

person contact, often through sexual intercourse. Risk factors for monkeypox include being between the ages of 18 and 44, male gender, engaging in sexual contact with other men, participating in risky sexual behaviour, engaging in sexual contact without condom use, having a history of HIV infection or previous sexually transmitted infections (including syphilis). The following groups are considered at high risk: men who have sex with men, passengers in close proximity to an infected individual on airplanes, healthcare workers, close family members or friends, and anyone who has close contact with an infected person, regardless of gender or sexual orientation. There is a possibility of further spread of the monkeypox virus and the potential for the causative agent to evolve into a pathogen with greater epidemic potential than it currently possesses.

People with monkeypox should avoid contact with animals during the entire period of isolation. In case of suspicion of disease in domestic animals, the veterinary service must be immediately notified.

Conclusion. Currently, the pandemic potential of the virus is insignificant; monkeypox is less contagious compared to other infections that caused pandemics, it is transmitted only in conditions of close contact with a sick person, a contaminated object, or an infected animal. The cases are found in certain groups of behavioural risk. In order to better understand the variability of the epidemiology of monkeypox, the current and future trends in the development of the epidemic process of monkeypox, it is necessary to carry out constant surveillance.

DOI 10.31718/2077-1096.23.2.1.78

УДК: 616-006.44:616.311-002-084

Скрипник Р.І.

L-ОРНІТИН-L-АСПАРТАТ У ПРОФІЛАКТИЦІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНО-ІНДУКОВАНОГО МУКОЗИТУ У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ

Полтавський державний медичний університет

Множинна мієлома є другою за поширеністю онкогематологічною патологією у світі. Ураження слизової оболонки гастроінтестинального тракту при проведенні хіміотерапії обумовлене цитостатичною дією онкогематологічних препаратів. З точки зору патогенетичного перебігу множинної мієломи, профілактика хіміотерапевтично-індукованих ускладнень має включати препарати, що дозволяють посилити антиоксидантний захист. Мета – дослідити ефективність L-орнітин-L-аспартату у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. Матеріали і методи. Обстежено 24 пацієнтів із множинною мієломою. Оцінку стану пацієнтів проводили двічі: до хіміотерапії і після 3-х курсів хіміотерапії. Оцінювали: рівень реактантів тіобарбітурової кислоти, активність каталази, концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові. Пацієнти були розподілені на групи: I (n=12) – хворі, які отримували хіміотерапію; II (n=12) – хворі, яким на фоні хіміотерапії призначали L-орнітин-L-аспартат в дозі 10 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 5 г 2 рази на день 20 днів; III (n=20) – контрольна група, у яку склали 20 практично здорових осіб. Результати дослідження і їх обговорення. У хворих I та II групи при первинному огляді було виявлено підвищений рівень реактантів тіобарбітурової кислоти, у 1,19 рази (p=0,0342) та 1,3 рази (p=0,021) відповідно, порівняно з контрольною групою. Після проведення хіміотерапії у хворих I групи було виявлено підвищення рівня реактантів тіобарбітурової кислоти у 1,58 рази (p=0,0025) порівняно з первинним оглядом. У хворих II групи, що отримували у якості супровідної терапії L-орнітин-L-аспартат, після проведення хіміотерапії рівень ТБК-реактантів був у 1,33 рази (p=0,0005) нижчий порівняно з хворими I групи. Висновки: включення до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспартату при проведенні хіміотерапії дозволяє зменшити рівень хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу та тяжкість хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

Ключові слова: множинна мієлома, гематологія, хіміотерапія, мукозит.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер: 0121U113862

Множинна мієлома (ММ) є онкогематологічним захворюванням, яке характеризується злоякісною проліферацією клональних плазматичних клітин у кістковому мозку, що супроводжується секрецією моноклонального імуноглобуліну [1]. Впродовж останніх десятиліть спостерігається зростання захворюваності та поширеності ММ в усьому світі. Відповідно до даних сучасних епідеміологічних досліджень ММ за поширеністю займає другу позицію у структурі онкогематоло-

гічних захворювань після неходжкінської злоякісної лімфоми. Ризик розвитку ММ зростає з віком, а пік захворюваності припадає на 65 років [2].

На сьогоднішній день науковий прогрес у вивченні патофізіологічних аспектів перебігу ММ дозволив значно покращити методи діагностики та лікування даної категорії хворих. Однак проведення специфічної хіміотерапії (ХТ) ММ супроводжується розвитком широкого спектру не-

гативних побічних ефектів, до яких належать тромбози, кровотечі, нейтропенія, ентерити, стоматити, анемія, кахексія та інші [3]. Дані ускладнення ММ значно знижують якість життя хворих, обмежуючи їх фізичну та соціальну активність, а також призводять до необхідності зміни доз і режимів введення цитостатиків. Зниження доз у програмах ХТ, подовження інтервалів між курсами специфічного лікування негативно впливають на власне перебіг хвороби та частоту досягнення та підтримки відповіді на цитостатичну терапію [3]. Однією з найпоширеніших схем у лікуванні ММ на даний момент є трьохкомпонентна ХТ, що включає в себе бортезоміб, леналідомід та дексаметазон [4]. Незважаючи на високу ефективність, ХТ згідно схеми RVD здатна призвести до тяжких уражень кардіоваскулярного, гематологічного, дерматологічного, ендокринного та гастроентерологічного профілю. До найчастіших побічних ефектів гастроентерологічного профілю відносять розвиток нудоти, блювання, діарею та закреп. Дані симптоми виникають внаслідок хіміотерапевтично-індукованих уражень слизової оболонки гастроінтестинального тракту (ГІТ) з розвитком мукозиту. Ентеротоксичні ускладнення ХТ у хворих на ММ можуть стати лімітуючим фактором проведення специфічної терапії у відповідності до вимог протоколів [1]. Механізм формування уражень слизової оболонки ГІТ при проведенні ХТ полягає у прямій цитотоксичній дії на усі клітини організму, що мають високу швидкість проліферації, а саме на клітини кісткового мозку та слизової оболонки ГІТ. Згідно з сучасними уявленнями, хіміотерапевтично-індукований мукозит може бути розподілений на дві групи: оральний мукозит та інтестинальний мукозит [5]. Початок і тривалість мукозиту зазвичай чітко асоційовані із періодом нейтропенії. Мукозит може бути локалізованим у будь-якому відділі ГІТ. Першими виникають ураження слизової оболонки ротової порожнини із наступним переходом на інші локалізації шлунково-кишкового тракту. Найбільша кількість клінічних досліджень присвячена вивченню саме орального мукозиту, оскільки цитостатик-індуковані ураження слизової оболонки тонкого та товстого кишківника легкого та помірного ступеню тяжкості можуть мати приховану клінічну картину. Одночасно на фоні ХТ часто спостерігається загострення уже існуючих супутніх захворювань ГІТ. Крім цього, пацієнти із прогресією ММ, котрі отримують цитостатичну терапію, можуть мати протипоказання до застосування ендоскопічних методів діагностики уражень слизової оболонки тонкого та товстого кишківника, а саме тромбоцитопенію середнього і тяжкого ступеню, що супроводжується високим ризиком розвитку геморагічного синдрому. Через неможливість оцінки стану кишківника інвазивними методами, на даний час актуальності набувають методи неінвазивної діагностики [6]. Існує низка досліджень, які демонструють діагностичну цін-

ність визначення концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) у сироватці крові пацієнтів як маркер гострої фази запалення слизової оболонки, що дає підстави застосування даного методу під час діагностики цитостатик-індукованих уражень ГІТ [7].

Оскільки головним патогенетичним механізмом розвитку хіміотерапевтично-індукованого мукозиту є оксидативний стрес, актуальності також набувають неінвазивні методи скринінгу стану антиоксидантної системи, одним з яких є рівень каталази у сироватці крові [8]. Оцінку тяжкості розвитку оксидативного стресу, що супроводжується продукцією реактивних сполук оксигену, проводять за визначенням рівня похідних тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактивів) [7]. Виявлення взаємозв'язку між активацією продукції вільних радикалів і підвищенням концентрації NANA у сироватці крові можна трактувати як ураження слизової оболонки ГІТ, індуковані оксидативним стресом, що має особливого значення під час розробки медикаментозних методів профілактики мукозитів у динаміці ХТ.

З точки зору патогенетичного перебігу ММ та враховуючи механізм побічної дії ХТ, актуальності набувають препарати, що мають широкий спектр антиоксидантної активності [9]. Найбільша кількість клінічних досліджень у гематології присвячена вдосконаленню програмного цитостатичного лікування з урахуванням прогностичних факторів та біологічних характеристик пухлини. Питання діагностики і профілактики хіміотерапевтично-індукованих уражень кишківника залишаються недостатньо вивченими [10]. З точки зору профілактики цитостатик-індукованих ентеротоксичних реакцій особливої уваги заслуговує L-орнітин-L-аспартат. Рядом клінічних досліджень доведений вплив L-орнітин-L-аспартату на провідні патогенетичні механізми цитостатик-індукованих уражень органів і систем організму [11]. Застосування даного препарату у гематологічній практиці для профілактики хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих і прогресією ММ залишається недостатньо вивченим.

Мета – дослідити ефективність L-орнітин-L-аспартату у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на ММ.

Матеріали та методи

Обстежено 24 пацієнтів із ММ, що перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ПОР» за період з 2018 по 2021 рр., з них 11 (46 %) жінок та 13 (54 %) чоловіків, віком від 46 до 78 років. Всім пацієнтам було встановлено діагноз ММ, зафіксовані покази до програмної ХТ, призначено схему ХТ відповідно до стандартів curaції онкогематологічних хворих із діагнозами гострих та хронічних гемобластозів, згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року [12], European Society for Medical oncology

[13]. За класифікацією Durie, Salmon у обстежених хворих на ММ діагностовано II (А) стадію у 11 (45,8%) хворих, II (В) – у 1 (4,2%), III (А) – у 8 (33,3%), III (В) стадію – у 4 (16,7%) хворих. У дослідження включали пацієнтів, загальний стан яких за ECOG відповідав I-II, за індексом Карновського – 60-80%. Оцінку стану пацієнтів проводили двічі: до початку ХТ і після 3-х курсів специфічної терапії.

Стан процесів вільно-радикального окиснення (ВРО) оцінювали за концентрацією речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметинний комплекс – ТБК-реактивів, стан антиоксидатної системи (АОС) оцінювали за активністю каталази у сироватці крові. Резистентність слизового бар'єру кишківника визначали за концентрацією NANA у сироватці крові [7].

Всі пацієнти отримували ХТ відповідно до стандартів, а саме бортезоміб- та талідомідвмісні схеми: VTD (бортезоміб, талідомід, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VRD (леналідомід, бортезоміб, дексаметазон), Cycle-Thal (циклофосфамід, талідомід). В залежності від включення до складу ад'ювантної терапії L-орнітин-L-аспартату пацієнти були розподілені на групи:

I (n=12) – хворі на ММ, які отримували ХТ;

II (n=12) – хворі на ММ, які на тлі ХТ отримували L-орнітин-L-аспаратат в дозі 10 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 5 г 2 рази на день 20 днів.

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

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA),

що дозволяє виконувати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні [14]. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення

При первинному огляді у хворих на ММ нами була проведена оцінка стану резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії онкогематологічного захворювання. Так, у пацієнтів I та II групи рівень NANA достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб (табл. 1, 2). Даний факт свідчить про відсутність порушень резистентності слизового бар'єру ГТ до проведення специфічної ХТ.

У хворих I та II групи при первинному огляді було виявлено підвищений рівень ТБК-реактивів, у 1,19 рази ($p=0,0342$) та 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно, порівняно з контрольною групою, що може бути підтвердженням активації продукції агресивних вільних радикалів (табл. 1, 2). Одночасно активність каталази у сироватці крові хворих I і II груп статистично значимо не відрізнялась від показника норми (табл. 1, 2). Отже, прогресія ММ супроводжується активацією генерації агресивних форм кисню за одночасної відсутності зростання продукції ферментів системи АОЗ.

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

Показники	I (n=12)		III (n=20)
	V1	V2	
NANA, ммоль/л	2,16±0,23* 95%CI 2,02-2,32	3,115±0,11 95%CI 3,04-3,18	1,93±0,19 95%CI 1,84-2,02
Каталаза, мккат/л	12,55±0,53* 95%CI 11,38-13,73	11,14± 0,63 95%CI 9,74- 12,54	12,98±0,49# 95%CI 11,95-14,01
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,34± 0,04* 95%CI 1,25-1,43	2,12± 0,02& 95%CI 2,06- 2,18	1,13 ± 0,12# 95%CI 0,87- 1,39

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

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

Показники	II (n=12)		III (n=20)
	V1	V2	
NANA, ммоль/л	2,18±0,16* 95%CI 2,07-2,28	2,83± 0,12 95%CI 2,75-2,91	1,93±0,19# 95%CI 1,84-2,02
Каталаза, мккат/л	12,63±0,41* 95%CI 11,72-13,55	11,46± 0,34 95%CI 10,69-12,22	12,98±0,49# 95%CI 11,95-14,01
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,35±0,030* 95%CI 1,28-1,42	1,59± 0,03& 95%CI 1,52-1,66	1,13 ± 0,12# 95%CI 0,87- 1,39

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

Повторне проведення оцінки стану слизового бар'єру ГІС у хворих на ММ після проведення 3 курсів специфічної терапії показало, що накопичення кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду супроводжується у хворих I групи зростанням концентрації NANA у 1,43 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом та у 1,6 рази ($p=0,0024$) порівняно з показниками контрольної групи (табл. 1). Значне підвищення NANA на фоні проведення ХТ може свідчити про порушення резистентності слизового бар'єру та наявність гострої фази запалення як непрямий прояв хіміотерапевтично-індукованого мукозиту. Причому основним механізмом цитостатично-індукованого ураження слизових оболонок у даному випадку може бути оксидативний стрес [9].

У хворих II групи, які отримували у якості супровідної терапії L-орнітин-L-аспартат, під час другого обстеження рівень NANA був у 1,3 рази ($p=0,0025$) вищим порівняно з первинним оглядом, але у 1,2 рази нижчим ($p=0,0025$) порівняно з I групою (табл. 2). Даний факт може свідчити про помірний протективний ефект L-орнітин-L-аспартат на слизову оболонку ГІТ у динаміці ХТ хворих на ММ.

Після проведення ХТ у хворих I та II груп було виявлено зниження рівня каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) та 1,1 рази ($p=0,0015$) відповідно, порівняно з первинним оглядом, при цьому рівень каталази був у 1,17 рази ($p=0,0093$) та у 1,13 рази ($p=0,021$) відповідно, нижчим порівняно з показниками контрольної групи. Таким чином, у обстежених пацієнтів на фоні проведення специфічної ХТ спостерігалось пригнічення активності ферментів АОС, що може бути передумовою уражень слизової оболонки ГІТ під дією препаратів цитостатичного ряду. Існують дані, що хіміотерапевтичні препарати зумовлюють розвиток важкого оксидативного стресу. Отже, введення цитостатичних препаратів призводить до гіперактивації антиоксидатного захисту, одним з компонентів якого є каталаза. Отримані нами дані можуть свідчити про виснаження системи АОЗ, що співпадає із даними інших дослідників [15].

Проведення ХТ зумовило значне зростання рівня ТБК-реактивних у сироватці крові пацієнтів обох груп. Так, у хворих I групи, що отримували виключно ХТ, після 3 курсу лікування, рівень ТБК-реактивних був у 1,58 рази ($p=0,0025$) вищим порівняно з первинним оглядом та у 1,88 рази ($p=0,001$) вищим порівняно з контролем (табл. 1). У хворих II групи, що отримували у якості супровідної терапії L-орнітин-L-аспартат, після 3 курсу ХТ рівень ТБК-реактивних був у 1,18 рази ($p=0,0005$) вищим порівняно з первинним оглядом та у 1,41 рази ($p=0,0034$) вищим порівняно з контролем (табл. 2). Отримані нами дані свідчать, що введення цитостатичних препаратів створює прооксидативний стан, який характеризується підвищеною продукцією реактивних сполук кисню. Останні виявляють пряму ушкоджую-

чу цитостатик-індуковану дію на слизову оболонку ГІТ, що співпадає із результатами інших досліджень [9].

Необхідно зазначити, що після проведення 3 курсу ХТ у хворих II групи, що отримували у якості супровідної терапії L-орнітин-L-аспартат, рівень ТБК-реактивних був у 1,33 рази ($p=0,0005$) нижчий порівняно з хворими I групи (табл. 1, 2). Нижчий рівень ТБК-реактивних у хворих II групи, може бути наслідком антиоксидантного впливу L-орнітин-L-аспартату, що дозволило зменшити тяжкість хіміотерапевтично-індукованого оксидативного ураження.

Отже, прогресія ММ супроводжується розвитком прооксидативного стану, який створює передумову розвитку цитостатик індукованих уражень органів і систем організму, у тому числі і слизової оболонки ГІТ. Проведення інтенсивної ХТ із чітким дотриманням дозування препаратів, відповідно до сучасних протоколів, є основною умовою успішності ХТ [1]. У той час, більшість препаратів, що використовується для лікування ММ мають широкий спектр побічних ефектів, у тому числі на слизову оболонку ГІТ [4]. За результатами нашого дослідження проведення ХТ у хворих на ММ супроводжується потенціюванням оксидативного стресу за рахунок підвищення продукції агресивних вільних радикалів та виснаження системи АОЗ, що супроводжується формуванням порушень резистентності слизового бар'єру ГІТ.

На сьогоднішній день, L-орнітин-L-аспартат розглядається як один з оптимальних препаратів, що може використовуватися як компонент супровідної терапії при проведенні ХТ хворим з ММ [11]. Введення L-орнітин-L-аспартату дозволяє пригнічити рівень хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу, що потенційно зменшить ймовірність виникнення та тяжкість хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

Висновки

1. Прогресія ММ у хворих I та II груп супроводжувалась підвищенням рівня ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,19 рази ($p=0,0342$) та 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно порівняно з контрольною групою, що є проявом онкогематологічно-індукованого прооксидативного стану.

2. Проведення ХТ у хворих на ММ призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувалось підвищенням рівня ТБК-реактивних у 1,58 рази ($p=0,0025$) та зниженням активності каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) у сироватці крові хворих I групи порівняно з первинним обстеженням.

3. На фоні оксидативного стресу у хворих I та II груп спостерігалось зростання концентрації NANA у сироватці крові у 1,43 рази ($p=0,0025$) та у 1,3 рази ($p=0,0025$) відповідно, порівняно з первинним оглядом, що можна вважати проявом хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

4. Проведення ХТ у хворих із ММ із включен-

ням до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспартату дозволило знизити тяжкість оксидативного стресу та зменшити ступінь хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, що підтверджує зниження у сироватці крові вмісту ТБК-реактантів у 1,33 рази ($p=0,0005$) та рівня NANA у 1,2 рази ($p=0,0025$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно ХТ.

References

1. Callander NS, Baljevic M, Adekola K. NCCN Insights: Multiple Myeloma: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20:8-19.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
3. Kozyk M, Strubchevska K, Palii S, Secor B. Chemotherapy-driven gut dysbiosis in patients with multiple myeloma. *Georgian Med News*. 2022 Dec;(333):35-37.
4. Jacobus SJ, Rajkumar SV, Weiss M, et al. Randomized phase III trial of consolidation therapy with bortezomib-lenalidomide-Dexamethasone (VRd) vs bortezomib-dexamethasone (Vd) for patients with multiple myeloma who have completed a dexamethasone based induction regimen. *Blood Cancer J*. 2016 Jul;6(7):e448.
5. Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Feb 1;314(2):G231-G246.
6. Kuiken N, Rings E, Blijlevens N, Tissing W. Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer*. 2017 Sep;25(9):2933-2941.
7. Kamishnikov VS. *Clinicheskaya biokhimiia* [Clinical biochemistry]. Minsk: Belarus; 2000. 463 p. (Russian).
8. 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.
9. Zhang J, Lei W, Chen X, et al. Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment. *Mol Clin Oncol*. 2018 Mar;8(3):391-399.
10. Martin J, Howard SC, Pillai A, et al. The weaned pig as a model for Doxorubicin-induced mucositis. *Chemotherapy*. 2014;60(1):24-36.
11. Skrypnyk IM, Maslova HS, Skrypnyk RI. Vplyv L-ornitynu-L-aspartatu na vyjavy minimalnoi pechinkovoi entsefalopatii v dynamitsi tsytostatychnoi terapii [The effect of L-ornithine-L-aspartate on the manifestations of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2018;6(104):29-34. (Ukrainian).
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 30.07.2010 # 647 "Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy xvorym zi special'nosti "Gematologiya" [Order of the Ministry of Health of Ukraine on the approval of clinical protocols for the provision of medical care to patients from the specialty "Hematology"]. [internet]. (Ukrainian) Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>
13. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):v78-84.
14. Antomonov MYU. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh [Mathematical processing and analysis of medical biological data]. Kiev: Medinform. 2018. 579 p. (Russian).
15. Imbesi S, Musolino C, Allegra A, et al. Oxidative stress in oncohematologic diseases: an update. *Expert Rev Hematol*. 2013 Jun;6(3):317-25.

Summary

L-ORNITHINE-L-ASPARTAT IN PROPHYLAXIS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED MUCOSITIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Skrypnyk R.I., Maslova G.S.

Key words: multiple myeloma, haematology, chemotherapy, mucositis.

Multiple myeloma is the second most common oncohematological malignancy in the world. The injury of gastrointestinal mucosal layer during the chemotherapy is caused by cytostatic effect of oncohematological medications. From the pathophysiological standpoint of multiple myeloma, the prophylaxis of chemotherapy-induced complications should include the agents that potentiate antioxidant defence.

The objective of this study is to evaluate the effectiveness of L-Ornithine-L-Aspartate in preventing chemotherapy-induced mucositis in patients with multiple myeloma.

Materials and Methods: Twenty-four patients diagnosed with multiple myeloma were included in the study. Two examinations were performed: one before starting chemotherapy and another after three courses of chemotherapy. Several biochemical markers were measured, including thiobarbituric acid reactive substances, catalase activity, and serum N-acetylneuraminic acid levels. The patients were divided into three groups: Group I (n=12) received chemotherapy alone, Group II (n=12) received L-Ornithine-L-Aspartate in addition to chemotherapy (10 g/day intravenously for 10 days, followed by 5 g twice a day for 20 days), and Group III (n=20) served as the control group comprising healthy individuals.

Results and Discussion: Initial examinations revealed higher levels of thiobarbituric acid reactive substances in both Group I (1.19 times, $p=0.0342$) and Group II (1.3 times, $p=0.021$) compared to the control group. In Group I, the administration of chemotherapy resulted in a 1.58-fold increase in thiobarbituric acid reactive substances ($p=0.0025$) compared to the initial examination. However, in Group II, which received L-Ornithine-L-Aspartate as an adjuvant therapy, the second examination showed a 1.33-fold decrease in thiobarbituric acid reactive substances ($p=0.0005$) compared to Group I.

Conclusion. Inclusion of L-ornithine-L-aspartate to adjuvant therapy during the conduction of chemotherapy provides decrease in severity of chemotherapy-induced oxidative stress and alleviates the severity of chemotherapy-induced mucositis.