть, поява нових хіміотерапевтичних агентів і інтенсивних хіміотерапевтичних препаратів як першої лінії терапії при ГЛ різко поліпшили прогноз цього захворювання для більшості пацієнтів. Але така інтенсивна ПХТ з цитотоксичними лікарськими засобами зазвичай призводить до мієлосупресії з високою ризиком розвитку нейтропенії (абсолютне число нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ) [Khalafallah et al., 2012], що погано впливає на цілісність нормальної людської шкіри і слизової оболонки, які піддаються величезному ризику інвазивної інфекції через колонізацію бактерій, вірусів і грибків, а нейтропенія погіршує фагоцитарну активність нейтрофілів [Pagano et al., 2012]. Вони зазвичай виникають протягом першого курсу хіміотерапії індукції, і прямо пропорційні тривалості нейтропенії [Villela, Bolaños-Meade, 2011].

Для попередження цитопенічних ускладнень стандартно використовують трансфузії компонентів крові: еритроцитів, тромбоцитів, що досить успішно і швидко підвищують рівень відповідних клітин периферичної крові, зменшуючи клінічні прояви цитопенії [Webert et al., 2012]. Але застосування трансфузій донорських компонентів є досить небезпечним відносно розповсюдження гемотрансмісивних інфекцій, відносно затратним, та таким, що є потенційно небезпечним відносно розвитку посттрансфузійних реакцій [Berger et al., 2012; De Leon, Szallasi, 2014]. Часто надання такої допомоги лімітоване наявністю відповідного донорського матеріалу відносно групи та резусу, та можливістю приготування специфічних препаратів [Tendas et al., 2012; Carson et al., 2012]. Тому поява рекомбінантних цитокінів

відкрила новий, безпечний та доступний, напрям для профілактики та терапії гематологічних ускладнень цитостатичної терапії [Heuser et al., 2011]. Поряд із накопиченням досвіду застосування цієї групи препаратів з'явилися дані про реальні та потенційні проблеми та небезпеки їх використання у хворих на лейкемії.

Численні клінічні випробування документально підтвердили біологічну активність гранулоцитарного (ГФР) і гранулоцитарно-макрофагального факторів (ГМФР) росту для прискорення відновлення числа нейтрофілів після хіміотерапії [Gurion et al., 2012]. Однак існують дані високого рівня доказовості, що ці мієлоїдні фактори росту ні знизили захворюваність важкими інфекціями, ні поліпшили довгостроковий результат терапії хворих на ГМЛ [Wadleigh, Stone, 2009]. Дані випробувань, в яких відмічається скорочення тяжких інфекцій на фоні застосування мієлоїдних факторів росту, часто суперечать іншим - в яких повідомляють про відсутність ефекту [Bradstock, 2002; He et al., 2002]. Більшість досліджень вказують на безпечність застосування мієлоїдних факторів росту у пацієнтів з ГМЛ, але поряд з цим, в одному дослідженні встановлено негативний вплив на безпідйне виживання при ГМЛ і встановлений підвищений ризик для вторинного ГМЛ в педіатричних хворих на ГЛЛ [Gurion et al., 2012]. Застосування тромбopoетину не призводило, на сьогодні, до значного збільшення кількості тромбоцитів у хворих на лейкемію [Heuser, 2011].

Одним із успішних прикладів застосування рекомбінантних цитокінів є використання рекомбінантного еритропоетину (рЕп) при індукованих хіміотерапією анеміях. Нещодавно Американське товариство гематології (ASH) і Американського товариства клінічної онкології (ASCO) опублікувала оновлене керівництво по Використання рЕп у дорослих пацієнтів на фоні хіміотерапії, в яких рекомендується виважений підхід до призначення даних препаратів [Bormanis et al., 2013]. Багато клінічних випробувань і мета-аналізів показали, що рЕп, як правило, добре переноситься пацієнтами з хіміотерапією індукованими анеміями [Nikolaïdi et al., 2013]. Однак, результати інших клінічних випробувань показали негативний вплив на виживання і/або контроль хвороби [Glaspy et al., 2010]. Існують також проблеми безпеки використання рЕп тому числі у встановленому підвищеному ризику венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ, які отримують хіміотерапію або переживає аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (алло-ТГСК) [Michallet et al., 2013]. На сьогодні застосування рЕп не було чітко оцінене, а отримані дані є досить суперечливими, що вимагає подальшого дослідження ефективності і раціональності застосування даної групи препаратів при проведенні ПХТ у хворих на лейкемії.

Наведені вище дані літературних джерел співпадають із попередніми результатами наших досліджень щодо впливу інтенсивної ПХТ на показники гемопоезу

і частоту гематологічних ускладнень. Так при проведенні комбінованої ПХТ флюдарабіном та циклофосфамідом в стандартному дозуванні рекомендованому сучасними протоколами лікування [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20100730\_647.html] у 13 із 15 осіб виникли епізоди нетропенії, а у 12 - фебрильна нейтропенія, що вимагала проведення антибактеріальної терапії і, відповідно, продовження цитостатичного лікування було припинене. Варто зазначити, що виникнення нейтропенії і приєднання інфекційних ускладнень суттєво зменшувало показники якості життя пацієнтів вивчених за допомогою запропонованих нами опитувальників особливо показники фізичного функціонування [Лисенко, Ісакова, 2006]. Хоча у більшості пацієнтів проводилось введення ГФР та ГМФР в стандартній, рекомендованій дозі, застосування цих препаратів не призводило до профілактики нейтропенії. Дане спостереження свідчить про необхідність більш докладного вивчення питання раціонального застосування колоніє-стимулюючих факторів з метою попередження розвитку нейтропенії.

Також нами проведений аналіз ефективності застосування рЕп у хворих з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями для корекції анемічного синдрому. Він засвідчив, що стандартне дозування рЕп рекомендоване клінічними протоколами не дозволяє ліквідувати анемічний синдром, хоча призводить до покращення ЯЖ пацієнтів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведений аналіз та отримані нами дані свідчать про важливість прогнозування, профілактики та контролю гематологічних ускладнень при проведенні ПХТ у хворих на лейкемії і поряд з цим недостатній рівень знань та відсутність раціональних рекомендацій щодо клінічної практики.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу ПХТ на нормальний гемопоєз та можливості раціональної профілактики і/або корекції гематологічних ускладнень.

### Список літератури

- Лисенко Д.А. Методологія вивчення якості життя у онкогематологічних хворих/ Д.А. Лисенко, Л.М. Ісакова/ Український медичний часопис. - 2006. - № 3. - С. 47-50. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20100730\_647.html.
- Клінічна онкологія : посіб. для студ. ВМНЗ IV рівня акредитації та лікарів-інтернів : присвяч. 200-річчю з дня народж. видатного вченого М.І. Пирогова/ Б. А. Болюх [таін.]; ред. Б. А. Болюх. - Вінниця : ДКФ, 2012. - 704 с. Розділ онкогематологія - С. 339 - 429.
- A pilot phase II RCT of a home-based exercise intervention for survivors of AML / Alibhai S.M., O'Neill S., Fisher-Schlombs K. [et al.] // Support Care Cancer. - 2014. - P. 881-889
- Addition of granulocyte macrophage colony stimulating factor does not improve response to early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab / Zent C.S., Wu W., Bowen D.A. [et al.] // Leuk Lymphoma. - 2013. - Vol. 54. - № 3. - P. 476-482.
- Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database / Hampshire P.A., Welch C.A., McCrossan L.A. [et al.] // Crit Care. - 2009. - Vol. 13, № 4. - p. 137.
- Biswal S. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards / S. Biswal, C. Godnaik. Ecanermedicalscience. - 2013. - Vol. 7. - p. 310.
- Carlson K.S. Hematological issues in critically ill patients with cancer / K.S. Carlson, M.T. DeSancho // Crit Care Clin. - 2010. - Vol. 26, № 1. - P. 107-132.
- Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective / Kasi P.M., Tawbi H.A., Oddis C.V. [et al.] // Crit Care. 2012. - Vol. 16, №4. - 231 p.
- Demographics, treatment patterns, safety, and real-world effectiveness in patients aged 70 years and over with chronic lymphocytic leukemia receiving bendamustine with or without rituximab: a retrospective study / Kolibaba K.S., Sterchele J.A., Joshi A.D. [et al.] // Ther Adv Hematol. - 2013. - Vol. 4, № 3. - P. 157-171.
- Documented and clinically suspected bacterial infection precipitating intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: impact on outcome / Benoit D.D., Depuydt P.O., Peleman R.A. [et al.] // Intensive Care Med. - 2005. - Vol. 31, № 7. - P. 934-942.
- Drews R.E. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients / R.E. Drews // Clin Chest Med. 2003. - Vol. 24, № 4. - P. 607-622.
- Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis / Kongnakorn T., Sterchele J.A., Salvador C.G. [et al.] // Clinicoecon Outcomes Res. - 2014. - № 6. - P. 141-149.
- Fludarabine modulates composition and function of the T cell pool in patients with chronic lymphocytic leukaemia / Gassner F.J., Weiss L., Geisberger R. [et al.] // Cancer Immunol Immunother. - 2011. - Vol. 60, № 1. - P. 75-85
- Gozzetti A. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia / A. Gozzetti, M. Defina, A. Fabbri // Cancer. - 2014. - Vol. 1, № 3. - P. 451-457.
- Lyman G.H. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy / G.H. Lyman, K.V. Rolston // J Oncol Pract. - 2010. - Vol. 6, № 3. - P. 149-152.
- Predictors of short and long-term outcome in patients with hematological disorders admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication / Cherif H., Martling C.R., Hansen J. [et al.] // Support Care Cancer. - 2007. - Vol. 15, № 12. - P. 1393-1398.
- Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience / Schellongowski P., Staudinger T., Kundi [et al.] // Haematologica. - 2011. - Vol. 96, № 2. - P. 231-237.
- Support vector machine versus logistic

regression modeling for prediction of hospital mortality in critically ill patients with haematological malignancies / Verplancke T., Van Looy S., Benoit D. [et al.] // BMC Med Inform Decis Mak. - 2008. - Vol. 5. - P. 56-88.

The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy / Santacruz R., Villamor N., Aymerich M. [et al.] // Haematologica. - 2014. - Vol. 99, № 5.

- P. 873-880.  
Villega L. Acute myeloid leukaemia: optimal management and recent developments / L. Villega, Bolaños-Meade // J. Drugs. - 2011. - Vol. 71, № 12. - P. 1537-1550.

**Лысенко Д.А., Сергеев В.С., Гуцол В.В.**

#### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКЕМИИ

**Резюме.** В статье представлены результаты собственных исследований и данные литературы о гематологических осложнениях цитостатической терапии у больных лейкоемиями. Выявлено, что современная цитостатическая полихимиотерапия приводит к гематологическим осложнениям у большинства пациентов, что существенно ухудшает качество жизни и ухудшает прогноз заболеваний. Рассматриваются современные подходы к профилактике и терапии гематологических осложнений цитостатической терапии у больных лейкоемией. Показано, что профилактика и коррекция анемии и лейкопений при проведении цитостатической терапии остается нерешенным вопросом.

**Ключевые слова:** цитопения, цитостатики, терапия, профилактика, качество жизни.

**Lysenko D.A., Sergeev S.V., Gucol V.V.**

#### HEMATOLOGIC COMPLICATIONS OF CYTOSTATIC THERAPY IN LEUKEMIA

**Summary.** This paper presents the results of our own research and literature data on hematological complications of cytostatic therapy in patients with leukemia. We found that the current cytostatic polychemotherapy results in hematological complications in most patients, which significantly affects the quality of life and worsens the prognosis of diseases. Revised current approaches to the prevention and treatment of hematological complications of cytostatic therapy in patients with leukemia. It is shown that the prevention and correction of anemia and leukopeny during cytostatic therapy remains an unresolved issue.

**Key words:** cytopenia, cytostatics, therapy, prevention, quality of life.

Стаття надійшла до друку 28.02.2014 р.

Лысенко Дмитро Андрійович - к.мед.н, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 067 795-37-34

Сергеев Сергей Валерійович - к.мед.н. доцент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 067 430-70-48

Гуцол Вікторія Володимирівна - асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

© Очеретна О.Л.

УДК: 616.8-009.17-054.4(477)

**Очеретна О.Л.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ЯК ПРОЯВ СОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ІНШИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

**Резюме.** Синдром хронічної втоми (СХВ) - це досить поширена патологія сучасності, розвиток якої перш за все пов'язаний з особливостями сучасного життя населення, особливо міського, з неблагоприємною санітарно-екологічною ситуацією, а також надмірним психоемоційним навантаженням на сучасну людину. Не зважаючи на глобальний характер та значимість цієї патології для суспільства, конкретних досліджень етіології, патогенезу та клінічної картини СХВ й досі не існує. В статті проведений аналіз літературних даних, присвячених вивченню даної патології та наведені основні методи діагностики, лікування та профілактики.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, клінічні ознаки, стрес, імунна система, методи лікування.

### Вступ

Синдром хронічної втоми - це стан організму, при якому імунна система людини толерантна до хронічно рецидивуючих вірусів, дріжджових грибів, патогенної мікрофлори та паразитів, з якими імунітет здорового організму в нормі легко справляється.

Історичні відомості. Синдром хронічної втоми був вперше описаний у англійської дівчини Флоренс Найтингел, яка приймала участь у Кримській війні (1853-1856) з Росією. Після її повернення додому лікарі вважали її повністю здоровою, але вона відчувала себе дуже втомленою і розбитою. Національну героїню не можна було назвати симулянткою. Лікарі серйозно віднеслися до цієї

недуги і саме тоді вперше з'явився термін "синдром хронічної втоми". Через сто років в Канаді було створено фонд імені Флоренс Найтингел для допомоги людям, що страждають на СХВ (нервово виснаження, невроз, міалгічний енцефаломієліт). В 30-х та 50-х роках ХХ століття були описані спалахи цього захворювання в Європі та США. Іноді вони приймали характер справжньої епідемії. Відомий випадок, коли за короткий проміжок часу СХВ охопив весь медичний персонал лікарні. Вперше як окремий діагноз СХВ був запропонований в 1988 г. і до 1990 року в США було зареєстровано більше 100 000 випадків цього захворювання (більше 80% з