МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Майкут-Забродська Іванна Михайлівна

УДК: 616.155.392-036.11-002-099-06

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Спеціальність: 222 — Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ І. М. Майкут-Забродська

Наукові керівники:

Видиборець Станіслав Володимирович,

доктор медичних наук, професор

Хіміон Людмила Вікторівна,

доктор медичних наук, професор

Київ — 2026

АНОТАЦІЯ

Майкут-Забродська І. М. Клініко-лабораторні особливості інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 — Медицина. — Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, — Київ, 2026.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — це клональне мієлопроліферативне новоутворення, зумовлене активністю тирозинкінази BCR::ABL1. Хоча терапія інгібіторами тирозинкінази (ІТК) є успішною, проблема ендогенної метаболічної інтоксикації залишається актуальною: вона негативно впливає на комплаєнс, якість життя та прогноз щодо прогресування захворювання. Нагальним клінічним завданням є пошук валідованих лабораторних предикторів та розробка відтворюваних алгоритмів індивідуалізації ведення пацієнтів із ХМЛ, зокрема шляхом інтеграції маркерів ендогенної інтоксикації у стандартну систему моніторингу. Для оптимізації переносимості таргетної терапії та підвищення ефективності терапії супроводу актуальною є комплексна оцінка інтоксикаційного фенотипу пацієнтів.

Мета наукового дослідження — підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів із ХМЛ шляхом визначення патогенетичних особливостей ендогенної інтоксикації за біохімічними маркерами та обґрунтування застосування аргініну глутамату в складі терапії супроводу на різних стадіях захворювання.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу та показники якості життя пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії захворювання;

2. Провести порівняльний аналіз стандартних лабораторних показників у пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях патологічного процесу;

3. Визначити закономірності змін маркерів ендогенної інтоксикації — молекул середньої маси (МСМ), молочної кислоти (МК) та піровиноградної кислоти (ПВК) у сироватці крові на різних стадіях захворювання;

4. Оцінити ефективність застосування аргініну глутамату в складі терапії супроводу для корекції інтоксикаційного синдрому та покращення переносимості лікування.

Об'єкт дослідження: ендогенний інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ.

Предмет дослідження: клінічні симптоми, параметри якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, клініко-гематологічні показники (гемограма, імунограма), лабораторні маркери функціонального стану печінки, ліпідного, білкового, вуглеводного, пігментного обмінів, вміст у сироватці крові молекул середньої маси, вміст у плазмі крові молочної кислоти і піровиноградної кислоти.

Дослідження базується на проведенні комплексного аналізу основних біохімічних показників, які характеризують наявність та вираженість ендогенної метаболічної інтоксикації: МСМ, МК або лактату, ПВК або пірувату у пацієнтів з ХМЛ на різних стадіях прогресування захворювання із подальшою корекцією виявлених порушень у частини пацієнтів шляхом додавання аргініну глутамату до стандартного лікування (у рамках терапії супроводу), із порівняльним аналізом до й після втручання.

Дослідження виконано у складі науково-дослідних робіт, які охоплюють вивчення імуногенетичних та молекулярних детермінант ХМЛ і розробку методичного супроводу ведення пацієнтів різних вікових груп; здобувач — співвиконавець цих робіт. Дослідження проводилося на базі кафедри гематології і трансфузіології, кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і є фрагментом колективних науково-дослідних робіт, зокрема, на теми: «Вивчення молекулярно-генетичних механізмів формування резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання» (державний реєстраційний номер

0110U003515); «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення і оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення» (державний реєстраційний номер 0115U002159); «Роль мутацій гена BCR-ABL1, хромосомних, молекулярно-генетичних порушень та імуногенетичних показників у формуванні підходів до оптимізації таргетної терапії хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію у віддалений період після аварії на ЧАЕС» (державний реєстраційний номер 0116U003574); «Науково-методичний супровід ведення пацієнтів всіх вікових груп із найбільш значущими станами і захворюваннями на різних рівнях медичної допомоги» (державний реєстраційний номер 0123U105273).

Дослідження було клінічним проспективним порівняльним (контрольованим) двоетапним з обсерваційною та інтервенційною фазами. Усього обстежено 97 осіб: 77 пацієнтів із ХМЛ та 20 практично здорових осіб контрольної групи. Серед пацієнтів основної групи 19 осіб перебували у хронічній фазі, 33 — у фазі акселерації, 25 — у бластному кризі.

Клінічними базами дослідження були Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 7» («Київська міська клінічна лікарня № 9») виконавчого органу Київської міської ради (КМДА) та Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (КМДА). Терміни виконання дослідження охоплювали 2019–2026 рр., при цьому основний набір та обстеження учасників здійснювали у 2019–2022 рр., а подальше динамічне оцінювання та впровадження розроблених підходів — у 2022–2026 рр.

Методи дослідження включали клінічне обстеження, оцінювання функціонального статусу за ECOG/KPS, психосоціальне оцінювання якості життя з використанням українськомовних валідизованих опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30 (версія 3.0) та пілотно апробованої українськомовної версії EORTC QLQ-CML24, лабораторне дослідження периферичної крові та кісткового мозку, визначення основних біохімічних показників білкового, пігментного та

ферментного обмінів, а також маркерів ендогенної метаболічної інтоксикації — МСМ, МК і ПВК. Для статистичного аналізу застосовували Microsoft Excel 365, Statistica 8.0 та IBM SPSS Statistics 22.0, методи варіаційної статистики, аналіз виживаності Каплана-Майєра, модель пропорційних ризиків Кокса та власний прогностичний алгоритм. Усі учасники надали письмову інформовану згоду; дослідження проведено з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Установлено, що клінічна семіотика ХМЛ має стадієзалежний характер. У міру прогресування захворювання частота слабкості та втомлюваності зростала від 37% у хронічній фазі до 67% у фазі акселерації та 84% у бластному кризі; нічної пітливості — від 11% до 33% і 52%; втрати маси тіла — від 8% до 30% і 56%; спленомегалії — від 48% до 76% і 88%. Паралельно погіршувалися показники якості життя: за SF-36 фізичне функціонування знижувалося від 78±15 бала у хронічній фазі до 64±17 у фазі акселерації та 48±19 у бластному кризі, загальне здоров’я — від 60±17 до 50±18 і 40±20 балів, вітальність — від 56±16 до 44±18 і 34±19 балів. Це підтверджує, що поглиблення клінічних проявів ХМЛ супроводжується наростанням функціональної дезадаптації та симптомного тягаря.

Встановлено стадієзалежне наростання лабораторних проявів інтоксикаційного синдрому за вмістом МСМ, МК і ПВК. Рівень МСМ у плазмі крові підвищувався від 0,24±0,008 од. опт. щ. у контролі до 0,26±0,001 у хронічній фазі, 0,29±0,002 у фазі акселерації та 0,31±0,002 у бластному кризі ($p<0,001$). Середній вміст молочної кислоти становив 1,05±0,04 нмоль/г у контролі, 3,14±0,17 нмоль/г у хронічній фазі, 3,16±0,18 нмоль/г у фазі акселерації та 3,19±0,15 нмоль/г у бластному кризі; вміст піровиноградної кислоти — відповідно 0,09±0,001; 0,29±0,02; 0,30±0,02 і 0,33±0,03 нмоль/г. Коефіцієнт МК:ПВК знижувався від 11,80±0,33 у контролі до 10,83±0,21 у хронічній фазі, 10,53±0,36 у фазі акселерації та 9,67±0,05 у бластному кризі, що свідчить про поглиблення енергетичного дисбалансу й ендогенної метаболічної інтоксикації при прогресуванні ХМЛ.

Оцінювання ефектів аргініну глутамату у складі терапії супроводу продемонструвало його клініко-лабораторну доцільність. У хронічній фазі в підгрупі АГ рівень МСМ знизився від 0,348±0,048 до 0,289±0,040 од. опт. щ. (p=0,004), МК — від 2,48±0,47 до 2,01±0,40 ммоль/л (p=0,006), коефіцієнт МК/ПВК — від 20,8±3,9 до 17,1±3,1 (p=0,011). У фазі акселерації рівень МСМ зменшився від 0,482±0,069 до 0,379±0,061 од. опт. щ. (p<0,001), МК — від 3,81±0,68 до 3,01±0,59 ммоль/л (p<0,001), ПВК — від 0,141±0,030 до 0,123±0,028 ммоль/л (p=0,041), а коефіцієнт МК/ПВК — від 27,0±4,8 до 22,3±4,1 (p=0,002). У бластному кризі МСМ зменшилися від 0,621±0,091 до 0,503±0,082 од. опт. щ. (p=0,002), МК — від 5,22±0,88 до 4,21±0,79 ммоль/л (p=0,003), ПВК — від 0,151±0,039 до 0,132±0,030 ммоль/л (p=0,047), коефіцієнт МК/ПВК — від 34,7±5,7 до 28,4±4,9 (p=0,004). Клінічно значуща відповідь також виявлялася за сумарним симптомним індексом і показниками якості життя: зниження сумарного симптомного індексу ≥20% досягнуто у 25,6% пацієнтів групи призначення аргініну глутамату проти 0% у групі лише стандартної терапії (p=0,001), а підвищення глобального статусу здоров’я ≥10 балів — у 28,2% проти 0% відповідно (p<0,001).

За даними багатофакторної Cox-моделі незалежними предикторами несприятливого перебігу ХМЛ залишилися бластний криз на момент включення (HR 8,54; 95% ДІ 3,10–23,51; p<0,001), ECOG ≥2 бали (HR 4,16; p=0,027), альбумін <35 г/л (HR 4,01; p=0,047), тоді як застосування АГ у терапії супроводу асоціювалося зі зниженням ризику події (HR 0,14; 95% ДІ 0,04–0,52; p=0,003). Дискримінаційна здатність фінальної моделі була доброю: індекс конкордантності Харрелла становив 0,81.

В дисертаційній роботі встановлено, що прогресування ХМЛ (від хронічної фази до бластного кризу) характеризується поглибленням метаболічних розладів: наростанням білково-енергетичної недостатності, активацією анаеробних процесів та формуванням стійкого інтоксикаційного синдрому, що підтверджується вірогідним зростанням рівнів МСМ та коефіцієнта МК/ПВК. Доведено, що включення аргініну глутамату до терапії супроводу на 2-й тиждень

забезпечує детоксикаційний ефект та часткову нормалізацію енергообміну (зниження рівня лактату на 19–21% та МК/ПВК на 18–20%). Це сприяє покращенню фізичного функціонування пацієнтів, зменшенню інтенсивності скарг за ВАШ на 8–12% та підвищенню загальної якості життя.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що вперше здійснено комплексне клініко-лабораторне оцінювання біохімічних чинників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХМЛ з урахуванням стадії прогресування захворювання. Запропоновано інтегрований підхід, який ґрунтується на поєднаному аналізі показників білкового та пігментного обміну, активності ключових ферментів, а також маркерів ендогенної метаболічної інтоксикації — МСМ, МК та ПВК. Вперше встановлено стадієзалежні закономірності змін вмісту МСМ, МК та ПВК у крові пацієнтів з ХМЛ, що дало змогу поглибити уявлення про патобіохімічні механізми формування інтоксикаційного синдрому за цього захворювання. Показано, що прогресування ХМЛ супроводжується наростанням проявів ендогенної метаболічної інтоксикації та дисметаболічних порушень, а визначення вмісту МСМ, МК та ПВК може бути використане як об’єктивний лабораторний інструмент оцінювання їх вираженості. Уперше доведено доцільність включення аргініну глутамату до комплексу терапії супроводу пацієнтів з ХМЛ з метою корекції проявів інтоксикаційного синдрому. Встановлено, що застосування АГ супроводжується позитивною динамікою лабораторних показників ендогенної метаболічної інтоксикації, насамперед вмісту МСМ, МК та ПВК, що свідчить про його метаболічно коригувальний і детоксикаційний потенціал. Набуло подальшого розвитку положення про те, що лабораторний моніторинг показників МСМ, МК та ПВК у пацієнтів із ХМЛ має не лише діагностичне, а й прогностичне та лікувально-контрольне значення. Це розширює сучасні уявлення про патогенез інтоксикаційного синдрому у осіб з ХМЛ та доповнює існуючі підходи до оцінювання стану пацієнтів у межах персоналізованого ведення, де послідовний лабораторний моніторинг і індивідуалізація терапії є ключовими принципами.

Практичне значення результатів полягає у обґрунтуванні та впровадженні в клінічну практику принципу комплексної оцінки стану пацієнтів з ХМЛ для підвищення якості діагностики та моніторингу метаболічних порушень, згідно з яким, на додаток до стандартного обстеження, визначають маркери ендогенної інтоксикації у крові (МСМ, МК і ПВК), що можна використати для стратифікації ризику та персоналізації терапії супроводу. Обґрунтовано та запропоновано схему супровідної терапії із застосуванням аргініну глутамату, що забезпечує ефективну корекцію метаболічних порушень, зменшує прояви інтоксикаційного синдрому та покращує переносимість основного лікування.

Результати досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри гематології і трансфузіології, кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та в практику роботи гематологічних відділень профільних закладів м. Києва: Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»; Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 7» («Київська міська клінічна лікарня № 9») виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), що підтверджено відповідними актами впровадження (усього 13 актів). Впровадження наукових розробок дисертаційного дослідження надасть соціально економічний ефект у вигляді скорочення перебування пацієнтів із ХМЛ в стаціонарах і збереження працездатності і збільшення тривалості життя.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, діагностика, молекули середньої маси, молочна кислота, піровиноградна кислота, лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Майкут-Забродська ІМ. Вміст молочної та піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові : Міжвідомчий збірник [Інтернет]. 2023;[42]:164–73. Доступний у: https://igt.in.ua/upload/pdf/os42_13.pdf. DOI: 10.33741/0435-1991.42.13. ISSN 0435-1991.

2. Майкут-Забродська ІМ. Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Сімейна медицина Європейські практики [Інтернет]. 2022;[3 (101)]:73–7. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/273920. DOI: 10.30841/2786-720X.3.2022.273920. ISSN 2786-720X (Print). ISSN 2786-7218 (Online).

3. Майкут-Забродська ІМ. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6[5]:193–8. DOI: 10.26693/jmbs06.05.193. ISSN 2415-3060 (Print). ISSN 2522-4972 (Online).

4. Майкут-Забродська ІМ. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2021;[41]:143–51. DOI: 10.33741/0435-1991.41.12. ISSN 0435-1991.

5. Майкут-Забродська ІМ, Видиборець СВ. Особливості стану імунної системи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. SWorldJournal [Інтернет]. 2022;1[15]:58–63. Доступний у: https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj15-01-010. DOI: 10.30888/2663-5712.2022-15-01-010. ISSN 2663-5712 (Online).

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

6. Чепурна АВ, Корж АВ, Майкут-Забродська ІМ. Біохімічні показники у первинних донорів крові. Modern engineering and innovative technologies [Інтернет]. 2022;22[2]:122–7. Доступний у: https://www.moderntechno.de/index.php/meit/article/view/meit23-01-011. DOI: 10.30890/2567-5273.2022-22-02-044. ISSN (Online): 2567-5273.

Особистий внесок здобувачки полягав у аналізі результатів дослідження, оформленні публікації для друку.

7. Maikut-Zabrodska IM. Algorithm for predicting the clinical course and treatment effectiveness for patients with chronic myeloid leukemia using markers of metabolic intoxication. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2025;LXXVIII[6]:1007–13. Available from: https://www.wiadomoscilekarskie.pl/Algorithm-for-predicting-the-clinical-course-and-treatment-effectiveness-for-patients,207357,0,2.html. DOI: 10.36740/WLek/207357. eISSN: 2719-342X, ISSN: 0043-5147.

8. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Оптимізація лікування хронічної мієлоїдної лейкемії із застосуванням аргініну глутамату як засобу детоксикації під контролем лабораторних показників інтоксикаційного синдрому. Сімейна медицина. Європейські практики. 2025;4:107–111. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/349506. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2025.349506. ISSN: 2786-720X (Print), 2786-7218 (Online).

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Майкут-Забродська ІМ. Хронічна мієлоїдна лейкемія: основні причини виникнення ускладнень при проведенні терапії. В Токіо, Японія: International Science Group; 2020. с. 237–9. Доступний у: https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2020/05/XVII-Conference-18-19-Tokyo-Japan-book.pdf. ISBN: 978-1-64871-420-7.

10. Майкут-Забродська ІМ. Аналіз захворюваності і поширеності хронічної мієлоїдної лейкемії в Україні в регіональному аспекті. В Київ, Україна; 2021. с. 14. Доступний у: http://labcomplex.com/wp-content/uploads/tezy-medlab-symposium-2021.pdf.

11. Maikut-Zabrodska I. Cronic mieloid leucemia: new views on exiting problems. In: I International Scientific and Practical Conference "Current trends in the development of modern scientific thought" [Internet]. Haifa, Israel; 2022. p. 213–216. Available from: https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2022/09/Current-trends-in-the-development-of-modern-scientific-thought.pdf. ISBN: 979-8-88796-810-0. DOI: 10.46299/ISG.2022.2.1.

12. Maikut-Zabrodska IM. Optimization of chronic myeloid leukemia diagnosis and treatment using laboratory biomarkers of systemic intoxication and analytical models. In: VI International Scientific and Practical Conference “Scienve and Technology: Challenges, Prospects and Innovations” [Internet]. Osaka, Japan: CPN Publishing Group; 2025. p. 27–31. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf. ISBN: 978-4-9783419-4-5.

13. Maikut-Zabrodska IM. Optimization of chronic myeloid leukemia diagnosis and treatment through laboratory biomarkers and mathematical modeling. In: 2nd International Scientific and Practical Conference “Global Trends in the Development of Information Technology and Science” [Internet]. Stockholm, Sweden: International Scientific Unity (ISU); 2025. p. 79–82. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf. ISBN: 979-8-89704-992-9. DOI: 10.70286/ISU-05.02.2025.

14. Maikut-Zabrodska IM. Features of the immune system in patients with chronic myeloid leukemia. In: 1 International Scientific and Practical Conference “Science and Information Technologies in the Modern World” [Internet]. Athens, Greece: International Scientific Unity (ISU); 2025. p. 288–94. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-

CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf. ISBN: 979-8-89704-987-5. DOI: 10.70286/ISU-26.02.2025

15. Майкут-Забродська ІМ. Оптимізація діагностики й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом врахування показників інтоксикаційного синдрому у прогностичних алгоритмах. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в охороні здоров'я: досвід сьогодення і перспективи застосування у клінічній та профілактичній медицині». Україна, Київ, 28–29 травня 2025 р. Клінічна та профілактична медицина. 2025;[5(43)]:197. Доступний у: https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/42/5-2025-pdf. ISSN 2616-4868, 3041-1521.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Maikut-Zabrodska IM, Derpak YY, Vydyborets SV. Chronic mieloid leucemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. In: Entwiclung der soziokulturellen sphare und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft". Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany); 2021. p. 86–100. DOI: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

17. Kuziv O., Derpak Y., Maikut-Zabrodska. I. Correction of iron deficiency conditions in active blood donors and their clinical significance in medical practice. In: Prospective global scientific trends' 2024. URL: https://desymp.promonograph.org/index.php/sge/issue/view/sge29-02. DOI: https://doi.org/10.30890/2709-2313.2024-29-02.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

18. Хіміон Л. В., Майкут-Забродська І. М. Стратифікація ризику хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності.

Буковинський медичний вісник. 2025;3:90–4. URL: http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/341046. DOI: 10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.14. ISSN (print): 1684-7903, ISSN (online): 2413-0737.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

19. Хіміон Л. В., Майкут-Забродська І. М. Рання діагностика хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності. Сімейна медицина. Європейські практики. 2026;1:41–7. URL: https://family-medicine.com.ua/article/view/353784. DOI: 10.30841/2786-720X.1.2026.353784. ISSN 2786-720X (Print), 2786-7218 (Online).

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, оформленні публікації для друку.

20. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Моніторинг ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії за показниками молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот крові. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141065 від 20.11.2025.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, формулюванні know how, оформленні твору і заявки.

21. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Корекція ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію шляхом застосування аргініну глутамату в середньотерапевтичних дозах: клініко-лабораторний підхід. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141064 від 20.11.2025.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, формулюванні know how, оформленні твору і заявки.

22. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Спосіб оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією. Заява на патент на корисну модель u 2025 05846 від 25.11.2025.

Особистий внесок здобувачки полягав у виконанні дослідження, аналізі його результатів, формулюванні know how, оформленні заявки на патент.

ANNOTATION

Maikut-Zabrodska I. M. Clinical and laboratory features of intoxication syndrome in patients with chronic myeloid leukemia. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 — Medicine. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MOH of Ukraine, – Kyiv, 2026.

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasm caused by the activity of the BCR::ABL1 tyrosine kinase. Although therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is successful, the problem of endogenous metabolic toxicity remains a concern: it negatively affects treatment adherence, quality of life, and prognosis regarding disease progression. An urgent clinical task is to identify validated laboratory predictors and develop reproducible algorithms for personalized management of patients with CML, particularly by integrating markers of endogenous toxicity into the standard monitoring system. To optimize the tolerability of targeted therapy and improve the efficacy of supportive care, a comprehensive assessment of patients' intoxication phenotype is essential.

The aim of the study – to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with CML by identifying the pathogenetic features of endogenous intoxication based on biochemical markers and justifying the use of arginine glutamate as part of supportive therapy at various stages of the disease.

To achieve the stated goal, the following objectives were identified:

1. To investigate the characteristics of the clinical course and quality of life indicators in patients with CML depending on the stage of the disease;

2. To conduct a comparative analysis of standard laboratory parameters in patients with CML at different stages of the disease process;

3. To identify patterns of changes in markers of endogenous intoxication, medium mass molecules (MMM), lactic acid (LA), and pyruvic acid (PA), in blood serum at different stages of the disease;

4. To evaluate the efficacy of arginine glutamate as part of supportive therapy for correcting intoxication syndrome and improving treatment tolerance.

Research object: endogenous intoxication syndrome in patients with CML.

Research subject: clinical symptoms, health-related quality of life parameters, clinical and hematological indicators (complete blood count, immunogram), laboratory markers of liver function, lipid, protein, carbohydrate, and pigment metabolism, serum levels of medium-chain molecules, plasma levels of lactic acid and pyruvic acid.

The study is based on a comprehensive analysis of key biochemical markers that characterize the presence and severity of endogenous metabolic intoxication: MMM, LA, or lactate, PA, or pyruvate in patients with CML at various stages of disease progression, followed by correction of the identified abnormalities in a subset of patients through the addition of arginine glutamate to standard treatment (as part of adjunctive therapy), with a comparative analysis before and after intervention.

The study was conducted as part of a research project focused on investigating the immunogenetic and molecular determinants of CML and developing guidelines for the management of patients in various age groups; the applicant served as a co-investigator on this project. The study was performed at the Department of Hematology and Transfusion Medicine, the Department of Internal Medicine, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MOH of Ukraine and is part of a series of collaborative research projects, specifically on the following topics: “Study of the molecular-genetic mechanisms underlying the development of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia to identify strategies for overcoming it” (state registration number 0110U003515); “Study of the patterns of development and improvement of methods for the diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative and lymphoproliferative diseases and hematopoietic depressions, and optimization of their treatment and transfusion support” (state registration number 0115U002159); “The role of BCR-ABL1 gene mutations, chromosomal and molecular-genetic abnormalities, and immunogenetic markers in developing approaches to optimize targeted therapy for patients with chronic myeloid leukemia in the long-term period following the Chernobyl

accident" (state registration number 0116U003574); "Scientific and methodological support for the management of patients of all age groups with the most significant conditions and diseases at various levels of medical care" (state registration number 0123U105273).

The study was a prospective, comparative (controlled), two-stage clinical trial comprising an observational and an interventional phase. A total of 97 individuals were examined: 77 patients with CML and 20 apparently healthy individuals in the control group. Among the patients in the main group, 19 were in the chronic phase, 33 were in the accelerated phase, and 25 were in blast crisis.

The clinical hosts for the study were the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 7" ("Kyiv City Clinical Hospital No. 9") of the Executive Body of the Kyiv City Council (KSCA) and the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Blood Center" of the Executive Body of the Kyiv City Council. The study period spanned 2019–2026, with initial recruitment and screening of participants conducted in 2019–2022, and subsequent dynamic evaluation and implementation of the developed approaches in 2022–2026.

The study methods included a clinical examination, assessment of functional status using the ECOG/KPS scales, and psychosocial assessment of quality of life using the Ukrainian-language validated SF-36 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) questionnaires, as well as a pilot-tested Ukrainian-language version of the EORTC QLQ-CML24, laboratory testing of peripheral blood and bone marrow, determination of key biochemical indicators of protein, pigment, and enzyme metabolism, as well as markers of endogenous metabolic intoxication – MMM, LA, and PA. For statistical analysis, we used Microsoft Excel 365, Statistica 8.0, and IBM SPSS Statistics 22.0, methods of variational statistics, the Kaplan-Meier survival analysis, the Cox proportional hazards model, and a proprietary prognostic algorithm. All participants provided written informed consent; the study was conducted in accordance with the provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Declaration of Helsinki, and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009.

It has been established that the clinical presentation of CML is stage-dependent. As the disease progressed, the prevalence of weakness and fatigue increased from 37% in the chronic phase to 67% in the accelerated phase and 84% in the blast crisis; night sweats—from 11% to 33% and 52%; weight loss—from 8% to 30% and 56%; splenomegaly—from 48% to 76% and 88%. At the same time, quality of life indicators deteriorated: according to the SF-36, physical functioning decreased from 78±15 points in the chronic phase to 64±17 in the acceleration phase and 48±19 in the blast crisis; general health—from 60±17 to 50±18 and 40±20 points, and vitality—from 56±16 to 44±18 and 34±19 points. This confirms that the worsening of clinical manifestations of CML is accompanied by an increase in functional maladaptation and symptom burden.

A stage-dependent increase in laboratory manifestations of intoxication syndrome was observed based on the levels of MMM, LA and PA. The plasma MMM level increased from 0.24 ± 0.008 units in the control group to 0.26 ± 0.001 in the chronic phase, 0.29 ± 0.002 in the acceleration phase, and 0.31 ± 0.002 in the blast crisis ($p < 0.001$). The mean lactic acid content was 1.05 ± 0.04 nmol/g in the control group, 3.14 ± 0.17 nmol/g in the chronic phase, 3.16 ± 0.18 nmol/g in the acceleration phase, and 3.19 ± 0.15 nmol/g in the blast crisis; the pyruvic acid content was 0.09 ± 0.001; 0.29 ± 0.02; 0.30 ± 0.02; and 0.33 ± 0.03 nmol/g, respectively. The LA:PA ratio decreased from 11.80 ± 0.33 in the control group to 10.83 ± 0.21 in the chronic phase, 10.53 ± 0.36 in the acceleration phase, and 9.67 ± 0.05 in the blast crisis, indicating a worsening of energy imbalance and endogenous metabolic intoxication as CML progresses.

An evaluation of the effects of arginine glutamate as part of adjunctive therapy demonstrated its clinical and laboratory efficacy. In the chronic phase, in the hypertension subgroup, the MMM level decreased from 0.348±0.048 to 0.289±0.040 units of optical density ($p=0.004$), LA – from 2.48±0.47 to 2.01±0.40 mmol/L ($p=0.006$), and the LA/PA ratio – from 20.8±3.9 to 17.1±3.1 ($p=0.011$). In the acceleration phase, the MMM level decreased from 0.482 ± 0.069 to 0.379 ± 0.061 U/L ($p < 0.001$), LA – from 3.81 ± 0.68 to 3.01 ± 0.59 mmol/L ($p < 0.001$), PA – from 0.141 ± 0.030 to 0.123 ± 0.028 mmol/L ($p = 0.041$), and the LA/PA ratio – from 27.0 ± 4.8 to 22.3 ± 4.1 ($p = 0.002$). During the blast crisis, MMM decreased from 0.621 ± 0.091 to 0.503 ± 0.082 optical

density units (p = 0.002), LA from 5.22 ± 0.88 to 4.21 ± 0.79 mmol/L (p = 0.003), PA — from 0.151 ± 0.039 to 0.132 ± 0.030 mmol/L (p = 0.047), and the LA/PA ratio — from 34.7 ± 5.7 to 28.4 ± 4.9 (p = 0.004). A clinically meaningful response was also observed based on the total symptom index and quality of life measures: a reduction in the total symptom index of ≥20% was achieved in 25.6% of patients in the AG group versus 0% in the standard therapy-only group (p=0.001), and an improvement in global health status of ≥10 points was observed in 28.2% versus 0%, respectively (p<0.001).

According to the results of a multivariate Cox model, the independent predictors of an unfavorable course of CML remained blast crisis at enrollment (HR 8.54; 95% CI 3.10–23.51; p<0.001), an ECOG score ≥2 (HR 4.16; p=0.027), and albumin <35 g/L (HR 4.01; p=0.047), whereas the use of arginine glutamate in adjuvant therapy was associated with a reduced risk of events (HR 0.14; 95% CI 0.04–0.52; p=0.003). The discriminatory power of the final model was good: the Harrell concordance index was 0.81.

The dissertation establishes that the progression of CML (from the chronic phase to blast crisis) is characterized by a worsening of metabolic disorders: an increase in protein-energy malnutrition, activation of anaerobic processes, and the development of a persistent intoxication syndrome, as evidenced by a significant rise in MMM levels and the LA/PA ratio. It has been demonstrated that the inclusion of arginine glutamate in supportive therapy during the second week provides a detoxification effect and partial normalization of energy metabolism (a 19–21% reduction in lactate levels and an 18–20% reduction in the LA/PA ratio). This contributes to improved physical functioning in patients, a 8–12% reduction in the severity of VAS-related complaints, and an improvement in overall quality of life.

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that, for the first time, a comprehensive clinical and laboratory assessment of the biochemical factors of intoxication syndrome in patients with CML was conducted, taking into account the stage of disease progression. An integrated approach is proposed, based on a combined analysis of indicators of protein and pigment metabolism, the activity of key enzymes, as well as markers of endogenous metabolic intoxication – MMM, LA, and PA. For the first time, stage-dependent patterns of changes in the levels of MMM, LA, and PA in the

blood of patients with CML have been established, which has allowed for a deeper understanding of the pathobiochemical mechanisms underlying the development of intoxication syndrome in this disease. It has been shown that the progression of CML is accompanied by an increase in manifestations of endogenous metabolic intoxication and metabolic disorders, and the determination of MMM, LA, and PA levels can be used as an objective laboratory tool for assessing their severity. For the first time, the feasibility of including arginine glutamate in the complex of supportive therapy for patients with CML to correct the manifestations of intoxication syndrome has been demonstrated. It has been established that the use of arginine glutamate is accompanied by positive changes in laboratory indicators of endogenous metabolic intoxication, primarily the levels of MMM, LA, and PA, which indicates its metabolic corrective and detoxification potential. The notion that laboratory monitoring of MMM, LA, and PA levels in patients with CML has not only diagnostic but also prognostic and therapeutic-monitoring significance has been further developed. This expands current understanding of the pathogenesis of intoxication syndrome in individuals with CML and complements existing approaches to assessing patient status within the framework of personalized management, where continuous laboratory monitoring and individualized therapy are key principles.

The practical significance of these findings lies in the justification and implementation in clinical practice of the principle of comprehensive assessment of patients with CML to improve the quality of diagnosis and monitoring of metabolic disorders; according to this principle, in addition to standard testing, markers of endogenous intoxication in the blood (MMM, LA, and PA) are determined, which can be used for risk stratification and personalization of supportive therapy. A regimen for supportive therapy using arginine glutamate has been substantiated and proposed, which ensures effective correction of metabolic disorders, reduces manifestations of intoxication syndrome, and improves tolerance of the primary treatment.

The research findings have been incorporated into the research and educational activities of the Department of Hematology and Transfusion Medicine and the Department of Internal Medicine, Family Medicine, Hematology, and Transfusion

Medicine at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MOH of Ukraine, as well as into the clinical practice of hematology departments at specialized institutions in Kyiv: State Institution "Institute of Hematology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Blood Center of the Executive Body of the Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 7" ("Kyiv City Clinical Hospital No. 9") of the Executive Body of the Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), as confirmed by the relevant implementation acts (13 acts in total). The implementation of the scientific developments from this dissertation research will yield a socio-economic effect in the form of reducing the length of hospital stays for patients with CML, preserving their ability to work, and increasing life expectancy.

Key words: chronic myeloid leukemia, diagnostics, medium-mass molecules, lactic acid, pyruvic acid, treatment.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 24
ВСТУП 27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 34
1.1. Клініко-патогенетичні та лікувальні аспекти хронічної мієлоїдної лейкемії 34
1.2. Метаболічні порушення у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 45
1.3. Інтоксикаційний синдром у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 68
2.1. Загальна характеристика учасників дослідження 68
2.2. Дизайн дослідження 71
2.3. Методи дослідження 76
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ 91
3.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 91
3.2. Результати дослідження якості життя пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 98
3.3. Результати лабораторного дослідження периферичної крові та мієлограми у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 113
3.4. Результати лабораторного дослідження основних імунологічних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 123

3.5. Результати лабораторного дослідження основних біохімічних лабораторних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 128
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ 134
4.1. Результати дослідження концентрації молекул середньої маси у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 134
4.2. Результати дослідження концентрації молочної кислоти у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 137
4.3. Результати дослідження концентрації піровиноградної кислоти у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 139
4.4. Інтегральний аналіз результатів дослідження клінічних та лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією 142
4.5. Вплив клінічних, гематологічних, біохімічних та лікувальних чинників на ризик несприятливого перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії (модель пропорційних ризиків Кокса) 165
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ У ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ 173
5.1. Клінічна семіотика та якість життя у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування аргініну глутамату у терапії супроводу 175
5.2. Порівняльний аналіз основних лабораторних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування аргініну глутамату у терапії супроводу 183
5.3. Особливості лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування 189

аргініну глутамату у терапії супроводу .....
5.4. Спосіб предикції ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічної мієлоїдною лейкемією і оцінювання результатів застосування аргініну глутамату у терапії супроводу для корекції інтоксикаційного синдрому 199
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 203
ВИСНОВКИ 224
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 226
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 227
ДОДАТКИ 269
ДОДАТОК А 269
ДОДАТОК Б 286
ДОДАТОК В 288

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	— аргініну глутамат
АлАТ	— аланінамінотрансфераза
АсАТ	— аспартатамінотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
БК	— бластний криз
ВАШ	— візуально-аналогова шкала
ГГТП	— гама-глутамілтранспептидаза
ДІ	— довірчий інтервал
ЕМІ	— ендогенна метаболічна інтоксикація
ІТК	— інгібітор тирозинкінази
К-од/л	— кілоодиниці на літр
ЛДГ	— лактатдегідрогеназа
ЛФ	— лужна фосфатаза
МК	— молочна кислота
МСМ	— молекули середньої маси
од. опт. щ.	— одиниця оптичної щільності
ПВК	— піровиноградна кислота
п. з.	— поле зору
ТГ	— тригліцериди
ФА	— фаза акселерації [хронічної мієлоїдної лейкемії]
ХЕ	— холінестераза
ХМЛ	— хронічна мієлоїдна лейкемія
ХС ЛПВЩ	— холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	— холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХФ	— хронічна фаза [хронічної мієлоїдної лейкемії]
АКТ	— протеїнкіназа В

ANOVA — аналіз варіативності

β — бета-коефіцієнт

BCR::ABL1 — химерний ген, асоційований з ХМЛ

BP — інтенсивність болю, тілесний біль

DMR — глибока молекулярна відповідь

ECOG — шкала Східної кооперативної онкологічної групи

ELN — Європейська мережа з лікування лейкемії

ELTS — шкала довгострокового виживання

EORTC QLQ-C30 — 30-пунктовий базовий опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку

EUTOS — шкала Європейського дослідження лікування та результатів

φ — емпіричний кут Фішера

F — F-критерій Велча (Welch)

FDR — рівень помилкових виявлень

FISH — флуоресцентна гібридизація in situ

g — коефіцієнт Геджеса (Hedges)

GH — загальне здоров’я

GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор

Hb — гемоглобін

HR — коефіцієнт ризику

HRQoL — якість життя, пов’язаного із здоров’ям

Ig — імуноглобулін

IL — інтерлейкін

IQR — міжквартильний діапазон

IS — міжнародна шкала

KPS — шкала функціонального стану Карновського

M — середнє арифметичне

m — похибка середнього

MCT — монокарбоксилатний транспортер

MCH — абсолютна маса гемоглобіну в еритроциті

MCHC — середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

MCV — середній об’єм еритроцита

Me — медіана

MH — психічне здоров’я

MMR — велика молекулярна відповідь

mTOR — мішень рапаміцину у ссавців

NBS — оцінювання на основі стандартів

NK — натуральний кілер [субпопуляція імунних клітин]

OR — відношення шансів

p — рівень значимості, p-рівень

PF — фізичне функціонування

PLT — тромбоцит

q — рівень значимості після FDR-корекції

r — коефіцієнт кореляції Пірсона (Pearson)

R — коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman)

RBC — еритроцит

RE — рольове функціонування, зумовлене емоційним станом

RP — рольове функціонування, зумовлене фізичним станом

SD — стандартне відхилення

SF — соціальне функціонування

SF-36 — стандартизований опитувальник якості життя

t — t-критерій Велча (Welch)

TGF-β — трансформуючий фактор росту бета

TLS — синдром пухлинного лізису

TNF-α — фактор некрозу пухлин альфа

VT — життєздатність, життєва енергія, активність

WBC — лейкоцит

z — z-критерій

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) виявляють у близько 20 % вперше діагностованої лейкемії у дорослих [1]. У країнах Європи та Північної Америки серед дорослих ХМЛ посідає 3-тє місце після хронічної лімфоцитарної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії [2]. Згідно з реєстром Європейського дослідження лікування ХМЛ (European Outcome and Treatment Study for Chronic Myeloid Leukemia, EUTOS), яке включало 2904 пацієнти з діагнозом ХМЛ, захворюваність на ХМЛ у країнах Європи коливається від 0,69 до 1,23 на 100 тис. населення [3].

Проблема діагностики, лікування, реабілітації і адаптації пацієнтів із ХМЛ є актуальною, оскільки спостерігається збільшення захворюваності на неї у світі і в Україні. Так, в Україні у 2012–2020 роках захворюваність на ХМЛ становила в середньому 0,79–0,96 на 100 тис. дорослого населення, а поширеність — 7,12–7,87 на 100 тис.; регіональні коливання демонстрували найвищі показники захворюваності у Сумській, Херсонській і Кіровоградській областях, а поширеності — у Закарпатській області, м. Києві та Полтавській області [4].

Тривалий час зміни печінки у пацієнтів з ХМЛ трактували як вторинні, пов’язані насамперед із тривалим лікуванням інгібіторами тирозинкінази (ІТК), віково-асоційованою поліморбідністю та супутніми метаболічними порушеннями, оскільки ХМЛ частіше діагностують у пацієнтів старших вікових груп. Ураження печінки у таких пацієнтів не слід зводити лише до пасивних або «застійних» змін, а доцільно розглядати в ширшому патогенетичному контексті як результат взаємодії пухлинного процесу, ендогенної метаболічної інтоксикації, коморбідного фону, потенційної гепатотоксичності терапії [5, 6]. Онкогематологічні захворювання та їх лікування асоціюються з вторинними порушеннями функціонального стану печінки, насамперед білоксинтетичної, метаболічної та детоксикаційної функцій, що може супроводжуватися змінами системи гемостазу, енергетичного і пластичного обміну та формуванням системної метаболічної дезадаптації [7, 8]. Біохімічні показники, які

характеризують функціональний стан печінки, відображають тип і вираженість патологічного процесу в ній та дають змогу диференціювати гепатоцелюлярне ушкодження, холестаз і порушення синтетичної функції печінки. Печінкова дисфункція у пацієнтів з ХМЛ супроводжується системними метаболічними зсувами, зокрема порушенням вуглеводного обміну, гематологічними порушеннями [9–13].

Не зважаючи на очевидну актуальність цієї проблеми для клінічної онкогематології, вивченню функціонального стану печінки і проявам синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ присвячено мало робіт, у яких наводяться суперечливі результати клінічних спостережень; має місце недостатня кількість контрольованих досліджень, відсутня доказова база, не чітко визначено дані щодо біохімічних змін на різних стадіях перебігу захворювання, що і обумовило доцільність проведення дослідження із вивченням молекул середньої маси, молочної і піровиноградної кислот як маркерів ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ. Все викладене вище свідчить про ряд нерозв’язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження проводилося на базі кафедри гематології і трансфузіології, кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика. Дисертаційне дослідження є фрагментом колективних науково-дослідних робіт (НДР) на теми: «Вивчення молекулярно-генетичних механізмів формування резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання» (державний реєстраційний номер 0110U003515); «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення і оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення» (державний реєстраційний номер 0115U002159); «Роль мутацій гена BCR-ABL1, хромосомних, молекулярно-генетичних порушень та імуногенетичних показників у формуванні підходів до

оптимізації таргетної терапії хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію у віддалений період після аварії на ЧАЕС» (державний реєстраційний номер 0116U003574); «Науково-методичний супровід ведення пацієнтів всіх вікових груп із найбільш значущими станами і захворюваннями на різних рівнях медичної допомоги» (державний реєстраційний номер 0123U105273). Здобувач є співвиконавцем НДР.

Мета дослідження — підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів із ХМЛ шляхом визначення патогенетичних особливостей ендогенної інтоксикації за біохімічними маркерами та обґрунтування застосування аргініну глутамату в складі терапії супроводу на різних стадіях захворювання.

Для досягнення поставленої мети сформульовано такі **завдання**:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу та показники якості життя пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії захворювання;

2. Провести порівняльний аналіз стандартних лабораторних показників у пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях патологічного процесу;

3. Визначити закономірності змін маркерів ендогенної інтоксикації — молекул середньої маси (МСМ), молочної кислоти (МК) та піровиноградної кислоти (ПВК) у сироватці крові на різних стадіях захворювання;

4. Оцінити ефективність застосування аргініну глутамату в складі терапії супроводу для корекції інтоксикаційного синдрому та покращення переносимості лікування.

Об’єкт дослідження: ендогенний інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ.

Предмет дослідження: клінічні симптоми, параметри якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, клініко-гематологічні показники (гемограма, імунограма), лабораторні маркери функціонального стану печінки, ліпідного, білкового, вуглеводного, пігментного обмінів, вміст у сироватці крові молекул середньої маси, вміст у плазмі крові молочної кислоти і піровиноградної кислоти.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг і анамнезу, фізикальний огляд, інструментальні); психосоціальні (визначення якості життя, пов’язаного із здоров’ям); загальнолабораторні (загальний аналіз крові, біохімічні дослідження крові, загальний аналіз сечі); спеціальні методи дослідження (кістковомозкова

пункція з мієлограмою, цитохімічне дослідження червоного кісткового мозку і периферичної крові, імунне фенотипування бластів, люмбальна пункція з біохімічним дослідженням спинномозкового ліквору та морфологічним дослідженням центрифужного препарату, флуориметричний, імуноферментний аналіз тощо); логіко-статистичні методи.

База наукового дослідження*:* клінічні бази кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 7» («Київська міська клінічна лікарня № 9») виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації).

Термін дослідження*:* 2019–2026 рр.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше здійснено комплексне клініко-лабораторне оцінювання біохімічних чинників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХМЛ з урахуванням стадії прогресування захворювання. Запропоновано інтегрований підхід, який ґрунтується на поєднаному аналізі показників білкового та пігментного обміну, активності ключових ферментів, а також маркерів ендогенної метаболічної інтоксикації — МСМ, МК та ПВК.

Вперше встановлено стадієзалежні закономірності змін вмісту МСМ, МК та ПВК у крові пацієнтів з ХМЛ, що дало змогу поглибити уявлення про патобіохімічні механізми формування інтоксикаційного синдрому за цього захворювання.

Показано, що прогресування ХМЛ супроводжується наростанням проявів ендогенної метаболічної інтоксикації та дисметаболічних порушень, а визначення вмісту МСМ, МК та ПВК може бути використане як об'єктивний лабораторний інструмент оцінювання їх вираженості.

Уперше доведено доцільність включення аргініну глутамату до комплексу терапії супроводу пацієнтів з ХМЛ з метою корекції проявів інтоксикаційного

синдрому. Встановлено, що застосування АГ супроводжується позитивною динамікою лабораторних показників ендогенної метаболічної інтоксикації, насамперед вмісту МСМ, МК та ПВК, що свідчить про його метаболічно коригувальний і детоксикаційний потенціал.

Набуло подальшого розвитку положення про те, що лабораторний моніторинг показників МСМ, МК та ПВК у пацієнтів із ХМЛ має не лише діагностичне, а й лікувально-контрольне значення. Це розширює сучасні уявлення про патогенез інтоксикаційного синдрому у осіб з ХМЛ та доповнює існуючі підходи до оцінювання стану пацієнтів у межах персоналізованого ведення, де послідовний лабораторний моніторинг і індивідуалізація терапії є ключовими принципами.

Теоретичне значення одержаних результатів дослідження

Поглиблено уявлення про механізми розвитку ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ. Встановлено потенційне місце показників обміну МСМ, МК і ПВК у клінічній патофізіології ХМЛ.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано та впроваджено у клінічну практику принцип комплексної оцінки стану пацієнтів з ХМЛ для підвищення якості діагностики та моніторингу метаболічних порушень, згідно з яким, на додаток до стандартного обстеження, визначають маркери ендогенної інтоксикації у крові (МСМ, МК і ПВК), що можна використати для стратифікації ризику та персоналізації терапії супроводу. Обґрунтовано та запропоновано схему супровідної терапії із застосуванням аргініну глутамату, що забезпечує ефективну корекцію метаболічних порушень, зменшує прояви інтоксикаційного синдрому та покращує переносимість основного лікування.

Здійснено впровадження результатів досліджень у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри гематології і трансфузіології, кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика та в практику роботи гематологічних відділень профільних закладів м. Києва: Державної установи

«Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»; Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 7» («Київська міська клінічна лікарня № 9») виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), що підтверджено відповідними актами впровадження (усього 13 актів). Впровадження наукових розробок дисертаційного дослідження надасть соціально економічний ефект у вигляді скорочення перебування пацієнтів із ХМЛ в стаціонарах і збереження працездатності і збільшення тривалості життя.

Особистий внесок здобувача

Здобувачем спільно з науковим керівником обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дослідження, облікові карти обстеженого контингенту, виконано клінічну частину роботи, здійснено статистичний аналіз й інтерпретацію результатів, а також впровадження висновків і практичних рекомендацій. Автором написано всі розділи дисертації, резюме та взято участь у складанні друкованих матеріалів і доповідей за матеріалами дослідження.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на таких наукових форумах, як: The 17th International scientific and practical conference "Science, trends and perspectives" (Токіо, Японія, 18–19 травня 2020 р.); Міжнародний симпозіум з лабораторної медицини (Київ, Україна, 19–21 жовтня 2021 р.); XXXV International Scientific and Practical Conference "Science, Development and the Latest Developments Trends" (Париж, Франція, 6–9 вересня 2022 р.); XXXVI International Scientific and Practical Conference "The Main Prospects for the Development of Science in Modern Life" (Варшава, Польща, 13–16 вересня 2022 р.); XXXVII International Scientific and Practical Conference "Modern Ways of Solving the Latest Problems in Science" (Варна, Болгарія, 20–23 вересня 2022 р.); I

International Scientific and Practical Conference "Current trends in the development of modern scientific thought"(Хайфа, Ізраїль, 27–30 вересня 2022 р.); The II International Science Conference "Global changes in the development of science and education" (Брюсель, Бельгія, 24–26 жовтня 2022 р.); VI International Scientific and Practical Conference "Scienve and Technology: Challenges, Prospects and Innovations" (Осака, Японія, 29–31 січня 2025 р.); 2nd International Scientific and Practical Conference "Global Trends in the Development of Information Technology and Science" (Стокгольм, Швеція, 5–7 лютого 2025 р.); 1 International Scientific and Practical Conference "Science and Information Technologies in the Modern World" (Афіни, Греція, 26–28 лютого 2025 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в охороні здоров'я: досвід сьогодення і перспективи застосування у клінічній та профілактичній медицині» (Україна, Київ, 28–29 травня 2025 р.).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 8 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (5 — одноосібно, 7 у наукових фахових виданнях України, 1 у іноземному виданні у країні ЄС/ОЕСР, індексовано SCOPUS), 7 тез доповідей. На новітні положення отримано 2 авторських свідоцтва, подано заявку на 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми досліджень та методичного апарату, чотирьох розділів власних досліджень з аналізом отриманих даних, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

Дисертацію викладено на 293 сторінках друкарського тексту, з них обсяг основного тексту 157 сторінок; містить 41 таблицю, 5 рисунків, 3 додатки. Бібліографія включає 289 джерел, із них кирилицею — 4, латиницею — 285.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клініко-патогенетичні та лікувальні аспекти хронічної мієлоїдної лейкемії

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — це мієлопроліферативне новоутворення, яке виникає внаслідок соматичної реципрокної транслокації t(9;22)(q34.1;q11.2), яка зумовлює утворення філадельфійської хромосоми та химерного гена, утвореного злиттям гена регіону кластера розриву (англ. breakpoint cluster region, BCR) та гена вірусного онкогена лейкемії мишей Абельсона (англ. Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, ABL1), *BCR::ABL1*. Саме BCR::ABL1-перебудова є молекулярною ознакою, яка визначає захворювання і лежить в основі його патогенезу. Філадельфійську хромосому виявляють у 90–95 % пацієнтів із ХМЛ, у частини з них мають місце варіантні або криптичні перебудови, для верифікації яких необхідні флуоресцентна гібридизація in situ (англ. fluorescence in situ hybridization, FISH) та/або молекулярні методи. У переважної більшості пацієнтів виявляють типові транскрипти e13a2 та/або e14a2, тоді як атипові варіанти становлять близько 2 % випадків [14–17].

Онкоген BCR::ABL1 кодує патологічну тирозинкіназу з конститутивною активністю. Підвищена тирозинкіназна активність BCR::ABL1 призводить до дерегуляції сигнальних шляхів, які контролюють проліферацію, диференціацію, виживання та апоптоз мієлоїдних клітин. Наслідком є клональна експансія гранулоцитарної лінії з накопиченням мієлоїдних попередників у кістковому мозку та периферичній крові. Це молекулярна основа патогенезу ХМЛ [16, 18–21]

Тип транскрипту BCR::ABL1 має діагностичне, моніторингове та клініко-біологічне значення. У понад 95% випадків класичної BCR::ABL1-позитивної ХМЛ виявляють транскрипт p210, асоційований із типовим фенотипом захворювання. Рідкісні транскрипти, зокрема p190 (e1a2) та p230 (e19a2), можуть

супроводжуватися відмінними клініко-гематологічними проявами й особливостями відповіді на терапію [22–24].

Важливу роль у ініціації та прогресуванні ХМЛ відіграє конститутивна тирозинкіназна активність химерного білка BCR::ABL1, яка зумовлює стійку активацію низки внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, зокрема JAK/STAT (передусім STAT5), RAS/RAF/MEK/ERK та PI3K/AKT/mTOR. Активація цих шляхів сприяє підвищенню проліферативної активності клітин, пригніченню апоптозу, зміні програм диференціювання мієлоїдних клітин і підтриманню лейкемічного клону; у фазах прогресії захворювання ці механізми також асоціюються з резистентністю до лікування [17, 25, 26].

Додатковим патогенетичним аспектом ХМЛ є ремоделювання кістковомозкового мікрооточення, яке підтримує виживання, персистенцію та проліферацію лейкемічних клітин. У пацієнтів із ХМЛ виявляють зміни цитокінового й імунного профілю мікрооточення, що асоціюються з резистентністю до апоптозу, підтримкою лейкемічних стовбурових клітин та прогресуванням хвороби. Найкраще це показано для IL-6 і VEGF-A; також описано участь інших прозапальних медіаторів, зокрема TNF-α, у підтриманні патологічного клону та формуванні пролейкемічного мікрооточення [27–29].

Суттєву роль у резистентності ХМЛ відіграють порушення регуляції програмованої клітинної смерті (апоптозу) і адаптивні механізми аутофагії, які підтримують виживання лейкемічних стовбурових і прогеніторних клітин в умовах лікування. Важливим шляхом резистентності є PI3K/AKT/mTOR-сигналінг, активація якого асоціюється з підтриманням проліферації і зниженням чутливості до ІТК. Фармакологічне націлювання на PI3K/AKT/mTOR-шлях розглядається як перспективна, хоча наразі переважно доклінічно обґрунтована, стратегія подолання резистентності у пацієнтів з ХМЛ [30–32].

Останнім часом усе більшої уваги набувають дослідження взаємодії між лейкемічними клітинами та стромальними елементами кісткового мозку. У пацієнтів із ХМЛ показано, що патологічний клон ремоделює нішу кісткового мозку: змінює хемокіновий профіль мікрооточення, надає мезенхімальним

стромальним клітинам фібротичного та лейкемію-стовбурово-підтримувального фенотипу, а також формує імунорегуляторний цитокіновий секретом, що підтримує виживання LSC і резистентність до ІТК [30, 32–34].

Крім BCR::ABL1-залежних механізмів, у пацієнтів з ХМЛ лейкемічний клон ремоделює імунне мікрооточення: у пацієнтів на момент діагнозу та за резистентності до ІТК описано виснажений фенотип Т-клітин, а також імуносупресивні взаємодії за участю регуляторних Т-клітин і натуральних кілерів (англ. natural killer, NK) клітин. Це обґрунтовує вивчення імунотерапевтичних підходів, зокрема імуномодуляції, блокади контрольних точок та NK-клітинних стратегій, для подолання персистенції/резистентності до лікування [27, 35, 36].

Таким чином, літературні дані свідчать про складні клініко-патогенетичні механізми розвитку та прогресування ХМЛ, де центральну роль відіграють генетичні зміни, патологічна тирозинкіназа BCR::ABL, особливості внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і специфічне мікрооточення кісткового мозку. Це формує перспективні напрямки корекції цього захворювання.

Клінічні прояви ХМЛ значною мірою залежать від фази захворювання. У сучасній клінічній практиці ХМЛ традиційно розглядають як трифазне захворювання з виділенням фаз (стадій): хронічної (ХФ), акселерації (ФА) та бластного кризу (БК). Критерії ФА залишаються предметом дискусії, тому під час характеристики клінічних і лабораторних особливостей доцільно посилатися на конкретну використану систему критеріїв [16, 37, 38].

Початковим і найбільш терапевтично контрольованим етапом ХМЛ є ХФ; саме в цій фазі діагноз встановлюють у переважної більшості пацієнтів, приблизно у 90–95 % випадків. За відсутності лікування ХМЛ зазвичай прогресує протягом 3–5 років, тоді як застосування ІТК дало змогу підтримувати хворобу в ХФ протягом багатьох років і суттєво покращило довгострокову виживаність. Клінічні прояви часто розвиваються поступово й залишаються неспецифічними; найчастіше спостерігають слабкість, втомлюваність, зниження маси тіла, нічну пітливість, нездужання, а також симптоми, пов’язані зі спленомегалією, зокрема відчуття переповнення або дискомфорт у лівому підребер’ї. Лабораторно для ХФ

характерні стійкий лейкоцитоз із лівим зсувом гранулоцитарного ряду, абсолютна базофілія, часта еозинофілія, наявність у периферичній крові мієлоцитів і метамієлоцитів; можливі також тромбоцитоз і легка анемія [21, 39, 40]

Прискорена фаза (фаза акселерації) ХМЛ є стадією прогресування захворювання, яку в клінічній практиці доцільно визначати відповідно до обраної класифікаційної системи, оскільки сучасні підходи до її виділення не є повністю уніфікованими. Клінічно вона може супроводжуватися погіршенням загального стану, прогресуючою анемією, наростанням спленомегалії, а також конституційними симптомами, зокрема слабкістю, втратою маси тіла, пітливістю та лихоманкою. За поширеними критеріями ФА Європейської мережі з лікування лейкемії (англ. European LeukemiaNet, ELN) чи Міжнародної консенсусної класифікації (англ. International Consensus Classification, ICC) характеризують наявністю 10–19 % бластів у периферичній крові або кістковому мозку, базофілією ≥ 20 % та/або появою додаткових клональних цитогенетичних аномалій у Ph-позитивних клітинах; у частині більш старих схем також враховують тромбоцитопенію $< 100 \times 10^9$/л, не пов’язану з лікуванням, або резистентний тромбоцитоз $> 1000 \times 10^9$/л. Наявність ФА асоціюється з підвищеним ризиком подальшої трансформації у БК, хоча в сучасну еру ІТК та з огляду на нові класифікації її тривалість не слід описувати як фіксовану [16, 41].

Бластна фаза (бластний криз) є найагресивнішою фазою прогресії ХМЛ та характеризується клінічними, морфологічними й біологічними ознаками гострої лейкемії. Діагностично її визначають за наявністю 20 % або більше бластних клітин у кістковому мозку чи периферичній крові та/або за екстрамедулярною проліферацією бластів. Клінічно бластна фаза супроводжується швидким наростанням симптомів інтоксикації, гарячкою, вираженою слабкістю, геморагічним синдромом, тяжкими інфекційними ускладненнями та може маніфестувати екстрамедулярними інфільтратами, зокрема у шкірі, лімфатичних вузлах і центральній нервовій системі. У 70–80 % випадків бластна фаза має мієлоїдний фенотип, тоді як у 20–30 % — лімфоїдний. Прогноз залишається несприятливим; без ефективного контролю захворювання виживаність

вимірюється місяцями, тоді як у сучасних реєстрових когортах за умов активного лікування медіана загальної виживаності є суттєво довшою. Так, у реєстрі ELN для пацієнтів із БК, діагностованим після 2015 року, медіана загальної виживаності становила 23,8 місяця; у новішому прогностичному аналізі ELN наведено орієнтир 1–2 роки для загальної когорти CML-BP [14, 16, 16, 26, 41–43].

Критерії прогресування ХМЛ базуються на оцінюванні частки бластних клітин у периферичній крові та кістковому мозку, рівня базофілів, кількості тромбоцитів, а також на виявленні додаткових клональних цитогенетичних аномалій у Ph+ клітинах. Додаткові цитогенетичні аномалії розглядають як один із ключових маркерів клональної еволюції та несприятливого перебігу захворювання. Відсутність належної молекулярної або цитогенетичної відповіді на терапію ІТК, особливо в клінічно значущі контрольні терміни, асоціюється з гіршим прогнозом і вищим ризиком прогресування [44, 45].

До клініко-лабораторних ознак прогресування ХМЛ або високого ризику прогресії належать наростання спленомегалії, виражена базофілія периферичної крові, збільшення частки бластних клітин, поява додаткових хромосомних аномалій у Ph+ клітинах та ознаки резистентності до терапії ІТК, зокрема втрата раніше досягнутої гематологічної, цитогенетичної або молекулярної відповіді. Особливо несприятливими вважають мутації у кіназному домені BCR::ABL1, насамперед T315I, які асоціюються з резистентністю до більшості аденозинтрифосфат (АТФ)-конкурентних ІТК, обмежують терапевтичні можливості та часто виявляються за резистентного або тяжчого перебігу захворювання [16, 43, 46, 47]. Знання клінічних особливостей перебігу ХМЛ у різних фазах (на різних стадіях) дозволяє своєчасно діагностувати захворювання, оцінювати ризики прогресування та своєчасно коригувати терапевтичну тактику для покращення прогнозу у пацієнтів із ХМЛ.

Хронічна мієлоїдна лейкемія є одним із найкраще молекулярно охарактеризованих гемобластозів, що суттєво полегшує діагностику та стратифікацію пацієнтів. Завдяки сучасним цитогенетичним і молекулярним

методам, насамперед виявленню та кількісному визначенню транскрипту BCR::ABL1, стало можливим не лише надійно встановлювати діагноз, а й здійснювати стандартизований моніторинг відповіді на терапію, своєчасно виявляти резистентність і оцінювати прогноз перебігу [16, 17, 17, 45, 48].

Первинний етап діагностики ХМЛ ґрунтується на клінічному та гематологічному обстеженні, яке дозволяє запідозрити захворювання і визначити потребу в подальшому цитогенетичному та молекулярному підтвердженні BCR::ABL1-позитивної ХМЛ. Найхарактернішими лабораторними ознаками є виражений лейкоцитоз із нейтрофільним переважанням, зсувом формули вліво та появою у периферичній крові незрілих форм гранулоцитарного ряду, абсолютна базофілія й еозинофілія. У частини пацієнтів виявляють тромбоцитоз; тромбоцитопенія типовіша для пізніших або прогресуючих фаз. Анемія зазвичай є помірною в ХФ та посилюється при прогресуванні. Порушення функціональної активності тромбоцитів можливі, але їх доцільно розглядати як клінічно значущий супровідний феномен, а не як основний діагностичний критерій ХМЛ [21, 39].

У мієлограмі та/або трепанобіоптаті кісткового мозку у пацієнтів з ХМЛ зазвичай виявляють гіперцелюлярність із вираженою гіперплазією гранулоцитарного паростка при збереженому дозріванні клітин, зменшенням еритроїдного паростка та підвищенням мієлоїдно-еритроїдного співвідношення. Мегакаріоцити можуть бути у нормальній або підвищеній кількості, проте для ХМЛ більш характерні їх малі розміри та гіполобована («карликова») морфологія. Такі морфологічні зміни дають змогу вже на ранньому етапі запідозрити ХМЛ і обґрунтувати направлення пацієнта на цитогенетичне й молекулярне підтвердження BCR::ABL1 [14, 49].

Цитогенетичне дослідження кісткового мозку залишається ключовим методом первинної діагностики ХМЛ, оскільки дозволяє виявити філадельфійську хромосому, яка утворюється внаслідок реципрокної транслокації t(9;22)(q34;q11), а також оцінити додаткові цитогенетичні аномалії та фазу захворювання. Сучасне підтвердження діагнозу ХМЛ ґрунтується на виявленні t(9;22) та/або BCR::ABL1 із використанням цитогенетики у поєднанні з FISH

та/або полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією (англ. reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR). При класичної цитогенетичної картини стандартна Ph-хромосома визначається приблизно у 85–90 % випадків, тоді як частина пацієнтів має варіантні або приховані (криптичні) зміни. Прогностичне значення мають додаткові хромосомні аномалії, зокрема +8, i(17q) та +19, які належать до додаткових хромосомних аномалій високого ризику. Метод FISH є швидким інструментом первинного підтвердження BCR::ABL1-реаранжування, особливо в інтерфазних клітинах периферичної крові та за криптичних або варіантних транслокацій, однак він не замінює каріотипування, оскільки не дозволяє оцінити додаткові цитогенетичні аномалії [16, 17].

Молекулярна верифікація ХМЛ ґрунтується на виявленні злитого гена BCR::ABL1; під час первинної діагностики його визначають у поєднанні з цитогенетичними методами та/або FISH, тоді як методи RT-PCR чи кількісної полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в реальному часі (англ. quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR) застосовують для ідентифікації транскриптного типу й подальшого стандартизованого молекулярного моніторингу. Серійне визначення рівня BCR::ABL1 методом RT-qPCR за міжнародною шкалою (англ. International Scale, IS) є ключовим інструментом оцінювання відповіді на терапію ІТК та вимірюваної залишкової хвороби; для оцінювання глибокої молекулярної відповіді тест має забезпечувати межу виявлення не нижче рівня транскрипту BCR::ABL1 на 4,5 логарифми (англ. molecular response 4,5, MR4.5), тоді як цифрова полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (англ. reverse transcription digital polymerase chain reaction, RT-dPCR) може мати технічні переваги за дуже низького рівню резидуальної хвороби. Моніторингові часові точки 3, 6 і 12 місяців використовують для оцінювання ефективності ІТК та ризику формування резистентності. Виявлення мутацій кіназного домену BCR::ABL1, зокрема T315I, показане за незадовільної відповіді, резистентності або прогресії хвороби; такі мутації є клінічно значущими, оскільки визначають вибір ІТК, а T315I асоціюється з резистентністю до більшості АТФ-конкурентних

препаратів, збереженою чутливістю до окремих сучасних агентів і потребою зміни терапевтичної стратегії [16, 17, 46]. Значення моніторингу транскрипту BCR::ABL1 у динаміці лікування полягає у своєчасному виявленні пацієнтів із недостатньою молекулярною відповіддю або резистентністю до терапії. Досягнення великої молекулярної відповіді (англ. major molecular response, MMR) BCR::ABL1 ≤ 0,1 % IS є важливою терапевтичною віхою, яка асоціюється з низькою імовірністю втрати відповіді та високою вірогідністю подальшого досягнення глибшої молекулярної відповіді. Можливість припинення терапії у відібраних пацієнтів пов'язана не просто з MMR, а зі стійкою глибокою молекулярною відповіддю (англ. deep molecular response, DMR) — зазвичай з MR4 або глибшою, підтримуваною протягом визначеного часу за умов стандартизованого молекулярного контролю.

Прогностичні шкали є важливим інструментом стратифікації ризику у пацієнтів із ХФ ХМЛ на момент встановлення діагнозу. До найвідоміших належать шкали Sokal, Hasford (Euro), Європейського дослідження лікування та результатів (англ. European Treatment and Outcome Study, EUTOS) та шкала довгострокового виживання (англ. EUTOS long-term survival score, ELTS) [50]. Вони базуються на клініко-гематологічних показниках, однак відрізняються за набором змінних і кінцевими точками прогнозування: Sokal, Hasford і ELTS враховують вік, розміри селезінки, кількість тромбоцитів і частку бластів у периферичній крові, тоді як Hasford додатково включає базофіли та еозинофіли, а EUTOS ґрунтується лише на розмірах селезінки та базофілії. Це дозволяє розподіляти пацієнтів на групи низького, проміжного або високого ризику, хоча EUTOS поділяє пацієнтів лише на низький і високий ризик [50].

Серед класичних клінічних шкал ризику у пацієнтів з ХМЛ нині пріоритетною вважається ELTS, яку сучасні рекомендації ELN розглядають як основну для стратифікації ризику в еру терапії ІТК. Її було спеціально розроблено для прогнозування ХМЛ-специфічної смертності у пацієнтів, які отримують ІТК, і в порівняльних дослідженнях продемонструвала кращу дискримінаційну здатність, ніж Sokal, зокрема щодо виживаності; у когортах пацієнтів, які

отримують ІТК 2-го покоління у першій лінії, ELTS також краще прогнозує цитогенетичну й молекулярну відповідь, виживаність без рецидивів та виживаність без прогресування захворювання [50–52].

Комплексний підхід, який включає гематологічну, цитогенетичну та молекулярну діагностику, дозволяє не лише точно встановлювати діагноз ХМЛ, а й коректно стадіювати захворювання, здійснювати моніторинг відповіді на терапію, своєчасно виявляти ознаки резистентності або прогресування та відповідно коригувати лікувальну тактику. Використання прогностичних шкал, насамперед ELTS, забезпечує стратифікацію ризику і підтримує персоналізований вибір терапії; у поєднанні з динамічним молекулярним моніторингом це може сприяти поліпшенню довгострокових результатів лікування [50, 51, 53]

Сучасні принципи терапії пацієнтів з ХМЛ ґрунтуються на розумінні її молекулярного патогенезу, ключовою ланкою якого є конститутивна тирозинкіназна активність BCR::ABL1. Впровадження ІТК радикально змінило стратегію лікування ХМЛ: у ХФ вони є високоефективною терапією, основною метою якої є запобігання прогресуванню до ФА або БК. За умови належної прихильності до лікування, оптимального молекулярного моніторингу та своєчасної корекції терапії більшість пацієнтів мають майже нормальну тривалість життя, а в частини з них можлива ремісія без лікування [51, 54]

Таргетна терапія ІТК є сучасним стандартом лікування ХМЛ. Першим представником цього класу препаратів став іматиніб — ІТК першого покоління, який блокує активність BCR::ABL1 як АТФ-конкурентний інгібітор тирозинкіназного домену. Впровадження іматинібу в клінічну практику на початку 2000-х років принципово змінило перебіг і прогноз захворювання, забезпечивши різке покращення довгострокової виживаності. На тлі лікування іматинібом повна гематологічна відповідь досягається у більшості пацієнтів, повна цитогенетична відповідь на 12-му місяці — приблизно у двох третин осіб, тоді як велика молекулярна відповідь формується рідше на ранніх етапах, але її частота зростає протягом тривалого спостереження [51, 55, 56].

Частина пацієнтів із ХМЛ з часом виявляє первинну або вторинну резистентність до іматинібу, хоча в сучасних когортах частота істинної довгострокової резистентності є нижчою, ніж це вважали раніше. Основним механізмом резистентності є мутації кіназного домену BCR::ABL1, зокрема T315I, однак важливу роль відіграють також інші BCR::ABL1-залежні та BCR::ABL1-незалежні молекулярні порушення. Для подолання резистентності були впроваджені ІТК другого покоління (дазатиніб, нілотиніб і бозутиніб) а також інгібітор третього покоління (понатиніб); у сучасних алгоритмах лікування важливе місце посідає алостеричний ІТК асцимініб, зокрема в окремих сценаріях резистентності та за мутації T315I [51, 55, 57, 58]

Дазатиніб є потужним інгібітором BCR::ABL1 і зберігає активність щодо багатьох мутацій, асоційованих із резистентністю до іматинібу, однак неефективний у пацієнтів з T315I; знижену чутливість описано для F317L/V/I/C та V299L. Завдяки інгібуванню родини протоонкогенних нерецепторних тирозинкіназ (SRC-сімейства кіназ) і високій антипухлинній активності дазатиніб забезпечує швидше досягнення молекулярної відповіді порівняно з продовженням іматинібу у пацієнтів із субоптимальною ранньою відповіддю на попередню терапію. Найважливішими побічними ефектами є плевральний випіт, інші прояви затримки рідини, а також мієлосупресія, зокрема тромбоцитопенія, що потребує регулярного клінічного та лабораторного моніторингу [59, 60].

Нілотиніб є структурним аналогом іматинібу з вищою афінністю до BCR::ABL1 і демонструє високу клінічну активність у пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом. Водночас його застосування асоціюється з підвищеним ризиком метаболічних порушень, зокрема гіперглікемії та дисліпідемії, а також серцево-судинних і судинно-оклюзивних ускладнень, включно з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі, ішемічними подіями та периферичною артеріальною оклюзивною хворобою, що потребує ретельної оцінки та моніторингу кардіоваскулярного ризику [55, 61, 62]

Бозутиніб є ІТК другого покоління, який застосовують як у першій лінії лікування ХФ Ph-позитивної ХМЛ, так і у пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої ІТК-терапії. У осіб із резистентністю чи непереносимістю інших ІТК бозутиніб зберігає клінічну ефективність і його розглядають як важливу опцію послідовної терапії. Найчастішими небажаними явищами є шлунково-кишкові розлади, передусім діарея, нудота, блювання, абдомінальний дискомфорт і підвищення активності трансаміназ. У більшості випадків ці явища є керованими за рахунок симптоматичної терапії, тимчасового переривання лікування або зниження дози, однак потребують активного клініко-лабораторного моніторингу, особливо щодо гепатотоксичності [51, 63, 64]

Особливе місце в лікуванні ХМЛ посідає понатиніб — ІТК третього покоління, високоефективний у пацієнтів із мутацією T315I, яка зумовлює резистентність до більшості АТФ-конкурентних ІТК попередніх поколінь. Водночас застосування понатинібу асоціюється з підвищеним ризиком артеріальних оклюзивних і венозних тромбоемболічних подій, тому його призначення потребує індивідуалізованої оцінки співвідношення користі й ризику, а також ретельного серцево-судинного моніторингу [51, 65]

Важливим компонентом лікування ХМЛ є регулярний моніторинг ефективності терапії, який ґрунтується на оцінці гематологічної, цитогенетичної, молекулярної відповіді. Повна гематологічна відповідь передбачає нормалізацію показників периферичної крові, зокрема кількість лейкоцитів $< 10 \times 10^{9}$/л, тромбоцитів $< 450 \times 10^{9}$/л, відсутність незрілих гранулоцитів у периферичній крові та зникнення клінічних ознак захворювання, включно з пальпованою спленомегалією. Повна цитогенетична відповідь визначається відсутністю Ph-позитивних метафаз, а MMR — зниженням рівня транскриптів BCR::ABL1 до $\leq 0{,}1$ % за IS. Можливість ремісії без лікування пов’язана не з MMR як такою, а зі стійкою DMR, тобто зазвичай MR4 або MR4.5, яка зберігається протягом тривалого часу за умови високоякісного молекулярного моніторингу [51, 66, 67].

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин залишається важливою, але нині значно рідше застосовуваною опцією лікування у пацієнтів з

ХМЛ у зв’язку з високою ефективністю сучасних ІТК. У сучасній практиці алогенну трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (англ. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) розглядають переважно у пацієнтів із прогресією до бластної фази, за резистентності до ІТК пізніх ліній або за непереносимості всіх доступних ІТК; у пацієнтів з мутацією T315I рішення про трансплантацію нині має прийматися з урахуванням доступності та ефективності понатинібу, асцимінібу та інших активних опцій. Алогенна HSCT залишається єдиним усталеним методом із потенційно куративним ефектом у пацієнтів з ХМЛ. Використання зниженої інтенсивності або немієлоаблативної підготовки дозволило розширити можливості трансплантації у старших і коморбідних пацієнтів, однак такий підхід може супроводжуватися вищим ризиком рецидиву, тому вибір інтенсивності кондиціонування має бути індивідуалізованим

Основою лікування пацієнтів з ХМЛ є терапія ІТК, а вибір конкретного препарату має бути індивідуалізований з урахуванням фази захворювання, ELTS-ризику, BCR::ABL1-мутаційного профілю, супутніх захворювань, профілю токсичності та цілей лікування. Алогенна HSCT зберігає важливу роль у пацієнтів із резистентністю або непереносимістю множинних ліній ІТК, а також за акселерованої чи бластної фаз захворювання. У рутинній клінічній практиці її значення як початкового підходу зменшилося через терапію ІТК [51, 55, 68]

1.2. Метаболічні порушення у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Розвиток ХМЛ супроводжується BCR::ABL1-залежною метаболічною перебудовою лейкемічних клітин, що поєднується з високим проліферативним потенціалом пухлинного клону та адаптацією до мікрооточення кісткового мозку. Найбільш обґрунтованими для ХМЛ є зміни енергетичного й вуглеводного, амінокислотного, ліпідного та нуклеотидно-пуринового обміну. Частина системних метаболічних зрушень у таких пацієнтів може додатково модифікуватися під впливом терапії ІТК [55, 69–72].

У пацієнтів із ХМЛ виявляють метаболічні порушення, які охоплюють, зокрема, зміни амінокислотного, енергетичного та нуклеотидного обміну. Ці зрушення відображають високу проліферативну активність лейкемічного клону та метаболічне перепрограмування BCR::ABL1-позитивних клітин. Є дані, що порушення амінокислотного метаболізму, зокрема підвищена залежність від глутаміну та перебудова обміну розгалужених амінокислот, можуть сприяти виживанню лейкемічних клітин і формуванню резистентності до ІТК. У частини пацієнтів ці метаболічні порушення поєднуються з білково-енергетичною недостатністю, що асоціюється з гіршими клінічними наслідками [71–74].

У пацієнтів із ХМЛ формується прозапальний цитокіновий профіль, зокрема з підвищенням рівнів TNF-α та IL-6; окремі дослідження також вказують на зміни IL-1β. З огляду на загальні механізми онкологічної кахексії, такі цитокінові порушення потенційно можуть сприяти посиленню катаболізму білка в скелетних м’язах і втраті м’язової маси. Однак для ХМЛ прямі клінічні докази зв’язку між цим цитокіновим дисбалансом і розвитком саркопенії або кахексії залишаються обмеженими, а проблема в межах гематологічних злоякісних новоутворень загалом потребує подальшого вивчення [73, 75–79].

Порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ХМЛ є гетерогенними й потребують розмежування між метаболічним перепрограмуванням самої пухлини та дисліпідемією, асоційованою з терапією ІТК. У резистентних до ІТК і більш примітивних клітинних популяціях відбувається перебудова ліпідного метаболізму, включно зі змінами ліполізу, β-окиснення жирних кислот і внутрішньоклітинного ліпідного депонування. Водночас у клінічній практиці істотна частина дисліпідемій у осіб з ХМЛ є лікування-асоційованою; зокрема, нілотиніб може спричиняти раннє підвищення рівнів загального холестерину та ЛПНЩ і потребує моніторингу кардіометаболічного ризику [58, 80–82].

Терапія ІТК, особливо нілотинібом, може супроводжуватися атерогенними змінами ліпідного профілю, насамперед підвищенням рівнів холестерину загального (ЗХС) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), що асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинних подій. Пацієнти, які

отримують нілотиніб, потребують оцінювання серцево-судинного ризику, динамічного контролю ліпідного профілю та опціонально корекції модифікованих факторів ризику, включно з призначенням ліпідознижувальної терапії [70, 83, 84].

Порушення білкового обміну пов’язані з BCR::ABL1-індукованою метаболічною перебудовою, високою проліферативною активністю лейкемічного клону та адаптацією клітин до метаболічного стресу. Це може супроводжуватися дисбалансом амінокислотного й білкового обміну, посиленням катаболічних процесів і накопиченням метаболітів, які потенційно підсилюють прояви пухлинно-асоційованої інтоксикації та погіршують загальний стан [55, 85–87].

Зміни вуглеводного обміну значною мірою пов’язані з патологічною активністю BCR::ABL1, яка спричиняє метаболічне перепрограмування лейкемічних клітин із посиленням гліколізу, підвищеним споживанням глюкози та збільшенням продукції лактату, тобто формуванням Варбург-подібного метаболічного фенотипу. Клінічно значущий лактатацидоз у пацієнтів з ХМЛ слід розглядати як рідкісне тяжке метаболічне ускладнення, а не як типовий прояв цих змін. Крім того, терапія окремими ІТК, насамперед нілотинібом, асоціюється з підвищеним ризиком гіперглікемії, порушення толерантності до глюкози та маніфестації цукрового діабету, що обґрунтовує необхідність регулярного моніторингу глікемічного статусу пацієнтів [71, 88, 89].

Одним із клінічно значущих метаболічних порушень у пацієнтів із ХМЛ є гіперурикемія, яка формується на тлі високого клітинного обороту, посиленого розпаду лейкемічних клітин і, в окремих випадках, лікувально-індукованого цитолізу. Підвищення рівня сечової кислоти відображає порушення пуринового обміну та асоціюється з ризиком урат-опосередкованого ураження нирок, нефролітіазу й подагри, хоча частота цих клінічних наслідків у пацієнтів із ХМЛ не повинна перебільшуватися. Тому гіперурикемію доцільно розглядати як важливий компонент метаболічних ускладнень і фактор ризику ниркового ушкодження, що потребує лабораторного моніторингу [90–92].

Гіперурикемія у пацієнтів з ХМЛ зумовлена насамперед підвищеним пуриновим обміном і швидким оборотом лейкемічних клітин; у частини пацієнтів,

особливо за великої пухлинної маси або після початку ефективної циторедуктивної терапії, вона може бути компонентом синдрому пухлинного лізису. У межах синдрому пухлинного лізису (англ. tumor lysis syndrome, TLS) масивне вивільнення внутрішньоклітинних метаболітів підвищує навантаження на нирки й може призводити до сечокислої нефропатії та гострого ушкодження нирок. Профілактика і лікування мають бути ризик-адаптованими та включати гідратацію, лабораторний моніторинг, алопуринол у профілактичних режимах, а за високого ризику TLS, вираженої гіперурикемії або ниркової дисфункції — розгляд застосування расбурикази; фебуксостат може використовуватися як альтернатива в окремих клінічних ситуаціях [90, 93, 94].

Метаболічні порушення у пацієнтів із ХМЛ є багатокомпонентними та взаємопов'язаними, оскільки формуються під впливом самої хвороби, коморбідного фону та тривалої терапії ІТК. Такі зрушення можуть модифікувати клінічний перебіг захворювання, переносимість лікування, профіль серцево-судинного і метаболічного ризику та показники якості життя, пов'язаного із здоров'ям (англ. health-related quality of life, HRQoL). Оцінювання метаболічного статусу, супутніх захворювань та ІТК-асоційованих порушень є важливою складовою сучасного довготривалого ведення пацієнтів із ХМЛ. Корекцію порушень білкового, ліпідного, вуглеводного та пуринового обмінів доцільно розглядати як потенційний підхід до оптимізації клінічного стану та зменшення проявів ендогенної метаболічної інтоксикації [51, 58, 71].

У пацієнтів із ХМЛ метаболічні порушення пов'язані з високим пухлинним клітинним оборотом, системними запально-метаболічними зсувами та клінічними проявами високого пухлинного навантаження. Патофізіологічною основою цього зв'язку є інтенсивна проліферація лейкемічних клітин, їхній прискорений обмін і загибель, а також метаболічне перепрограмування патологічного клону. Це може супроводжуватися розвитком конституційних симптомів, гіперкатаболічного стану та окремих біохімічних ускладнень [55, 71, 95].

Надмірна проліферація клітин мієлоїдного ряду супроводжується метаболічною перебудовою і високим клітинним обігом. Це сприяє накопиченню

продуктів катаболізму та підвищувати ризик метаболічних ускладнень. Лейкемічні клітини демонструють метаболічну пластичність і адаптацію до стресу. Метаболічні порушення, зокрема гіперглікемія та дисліпідемія, у пацієнтів із ХМЛ нерідко мають не лише хворобо-асоційований, а й терапія-асоційований характер, особливо на тлі лікування нілотинібом [55, 96].

Синдром пухлинного лізису не є типовою провідною ланкою патогенезу ХМЛ, однак становить рідкісне потенційно загрозливе метаболічне ускладнення, яке може розвиватися за високого пухлинного навантаження, прогресування захворювання до бластної фази або на тлі інтенсивної протипухлинної терапії. Масивний розпад лейкемічних клітин супроводжується вивільненням нуклеїнових кислот і пуринових метаболітів з подальшим утворенням гіпоксантину, ксантину та сечової кислоти [94, 97].

Важливим метаболічним аспектом ХМЛ є активація аеробного гліколізу в лейкемічних клітинах за типом ефекту Варбурга, що супроводжується підвищеним утворенням лактату. Цей феномен особливо значущий у контексті ІТК-резистентності та прогресії захворювання, включно з БК. Водночас клінічно виражені гіперлактатемія і лактацидоз у пацієнтів з ХМЛ слід розглядати як рідкісне, але потенційно загрозливе ускладнення, яке може спричиняти метаболічний ацидоз і погіршення загального стану пацієнта [98, 99].

У пацієнтів із ХМЛ системні прояви, які клінічно можуть трактуватися як прояви інтоксикаційного синдрому, пов’язують з високим клітинним оборотом пухлинного клону, порушеннями пуринового обміну, гіперурикемією, супутніми метаболічними зсувами, анемією, спленомегалією та токсичністю терапії. Підвищення рівнів креатиніну та сечовини розглядають передусім як ознаки супутньої ниркової дисфункції або синдрому лізису пухлини, а не як універсальну метаболічну характеристику неускладненої ХМЛ. Гіперамоніємія для ХМЛ не є типовою рутинною ознакою і зазвичай описується як рідкісне ускладнення у контексті інтенсивної протипухлинної терапії, ІТК-асоційованої енцефалопатії чи печінково-ниркової дисфункції. Такі симптоми, як втомлюваність, загальна слабкість, зниження концентрації уваги та когнітивний дискомфорт, у пацієнтів із

ХМЛ є мультифакторними і можуть бути зумовлені анемією, симптомним тягарем захворювання, коморбідністю, тривалою терапією ІТК та асоціюються із загальним зниженням якості життя [100–106].

Серед метаболічних порушень у пацієнтів із ХМЛ клінічно особливе значення мають ІТК-асоційовані порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Найбільш переконливо доведено, що терапія нілотинібом може супроводжуватися гіперглікемією, а у частини пацієнтів — розвитком цукрового діабету, а також дисліпідемією, переважно за рахунок підвищення атерогенних ліпідних фракцій. Ці зміни додатково ускладнюють перебіг захворювання, підвищують серцево-судинний ризик і потребують регулярного метаболічного моніторингу. Водночас твердження про гіполіпідемію як самостійний провідний компонент інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ не має такої ж сили доказів, як нілотиніб-асоційовані гіперглікемія та дисліпідемія [58, 80, 107].

Особливого значення набувають запальні цитокіни, зокрема інтерлейкін (англ. interleukin, IL) 6 (IL-6), фактор некрозу пухлин α (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF-α) та IL-1β, які залучені до взаємодії між лейкемічним клоном і клітинами кістковомозкового мікрооточення. Їх підвищена експресія асоціюється з підтримкою лейкемічних стовбурових клітин, ремоделюванням мікрооточення та формуванням резистентності до терапії. За вираженого системного запалення додатково поглиблюються метаболічні порушення, інсулінорезистентність, а також пухлинно-асоційована інтоксикація, включно зі слабкістю, втратою маси тіла та погіршенням HRQoL [108–110].

Метаболічні зміни, зокрема гіперурикемія, гіперглікемія, дисліпідемія та гіперлактатемія мають клінічне значення у пацієнтів із ХМЛ, однак не належать до основних валідованих маркерів прогресування захворювання. Вони можуть відображати високий клітинний обіг, супутні ускладнення, коморбідність або токсичність ІТК. Регулярний контроль метаболічних параметрів є важливим компонентом комплексного спостереження за пацієнтами з ХМЛ, насамперед для оцінювання безпеки терапії, супутнього кардіометаболічного ризику та своєчасної

корекції ускладнень, тоді як визначення прогресування хвороби базується на гематологічних, цитогенетичних і молекулярних критеріях [51, 58, 111].

Отже, взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та інтоксикаційним синдромом у пацієнтів з ХМЛ є складним і багатофакторним процесом, у якому ключовими є продукти патологічного метаболізму лейкемічних клітин, системний запальний процес, а також порушення обмінних процесів. Їх комплексне оцінювання дозволяє покращити розуміння патофізіології ХМЛ та визначає напрями для корекції інтоксикаційного синдрому. Своєчасне виявлення метаболічних порушень у пацієнтів із ХМЛ має додаткове клінічне значення, оскільки може відображати вираженість системних метаболічних зрушень, переносимість терапії та, ймовірно, окремі аспекти біології захворювання. Втім, у сучасній клінічній практиці діагностика і рутинний моніторинг ХМЛ ґрунтуються насамперед на гематологічних, цитогенетичних і молекулярних показниках BCR::ABL1, тоді як метаболічні біомаркери слід розглядати як перспективне доповнення до стандартного лабораторного моніторингу. До спектра метаболічних змін у пацієнтів з ХМЛ належать порушення енергетичного, білкового, ліпідного та пуринового обмінів, які можуть оцінюватися за допомогою відповідних біохімічних і метаболомних тестів [51, 71, 111].

Оцінювання змін білково-запального статусу у пацієнтів із ХМЛ може включати визначення загального білка, альбуміну, білкових фракцій та співвідношення альбумінів/глобулінів, які відображають синтетичну функцію печінки, нутритивний стан і вираженість системної запальної відповіді. Показники азотистого обміну, зокрема сечовина та креатинін, доцільніше розглядати передусім як маркери функціонального стану нирок, тоді як аміак є показником порушення печінкової детоксикації та уреациклу і не належить до стандартних рутинних тестів ведення ХМЛ. У пацієнтів із ХМЛ можливі гіпоальбумінемія та зміни співвідношення білкових фракцій, хоча такі зрушення є неспецифічними і можуть відображати супутнє запалення, коморбідність, нутритивні порушення або токсичність терапії, а не лише біологію пухлинного процесу. С-реактивний білок і феритин трактують як неспецифічні гострофазові маркери; у контексті

ХМЛ вони можуть доповнювати оцінку системного запалення, але їх не розглядають як стандартизовані чутливі маркери пухлинного навантаження чи інтоксикації без окремого обґрунтування [51, 112, 113].

Рівень креатиніну є важливим показником функціонального стану нирок і має ключове значення під час оцінювання ризику синдрому лізису пухлини, тоді як рівень сечовини може розглядатися як додатковий маркер азотемії та посиленого катаболізму. У пацієнтів із ХМЛ ці показники доцільно оцінювати разом із рівнями сечової кислоти, калію, фосфору, кальцію та, за можливості, ХЛ ЛПНЩ для своєчасного виявлення метаболічних ускладнень і ниркової дисфункції. У ХФ ХМЛ ризик TLS за ініціації ІТК зазвичай низький, але підвищується за наявності пухлинного навантаження, порушення функції нирок, вихідної гіперурикемії або за прогресуючих фаз захворювання [51, 90, 94].

Оцінювання вуглеводного обміну є важливим компонентом загального клініко-лабораторного обстеження пацієнтів із ХМЛ, особливо в контексті супутніх метаболічних порушень і безпеки терапії ІТК. Для виявлення дисглікемії доцільно використовувати стандартні показники, зокрема рівень глюкози натще та глікований гемоглобін (HbA1c). Особливо актуальним є регулярний контроль глюкози й HbA1c у пацієнтів, які отримують нілотиніб, оскільки цей препарат асоціюється з підвищеним ризиком гіперглікемії та розвитку або декомпенсації цукрового діабету. Рівень лактату може розглядатися як додатковий маркер метаболічного стресу й посилення анаеробного гліколізу [21, 114, 115].

Оцінювання ліпідного профілю у пацієнтів із ХМЛ має істотне клінічне значення, насамперед для визначення кардіометаболічного ризику та безпеки терапії ІТК. Стандартно доцільно визначати рівні ЗХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Особливу увагу приділяють пацієнтам, які отримують нілотиніб, оскільки цей препарат асоціюється з дисліпідемією, включно з підвищенням ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, що може підвищувати ризик серцево-судинних ускладнень і потребує регулярного лабораторного моніторингу та своєчасної корекції [116, 117]

Визначення показників пуринового обміну є важливим компонентом оцінювання біохімічного статусу пацієнтів із ХМЛ. Найбільш практично значущим показником є рівень сечової кислоти в крові, підвищення якого відображає високий клітинний обіг і може вказувати на ризик або розвиток синдрому пухлинного лізису, особливо на початку терапії та за значного пухлинного навантаження. У разі гіперурикемії доцільним є комплексне оцінювання функції нирок і метаболічних змін із визначенням креатиніну, калію, кальцію та фосфатів. Корекція має бути ризик-адаптованою і може включати адекватну гідратацію, алопуринол, а в окремих випадках — фебуксостат як альтернативу алопуринолу; за високого ризику TLS або клінічно значущого синдрому пухлинного лізису доцільно розглядати расбуриказу [9, 16, 118, 119].

Інформативність біомаркерів метаболічних порушень у пацієнтів із ХМЛ є неоднаковою і залежить від біології захворювання, фази ХМЛ, супутньої патології, характеру терапії тощо. На сучасному етапі більш коректно говорити про багатокомпонентний профіль метаболічних зрушень, який охоплює енергетичний, амінокислотний і нуклеотидно-пуриновий обмін. Сечова кислота має клінічне значення як маркер підвищеного клітинного обороту та порушень пуринового катаболізму, тоді як лактат відображає інтенсивність гліколітичного метаболізму, але його роль як специфічного клінічного біомаркера ХМЛ потребує подальшої валідації. Натомість альбумін, С-реактивний білок і феритин доцільно розглядати як неспецифічні індикатори системного запалення, нутритивно-метаболічного стану та коморбідного фону у пацієнтів з ХМЛ [16, 119–121].

Комплекс лабораторних тестів, які характеризують білковий, вуглеводний, ліпідний і пуриновий обміни, є важливим допоміжним інструментом клінічного оцінювання пацієнтів із ХМЛ. Їх визначення дозволяє виявляти метаболічні порушення, оцінювати супутні ризики, переносимість терапії та окремі ускладнення лікування. Стандартне ж прогнозування перебігу ХМЛ і оцінювання ефективності лікування в сучасній практиці ґрунтуються передусім на моніторингу BCR::ABL1, гематологічної та цитогенетичної відповіді, тоді як

метаболічні показники наразі розглядають переважно як додаткові або перспективні біомаркери персоналізованого підходу [16, 17, 21, 121, 122].

Комплекс лабораторних тестів для оцінювання білкового, вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів є важливим діагностичним інструментом у пацієнтів з ХМЛ. Регулярний моніторинг цих показників дозволяє не лише оцінити тяжкість метаболічних порушень, а й своєчасно прогнозувати прогресування захворювання та ефективність лікування, що дає змогу персоналізувати терапевтичний підхід до пацієнтів із ХМЛ.

Лікування ХМЛ на сучасному етапі ґрунтується на терапії ІТК, але не обмежується нею. Важливою складовою ведення пацієнтів є своєчасне виявлення й корекція супутніх захворювань, метаболічних порушень та асоційованих з лікуванням токсичностей, оскільки це впливає на переносимість терапії, можливість її безперервного проведення, HRQoL та довгострокову безпеку. Метаболічні порушення можуть посилювати клінічний тягар захворювання і мають враховуватися для персоналізації лікувальної тактики [16, 117, 123].

Харчова та медикаментозна корекція метаболічних порушень у пацієнтів із ХМЛ має індивідуалізований характер і розглядається як важлива підтримувальна складова довготривалого ведення, насамперед за наявності гіперурикемії, супутніх метаболічних розладів, нутритивної недостатності або ІТК-асоційованих побічних ефектів. Дієтичні рекомендації адаптують до клінічної ситуації пацієнта; за порушень пуринового обміну обґрунтованими є обмеження продуктів із високим вмістом пуринів і забезпечення належної гідратації, тоді як за терапії окремими ІТК слід враховувати специфічні харчові взаємодії. Зокрема, нілотиніб необхідно приймати натще, уникаючи їжі за 2 години до і протягом 1 години після прийому, а також уникати грейпфрута через ризик підвищення експозиції препарату. Збільшення об’єму рідини обґрунтується підтримкою ниркової екскреції та профілактикою урат-асоційованого ураження нирок у відповідних клінічних ситуаціях [16, 124, 125].

Корекція білково-енергетичного дефіциту у пацієнтів із ХМЛ має базуватися на ранньому виявленні нутритивного ризику, дієтологічному

консультуванні, білково- та енергетично збагаченому раціоні, а за недостатнього перорального споживання — на застосуванні пероральних нутритивних сумішей, ентерального або парентерального харчування. Корекція дисліпідемії, особливо ІТК-асоційованої, здійснюється відповідно до загальних принципів кардіометаболічного ведення з урахуванням лікарських взаємодій; за необхідності терапії статинами у пацієнтів, які отримують нілотиніб, перевагу зазвичай надають правастатину або розувастатину [116, 126].

Особливу увагу приділяють корекції порушень вуглеводного обміну, які можуть виникати на тлі терапії ІТК, особливо нілотинібом. Регулярний моніторинг рівня глюкози натще та глікованого гемоглобіну є важливим компонентом ведення таких пацієнтів. За наявності дисглікемії доцільні модифікація способу життя, корекція дієти та, за потреби, консультація ендокринолога; у разі прediабету або цукрового діабету медикаментозна корекція, зокрема метформін, має призначатися відповідно до загальних клінічних рекомендацій з ведення порушень вуглеводного обміну [127, 128].

Вплив ІТК на метаболічний профіль пацієнтів є чинником, який необхідно враховувати під час лікування ХМЛ. Серед ІТК нілотиніб належить до препаратів із найбільш вираженим кардіометаболічним ризиком, асоціюється з підвищеною частотою гіперглікемії, цукрового діабету, дисліпідемії та серцево-судинних ускладнень. Тому пацієнти, які отримують нілотиніб, потребують регулярного моніторингу глікемії та ліпідного профілю, а також своєчасної корекції виявлених порушень і модифікації факторів серцево-судинного ризику [16, 116].

Іматиніб зазвичай не потребує спеціального рутинного кардіометаболічного лабораторного моніторингу, однак може супроводжуватися набряками та затримкою рідини, що потребує контролю маси тіла, клінічних ознак затримки рідини і, за необхідності, застосування діуретичних засобів. Дазатиніб і бозутиніб загалом мають менш виражені вимоги до рутинного метаболічного моніторингу, ніж нілотиніб або понатиніб; водночас дазатиніб часто асоціюється з плевральними випотами і потребує уважного кардіопульмонального спостереження, а за наявності факторів ризику QT-пролонгації — корекції

порушень калію та магнію. Понатиніб, незважаючи на високу ефективність за резистентних форм ХМЛ, пов’язаний із підвищеним ризиком артеріальних оклюзивних подій, тому вимагає попередньої та динамічної оцінки серцево-судинного ризику, контролю артеріального тиску, ліпідного профілю та глікемії з активною корекцією модифікованих факторів ризику [16, 129].

Сучасні принципи корекції метаболічних порушень у пацієнтів з ХМЛ передбачають комплексний підхід, який включає як медикаментозну, так і немедикаментозну корекцію. Індивідуалізований вибір препаратів, дієтотерапія, а також регулярний контроль основних метаболічних показників дозволяють знизити ризик розвитку важких метаболічних ускладнень, покращити HRQoL та забезпечити ефективнішу реалізацію основної терапевтичної стратегії.

1.3. Інтоксикаційний синдром у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Клінічно інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ проявляється переважно неспецифічними системними симптомами, які істотно погіршують повсякденне функціонування та HRQoL пацієнтів. До найбільш типових проявів належать астенія, загальна слабкість, втома, зниження маси тіла, нічна пітливість, гарячка або тривалий субфебрилітет; у частини пацієнтів також відзначають біль чи дискомфорт, пов’язані зі спленомегалією. Ці симптоми зумовлені не лише метаболічними витратами пухлинного клону, а й системною запально-імунною дисрегуляцією, яка формується внаслідок взаємодії лейкемічних клітин із мікрооточенням кісткового мозку. У патогенезі цього стану мають значення зміни цитокінового профілю, зокрема підвищення IL-6 та інших прозапальних медіаторів, а також імуномодулювальні ефекти мезенхімальних стромальних клітин і нішевих компонентів кісткового мозку [1, 21, 27, 130, 131].

Одним із ключових плейотропних медіаторів системного запалення є IL-6. У пацієнтів із ХМЛ у активній фазі захворювання виявляють підвищені рівні IL-6, що відображає формування прозапального стану та взаємодію лейкемічного

клону з пухлинним мікрооточенням. Він діє як ендогенний піроген і стимулює синтез білків гострої фази в печінці, зокрема С-реактивного білка [130, 132].

У патогенезі анорексії, втоми та втрати маси тіла IL-6 посідає важливе місце. За даними сучасних досліджень онкологічної кахексії, IL-6 модулює гіпоталамічні шляхи контролю енергетичного балансу, пригнічуючи апетитозбуджуючі сигнали нейропептиду Y (англ. neuropeptide Y, NPY) чи агуті-подібного пептиду (англ. agouti-related protein, AgRP) та посилюючи анорексигенні механізми, опосередковані проопіомеланокортином (англ. proopiomelanocortin, POMC), що сприяє зниженню апетиту, підвищенню енерговитрат і катаболізму [132].

У пацієнтів із вперше діагностованою ХФ ХМЛ рівні IL-6 і С-реактивного протеїну є вищими, ніж у здорових осіб, а на тлі терапії іматинібом вже через 3 місяці вони знижуються. Вищі рівні IL-6 асоціюються з нижчою ймовірністю досягнення ранньої молекулярної відповіді. Рівні IL-6 і С-реактивного протеїну розглядають як перспективні додаткові маркери моніторингу [130, 133].

Одним із ключових прозапальних цитокінів, залучених до патогенезу інтоксикаційного синдрому та синдрому пухлинного виснаження, є TNF-α. У скелетному м’язі та жировій тканині TNF-α посилює катаболічні процеси, асоційовані зі зростанням ліполізу, активацією убіквітин-протеасомного та автофаго-лізосомного шляхів, а також із порушенням міогенної диференціації; сукупно це сприяє розвитку саркопенії та кахектичних змін. У пацієнтів із ХМЛ TNF-α, крім системного прозапального ефекту, бере участь у формуванні лейкемія-сприятливого кістковомозкового мікрооточення: TNF-α-опосередковані зміни стромальних прогеніторів посилюють підтримку лейкемічних стовбурових клітин, тоді як підтримка нормального гемопоезу погіршується. Сучасні клінічні та експериментальні дані також узгоджуються з тим, що збережена TNF-α-сигналізація може бути пов’язана з персистенцією резидуального лейкемічного клону на тлі терапії ІТК [30, 134, 135].

Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) є гемопоетичним фактором росту, який за фізіологічних умов регулює розвиток і функціональну

активність клітин гранулоцитарно-макрофагальної лінії. За умов пухлинного мікрооточення GM-CSF може сприяти формуванню прозапального фенотипу моноцитів: у експериментальних моделях людських моноцитів він асоціюється з підвищенням експресії людського лейкоцитарного антигену, ізотипу DR (англ. human leukocyte antigen-DR isotype, HLA-DR) і CD86 та зі зростанням продукції TNF-α й IL-1β. У контексті ХМЛ такі ефекти доцільно розглядати як патофізіологічно релевантні, але не повністю верифіковані як провідний специфічний механізм системної імуносупресії [136, 137].

У пацієнтів з ХМЛ значущу роль відіграють мієлоїдні супресорні клітини, які пригнічують активацію та проліферацію ефекторних Т-лімфоцитів і NK-клітин через аргіназу-1 (англ. arginase 1, ARG1) — фермент, який каталізує розщеплення L-аргініну, і його гіперекспресія супресорними клітинами виснажує аргінін у мікрооточенні, що призводить до зупинки клітинного циклу Т-лімфоцитів. Відома роль індоламін-2,3-діоксигенази (англ. indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) — ферменту, який каталізує деградацію триптофану, створюючи імуносупресивне середовище; трансформуючий фактор росту бета (англ. transforming growth factor beta, TGF-β) та інші. Для пухлинного мікрооточення описано внесок GM-CSF у підтримання імуносупресивних мієлоїдних популяцій і в ремоделювання нейтрофілів та макрофагів [136, 138, 139].

Одним із ключових медіаторів системної запальної відповіді є IL-1β у тісній взаємодії з TNF-α та IL-6. У пацієнтів із ХМЛ IL-1β розглядають як компонент прозапального цитокінового мікрооточення, який може сприяти підтримці пухлинного клону та ремоделюванню судинно-стромальної ніші кісткового мозку. Підтверджено важливість запально модифікованого ендотеліального мікрооточення у підтримці проліферації прогеніторних клітин і збереженні квазіспокою лейкемічних стовбурових клітин. Клінічно лейкостаз у осіб з ХМЛ зазвичай асоціюється з тяжким гіперлейкоцитозом. Щодо IL-10, у пацієнтів з уперше діагностованою ХФ ХМЛ його рівень може бути нижчим, ніж у здорових осіб, а в перші 3 місяці терапії іматинібом суттєво не змінюється; його можна трактувати як потенційний прогностичний показник [130, 140, 141].

Крім імунологічного дисбалансу, патогенетичною основою надлишкового утворення токсичних метаболітів у пацієнтів з ХМЛ є метаболічне ремоделювання пухлинних клітин. У фізіологічних умовах у багатьох диференційованих клітинах за достатньої оксигенації глюкоза метаболізується шляхом гліколізу до піровату, який транспортується до мітохондрій і за участю піруватдегідрогеназного комплексу перетворюється на ацетил-КоА. Ацетил-КоА вступає в цикл трикарбонових кислот, а відновлені коферменти використовуються в електронтранспортному ланцюзі та окисному фосфорилюванні. У клітинах ссавців повне аеробне окиснення однієї молекули глюкози забезпечує 30–32 молекули АТФ, хоча реальний вихід залежить від метаболічного контексту клітини. Для ХМЛ, однак, характерна не проста втрата окислювального фосфорилювання, а складне метаболічне ремоделювання з поєднанням гліколітичних і мітохондріальних механізмів енергозабезпечення [142–144].

Проте лейкемічні клітини зазнають вираженого метаболічного перепрограмування. У 1920-х роках Otto Warburg описав феномен аеробного гліколізу, який згодом отримав назву «ефект Варбурга». Його суть полягає в тому, що пухлинні клітини навіть за наявності кисню демонструють підвищене споживання глюкози та посилене перетворення піровату на лактат у цитозолі. У сучасному розумінні ефект Варбурга не означає повного виключення мітохондріального окиснення, а радше відображає зміщення енергетичного й біосинтетичного метаболізму в бік гліколізу на тлі збереженої, хоча й перебудованої, мітохондріальної функції. Для ХМЛ показано, що BCR::ABL1-асоційована трансформація супроводжується активацією глюкозного метаболізму та підвищенням лактат-продукції, які зменшуються під впливом ІТК [145–148].

Історично аеробний гліколіз у пухлинних клітинах часто трактували переважно як наслідок мітохондріальної дисфункції. Однак сучасні онкометаболічні дослідження свідчать, що ефект Варбурга є складовою керованого метаболічного ремоделювання, а не лише дефектом дихального ланцюга. Попри низький вихід АТФ на одну молекулу глюкози, гліколіз може забезпечувати швидке генерування енергії та, що не менш важливо, постачати

проміжні метаболіти для анаболічних процесів, необхідних пухлинній клітині. Переважання гліколізу не означає повного вимкнення мітохондріального окиснення: у пухлинних клітинах гліколіз і окислювальне фосфорилювання, як правило, співіснують у різних співвідношеннях [142, 149] Зокрема, посилення потоку через пентозофосфатний шлях забезпечує пухлинну клітину рибозо-5-фосфатом для синтезу нуклеотидів de novo, а також відновленим нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатом (англ. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced, NADPH, необхідним для ліпогенезу та підтримання редокс-гомеостазу, зокрема через регенерацію відновленого глутатіону. Зміни надходження піруват в мітохондрії можуть впливати на цитрат-ацетил-КоА-залежні епігенетичні й біосинтетичні процеси. Перспективним є з'ясування, чи зниження рівня цитрату саме по собі полегшує деацетилювання білків і підвищує антиапоптотичну стійкість пухлинних клітин [145, 150–153].

Сигнальний каскад BCR::ABL1 є одним із ключових драйверів метаболічного репрограмування під час ХМЛ. У цьому процесі важливу роль відіграє вісь, яка включає фосфатидилінозитол-3-кіназу (англ. phosphoinositide 3-kinase, PI3K), протеїнкіназу B (англ. protein kinase B, AKT — назва походить від трансформації штаму AK ретровірусу, англ. AK strain transforming) та мішень рапаміцину у ссавців (англ. mammalian target of rapamycin, mTOR). Ця вісь підтримує проліферацію, виживання та метаболічну адаптацію лейкемічних клітин. У ширшому онкологічному контексті ця вісь також пов'язана з підвищенням стабільності та активності фактора, індукованого гіпоксією, 1-альфа (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α); для ХМЛ такий механізм є патофізіологічно обґрунтованим [121, 154–158].

Залежність лейкемічних клітин від посиленого аеробного гліколізу супроводжується підвищеним споживанням глюкози та зростанням продукції лактату, а також змінами рівнів піруват як ключового проміжного метаболіту. Накопичення цих метаболітів, насамперед лактату, може відображати глибину метаболічного перепрограмування пухлинного клону і в окремих випадках сприяти порушенням кислотно-основного стану. Для ХМЛ показано, що

показники МК та ПВК мають стадійно-залежні зміни і можуть розглядатися як додаткові маркери метаболічної інтоксикації [147, 154, 155].

Піровиноградна кислота, яка за фізіологічного рівня pH перебуває переважно у формі пірувату, є центральним метаболітом, який поєднує вуглеводний, амінокислотний і ліпідний обміни. За аеробних умов піруват транспортується до мітохондрій, де піруватдегідрогеназний комплекс перетворює його на ацетил-КоА, який далі входить у цикл трикарбонових кислот [159–162].

У пацієнтів із ХМЛ і, особливо, в ІТК-персистентних клітинах та лейкемічних стовбурових клітинах спостерігається суттєве метаболічне перепрограмування, яке охоплює шляхи гліколізу та метаболізму пірувату, зі зменшенням мітохондріального окиснення і порушенням надходження пірувату до циклу трикарбонових кислот. У моделях ХМЛ показано, що за умов низького вмісту кисню клітини зберігають високу залежність від глюкози та гліколізу, а лактат здатний підтримувати BCR::ABL1-залежний сигнальний стан. З огляду на відомий для лейкемій і пухлин загалом механізм інгібування комплексу піруватдегідрогенази, опосередкованого ферментом, який фосфорилює та інгібує піруватдегідрогеназний комплекс, — піруватдегідрогеназкіназою (англ. pyruvate dehydrogenase kinase, PDK), можна припустити, що частина цього зсуву реалізується через обмеження перетворення пірувату на ацетилкофермент А (англ. acetyl coenzyme A, ACoA) з подальшим відновленням пірувату до лактату за участю лактатдегідрогенази (англ. lactate dehydrogenase, LDH) і регенерацією нікотинамідаденіндинуклеотиду, англ. nicotinamide adenine dinucleotide [oxidized], NAD+), необхідного для підтримання гліколізу [163–167].

Підвищення концентрації пірувату в плазмі крові пацієнтів з ХМЛ може відображати системні порушення енергетичного обміну та зміщення потоків вуглеводного метаболізму. У здорових осіб співвідношення лактату до пірувату у крові становить близько 10:1. За умов пухлинно-асоційованого метаболічного ремоделювання і запальної відповіді можливе зміщення рівноваги між піруватом, його мітохондріальним окисненням і перетворенням на лактат, що супроводжується менш ефективним використанням енергетичних субстратів. У

клінічному плані такі зміни можуть бути пов’язані з астенією, втомою та погіршенням фізичного функціонування, хоча ці прояви у ХМЛ є багатофакторними. Крім того, метаболічне ремоделювання за кахексії супроводжується активацією печінкового глюконеогенезу й міжорганного лактатно-глюкозного циклу Корі, що підвищує енергетичні витрати організму та асоціюється з прогресуванням м’язового катаболізму [168–172].

Традиційно молочну кислоту (лактат) у клінічній біохімії переважно інтерпретували як кінцевий продукт гліколізу та лабораторний індикатор тканинної гіпоксії або ішемії. Проте сучасна онкологія істотно розширила це уявлення: нині лактат розглядають як функціонально активний онкометаболіт і сигнальний медіатор, який бере участь у метаболічному перепрограмуванні пухлини, епігенетичній регуляції через лактилювання та формуванні імуносупресивного пухлинного мікрооточення [173–175].

Унаслідок аеробного гліколізу BCR::ABL1-позитивні клітини ХМЛ підвищують продукцію лактату. Для запобігання внутрішньоклітинному ацидозу лактат експортується через монокарбоксилатні транспортери у зв’язку з протоном водню; у високо-гліколітичних і гіпоксично адаптованих пухлинних клітинах важливу роль у цьому процесі відіграє монокарбоксилатний транспортер 4 (англ. monocarboxylate transporter 4, MCT4). Транспорт сприяє підтриманню внутрішньоклітинного кислотно-основного гомеостазу пухлинних клітин і зумовлює ацидифікацію мікрооточення, яка підтримує метаболічну адаптацію пухлини та асоціюється з імуносупресивними змінами [145, 176, 176, 177].

За надлишкового утворення лактату та/або зниження його кліренсу печінкою і нирками формується гіперлактатемія; якщо вона супроводжується метаболічним ацидозом, говорять про лактатацидоз. У пацієнтів із гемобластозами можливий розвиток лактатацидозу типу B — форми ацидозу без первинної тканинної гіпоперфузії або гіпоксії, що часто пов’язана з Варбург-подібним пухлинним метаболізмом, але може посилюватися супутнім порушенням кліренсу лактату, печінковою чи нирковою дисфункцією, дефіцитом тіаміну тощо. Клінічно тяжкий метаболічний ацидоз може проявлятися тахіпное

або диханням Куссмауля, нудотою, блюванням, абдомінальним дискомфортом, слабкістю та порушенням свідомості; за прогресування можливі гіпотензія, аритмії, гостре ураження нирок і поліорганна дисфункція. Синдром лізису пухлини може співіснувати з цим станом або погіршувати його перебіг, але не є його визначальною біохімічною ознакою [43, 178–181].

Підвищена концентрація лактату та зниження pH у пухлинному мікрооточенні чинять виражений супресивний вплив на протипухлинну імунну відповідь. Лактат і ацидифікація мікрооточення пригнічують проліферацію, ефекторну функцію та цитотоксичну активність CD8+ Т-лімфоцитів і NK-клітин, тоді як регуляторні Т-клітини в лактат-збагаченому середовищі зберігають високу функціональну активність і посилюють імуносупресію. Крім того, надлишок лактату сприяє поляризації макрофагів у М2-подібний пропухлинний фенотип. У сукупності це формує імуносупресивне метаболічне мікрооточення, яке полегшує уникнення лейкемічними клітинами імунного нагляду [43, 176, 178, 182–184].

Лактат, який утворюється у високогліколітичних пухлинних клітинах, може використовуватися сусідніми більш оксигенованими та окисно-активними пухлинними, а також окремими стромальними клітинами як альтернативний енергетичний субстрат. У межах так званого лактатного транспорту гліколітичні клітини переважно експортують лактат через MCT4, тоді як окисні клітини імпортують його через MCT1, перетворюють на піруват і залучають до мітохондріального метаболізму. Така метаболічна кооперація підвищує пластичність пухлинного мікрооточення, сприяє економії глюкози та підтримує адаптацію пухлини до гіпоксії й дефіциту поживних речовин [176, 185, 186].

Окрім порушень обміну карбонових кислот, у пацієнтів з ХМЛ описано підвищення вмісту МСМ у плазмі крові, що розглядають як один з інтегральних маркерів ендогенної метаболічної інтоксикації. Термін «молекули середньої маси» (англ. "middle mass molecules") історично використовували для позначення гетерогенної групи сполук, межі молекулярної маси яких у різних класифікаціях змінювалися; у нефрологічній літературі ранні підходи часто оперували діапазоном близько 500–5000 Да, тоді як пізніші класифікації Європейської

робочої групи з уремічних токсинів (англ. European Uremic Toxin Work Group, EUTox) та діалізні класифікації поширили категорію МСМ на ширший спектр сполук — від понад 500 Да до приблизно 60 кДа, з окремим виділенням «великих молекул середньої маси» (англ. "large middle molecules") у діапазоні близько 15–60 кДа. Спеціалізований гематологічний стандарт щодо цього не існує [187–190].

Група молекул середньої маси є гетерогенною і охоплює широкий спектр ендогенних сполук середнього молекулярно-масового діапазону; в сучасній літературі її переважно описують як фракцію, представлену різноманітними пептидами, цитокінами та окремими низько- і середньомолекулярними білками. До цієї фракції можуть належати, зокрема, продукти протеолізу та деякі біологічно активні пептидні молекули; одним із найбільш вивчених представників є β2-мікроглобулін, який у клінічній гематології має значення циркулюючого біомаркера пухлинного навантаження та прогнозу за окремих гемобластозів.

У пацієнтів з ХМЛ накопичення МСМ у плазмі крові, імовірно, відбувається внаслідок поєднання кількох патофізіологічних процесів. По-перше, розвиток ХМЛ супроводжується підвищенням рівнів запальних цитокінів, зокрема IL-6 і TNF-α, що на тлі системного запалення може підтримувати катаболічні процеси та посилювати протеоліз. По-друге, у разі високого клітинного обороту, бластної трансформації або цитолізу під впливом терапії можливе вивільнення внутрішньоклітинних компонентів, включно з нуклеїновими кислотами та іншими продуктами розпаду; у крайніх випадках це реалізується як синдром лізису пухлини. По-третє, для ХМЛ характерний оксидативний стрес із підвищенням рівнів маркерів ліпідної пероксидації, зокрема малонового діальдегіду, що відображає ушкодження мембран і може сприяти утворенню додаткових токсичних метаболітів. В умовах супутнього порушення ниркового, а частково й печінкового кліренсу, елімінація пептидних сполук, зокрема, МСМ, може знижуватися, що сприяє їх накопиченню в крові [191–196].

Накопичення МСМ та споріднених білок-зв’язаних речовин може мати системні наслідки. Для індоксілсульфату та р-крезилсульфату показано тісну взаємодію з сироватковим альбуміном і потенційну здатність змінювати

експозицію окремих альбумін-зв’язаних лікарських засобів, а також модулювати їх метаболізм і кліренс через вплив на транспортери та систему цитохрому P450 (CYP3A/CYP3A4). Ці токсини можуть сприяти мітохондріальній дисфункції, оксидативному стресу, апоптозу та імунній дисрегуляції. Високі рівні індоксілсульфату та р-крезилсульфату асоціюються з нейрокогнітивними порушеннями, підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар’єра, а також із несприятливими серцево-судинними наслідками [197–203].

У контексті оптимізації терапії супроводу у пацієнтів із ХМЛ певний інтерес становить застосування аргініну глутамату (АГ) як засобу метаболічної та антитоксичної підтримки. Його використання має фармакологічне підґрунтя, оскільки препарат, згідно з офіційною інструкцією, сприяє знешкодженню аміаку через активацію орнітинового циклу синтезу сечовини, зв’язування аміаку в нетоксичний глутамін і посилення його елімінації; крім того, аргінін після біотрансформації в оксид азоту може чинити вазодилатувальний ефект.

Інтоксикаційний синдром у пацієнтів із ХМЛ — складне явище, яке виходить далеко за межі звичайного пухлинного виснаження. Його фундаментальними рушійними силами є генетично детерміноване (через онкоген BCR-ABL1) метаболічне репрограмування лейкемічних клітин з переходом на аеробний гліколіз (ефект Варбурга), а також глибока системна імунна дисрегуляція, яка супроводжується хронічною гіперсекрецією прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, TNF-α та GM-CSF.

Високий ступінь ендотоксемії об’єктивно відображається у накопиченні специфічних маркерних метаболітів. Молекули середньої маси є індикаторами масивного розпаду тканин та оксидативного стресу, які чинять пряму токсичну дію на клітинні мембрани та системи елімінації. Піровиноградна кислота накопичується як наслідок блокування мітохондріального метаболізму (через інгібування ПДГ-комплексу) і є маркером системної енергетичної кризи. Молочна кислота, яка продукується в великих обсягах, виступає не лише метаболічним відходом, а й активним імуносупресивним медіатором, який створює сприятливе для пухлини кисле мікрооточення і сприяє уникненню імунного нагляду.

Кількісне оцінювання МСМ, ПВК, МК має безперечну практичну цінність. Застосування математичних алгоритмів дозволяє з високою точністю стратифікувати пацієнтів за ризиком прогресування захворювання, своєчасно виявляючи тих, хто знаходиться на порозі переходу у ФА або БК.

В епоху високоактивної таргетної терапії ІТК, яка забезпечує довготривале виживання пацієнтів із ХМЛ, фокус уваги онкогематологів зміщується на збереження повноцінної HRQoL та оптимізацію профілю безпеки лікування. Відповідно до концепції ELN 2025, обов'язковим є індивідуалізований підхід до контролю токсичності. Інтеграція метаболічних модуляторів та гепатопротекторних детоксикантів, таких як АГ, у стандартні протоколи терапії супроводу є науково обґрунтованою стратегією. Цей підхід дозволяє розірвати порочне коло системного запалення та метаболічного збою, сприяє швидкій елімінації токсичних метаболітів, нівелює явища лактатацидозу та кахексії, тим самим повертаючи пацієнтам із ХМЛ високий функціональний статус та покращуючи переносимість основного специфічного лікування. Розвиток інноваційних таргетних інгібіторів метаболічних шляхів (LDH-A, MCT1, PDK, амінокислотна депривація) у майбутньому може стати ключем до остаточного подолання резистентності лейкемічних стовбурових клітин.

Викладене вище свідчить про наявність низки нерозв'язаних питань щодо ХМЛ та підкреслює актуальність подальших досліджень у цій сфері. Зокрема, перспективними напрямками є детальне вивчення основних клінічних характеристик пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях прогресування захворювання, що дозволить ідентифікувати специфічні особливості перебігу хвороби та фактори, які впливають на прогноз. Важливим є встановлення особливостей змін лабораторних параметрів під час інтенсивної терапії на різних стадіях ХМЛ, що допоможе виявити предиктори відповіді на лікування та можливі ускладнення. Окрему увагу слід приділити оцінці доцільності застосування АГ в терапії супроводу для корекції інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХМЛ, зокрема через аналіз змін рівнів молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот у сироватці та плазмі крові. Ці дослідження сприятимуть покращенню

розуміння патогенезу ХМЛ та розробці більш ефективних індивідуалізованих підходів до лікування цього захворювання.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика учасників дослідження

Пацієнти з ХМЛ і особи контрольної групи були статистично зіставними за віком, статтю, зростом, масою тіла та індексом маси тіла: в усіх випадках міжгрупові відмінності не досягали статистичної значущості, а величини ефекту залишалися малими (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Демографічні дані обстежених пацієнтів із ХМЛ і осіб контрольної групи

Показник	Група основна (ХМЛ), n=77	Контроль (здорові), n=20	p
Вік, роки	47,5±12,1	44,3±9,01	>0,05
Стать (чоловіки/жінки)	35/42	10/10	>0,05
Зріст, см	169,9±7,3	171,4±6,9	>0,05
Маса тіла, кг	80,4±14,3	79,6±12,7	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м²	27,8±4,6	27,2±4,1	>0,05

За віком пацієнти з ХМЛ мали тенденцію до більш старшого віку за осіб контрольної групи: 47,5±12,1 року проти 44,3±9,01 року. Однак ця різниця не досягла статистичної значущості і мала невелику величину ефекту: t=1,31, p=0,198, g=0,27; 95 % ДІ різниці становив від -1,59 до 7,99 року. Статевий склад також був подібним. У групі пацієнтів із ХМЛ співвідношення чоловіки/жінки становило 35/42, у контрольній групі — 10/10. За точним критерієм Фішера статистично значущих відмінностей не встановлено, p=0,803; відношення шансів для чоловічої статі дорівнювало 0,83 за 95 % ДІ 0,31–2,23, що свідчить про відсутність істотного статевого перекосу між групами. Антропометричні показники також були зіставними. Зріст у пацієнтів із ХМЛ становив 169,9±7,3 см проти 171,4±6,9 см у контролі; різниця дорівнювала -1,5 см, t = -0,86, p = 0,399, g

= -0,21, 95 % ДІ від -4,94 до 1,94 см. Маса тіла практично не відрізнялася: 80,4±14,3 кг проти 79,6±12,7 кг, t = 0,24, p = 0,808, g = 0,06, 95 % ДІ від -5,62 до 7,22 кг. Індекс маси тіла також був близьким у групах: 27,8±4,6 кг/м² проти 27,2±4,1 кг/м², t = 0,57, p = 0,574, g = 0,13, 95 % ДІ від -1,47 до 2,67 кг/м².

У сукупності ці дані свідчать, що група пацієнтів із ХМЛ і контрольна група були достатньо однорідними за основними демографічними та антропометричними ознаками. Практично це важливо, оскільки зменшує ймовірність того, що подальші клініко-лабораторні відмінності між групами будуть пояснюватися саме віком, статтю, зростом, масою тіла чи ІМТ, а не особливостями основного захворювання.

Визначено гендерно-антропологічні показники пацієнтів із ХМЛ диференційовано за стадіями (фазами) захворювання (табл. 2.2).

Значущих відмінностей між пацієнтами різних стадій (фаз) ХМЛ та особами контрольної групи за віком, статтю, зростом, масою тіла та індексом маси тіла не встановлено; величини ефекту були малими або близькими до нуля.

За віком простежується лише слабка градієнтна тенденція від I до III стадії проти показників у контролі, однак ця тенденція не досягає статистичної значущості на рівні омнібус-порівняння, Welch F = 0,91, p = 0,445. Найбільший контраст відзначено між пацієнтами III стадії (БК) та контролем, але й він залишається лише помірним за величиною ефекту і статистично непереконливим: g = 0,46. Статевий розподіл у підгрупах також є практично однорідним: $\chi^2 = 0,35$, p = 0,951. Це означає, що навіть після постадійного розділення основної групи немає підстав припускати, що подальші лабораторні відмінності можуть пояснюватися статевою структурою вибірок.

Зріст коливається в дуже вузькому діапазоні; Welch F = 0,36, p = 0,780. Аналогічно, маса тіла майже не відрізняється між підгрупами пацієнтів з різними стадіями ХМЛ: Welch F = 0,12, p = 0,948. Індекс маси тіла має помірну тенденцію до зростання від I до III стадії проти даних у контролі, однак і тут відмінності статистично незначущі, Welch F = 0,28, p = 0,838.

Таблиця 2.2

Антропометричні й демографічні дані обстежених осіб

Показники	Група основна (ХМЛ), n=77			Контроль (здорові), n=20	p
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25		
Вік, років	45,8±11,8	47,1±12,4	49,4±12,0	44,3 ± 9,01	>0,05
Стать, чоловіки / жінки	9/10	14/19	12/13	10 / 10	>0,05
Зріст, см	170,6±7,1	169,7±7,5	169,4±7,2	171,4 ± 6,9	>0,05
Маса тіла, кг	79,0±13,8	80,5±14,5	81,4±14,6	79,6 ± 12,7	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м²	27,2±4,3	27,9±4,7	28,2±4,8	27,2 ± 4,1	>0,05

Отже, навіть за постадійного аналізу вибірки залишаються зіставними за базовими конституційними характеристиками. З клінічної точки зору це важливо, бо зменшує ризик хибного приписування майбутніх біохімічних або гематологічних змін саме віку, статі чи соматотипу, а не перебігу ХМЛ.

Відповідно до класифікації віку (ВООЗ, 1991 р.) здорових осіб групи контролю розділили на три підгрупи: донори молодого віку — 7 осіб (4 чоловіка та 3 жінки) віком від 20 до 34 років, донори зрілого віку — 19 осіб (10 чоловіків та 9 жінок) віком від 35 до 44 років, донори середнього віку — 9 осіб (5 чоловіків та 4 жінки) віком від 45 до 60 років. Середній вік донорів-чоловіків становив (39,66±1,53) року, за індивідуальних коливань від 20 до 59 років. Середній вік донорів-жінок становив (37,50±2,48) року, за індивідуальних коливаннях від 21 до 57 років. Усі 20 первинних донорів були практично здорові і за результатами анкетування, огляду спеціалістів та визначення вмісту гемоглобіну допущені до здавання крові. Результати обстеження зданої крові на наявність маркерів гемотрансмісивних інфекцій були негативними. Вміст аланінамінотрансферази (АлАТ) не перевищував максимально допустимих значень.

2.2. Дизайн дослідження

Дослідження клінічне проспективне порівняльне (контрольоване) зрізове рандомізоване двоетапне з обсерваційною та інтервенційною фазами проведено за участю 97 осіб на таких клінічних базах кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика, як: Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 7» («Київська міська клінічна лікарня № 9») виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) у 2019–2022 рр., рис. 2.1.

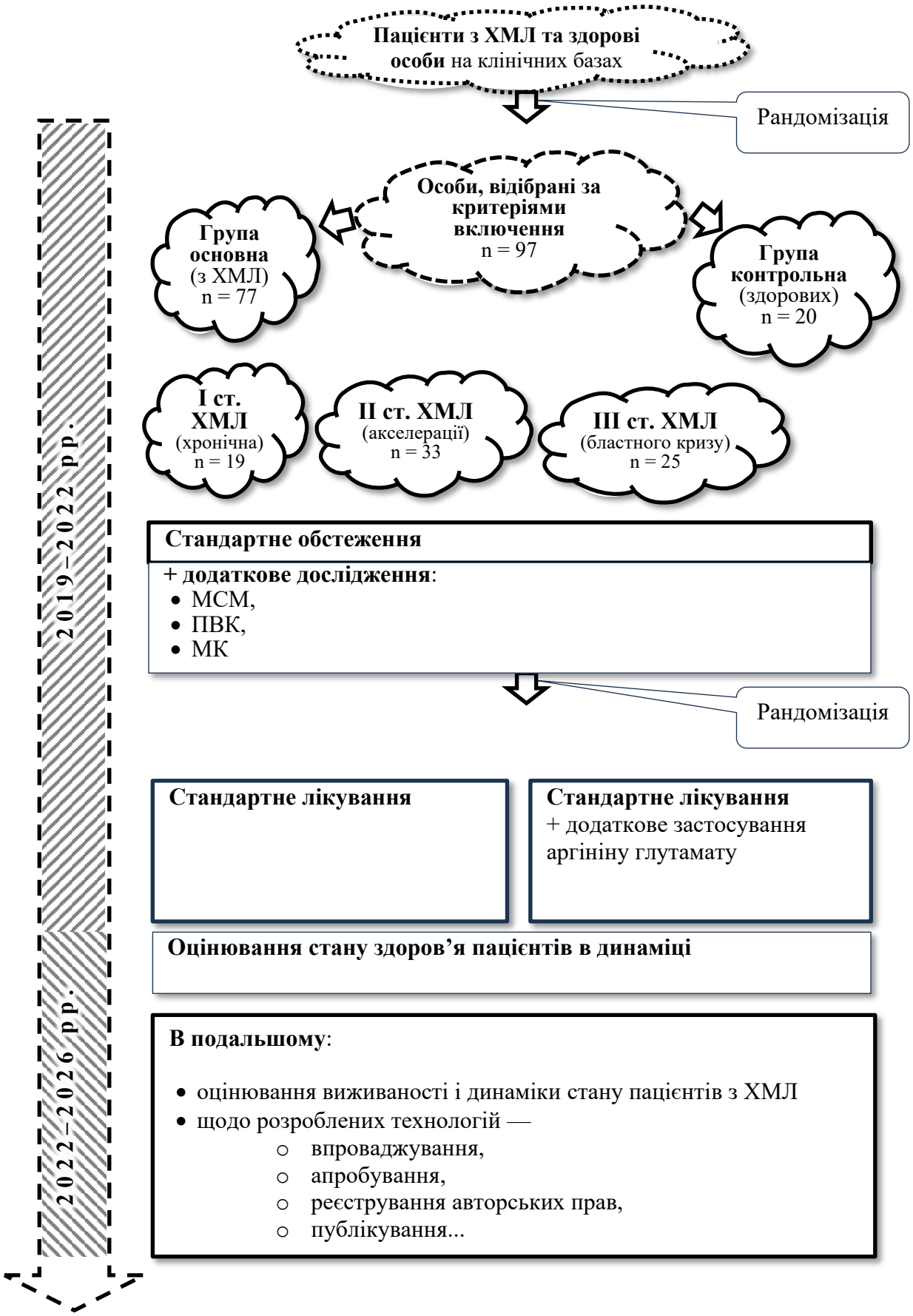

Рис. 2.1. Дизайн дослідження

З усіх пацієнтів з ХМЛ, яким надавали медичну допомогу на клінічних базах дослідження, відібрано основну групу, яку склали 77 пацієнтів з ХМЛ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Критерії **включення** учасників дослідження (за сукупністю показників): є згода на участь у дослідженні; вік від 35 до 60 років; діагностовано ХМЛ (для пацієнтів основної групи) або стан відносно здоровий (для пацієнтів групи контролю); відсутність супутньої патології, яка б істотно вплинула на досліджувані показники.

Критерії **невключення** учасників дослідження (за будь-яким з показників): незгода взяти участь у дослідженні; невідповідність віковим критеріям включення; патологічні стани, які або є протипоказаннями для проведення наукового дослідження, або істотно впливають на досліджувані параметри, унеможливлюючи розв'язання поставлених дослідницьких завдань.

Критерії **виключення** учасників дослідження (за будь-яким з показників): незгода продовжувати участь у дослідженні; недотримування протоколу досліджень; виникнення обставин, які б істотно вплинули на досліджувані показники. За виключення з дослідження передбачено (але не використано) додатковий набір досліджуваних осіб згідно критеріям включення у дослідження.

Група основна. У пацієнтів підтвердженням діагнозу ХМЛ було виявлення в клітинах крові і кісткового мозку характерного цитогенетичного маркера — Ph-хромосоми t (9; 22) (q34; q11) і гена BCR-ABL за допомогою молекулярного дослідження. Для визначення фази перебігу ХМЛ використано критерії European Leukemia Net (ELN, 2009) і World Health Organization (WHO, 2008). У стадії I (хронічній) перебували 19 осіб, у стадії II (акселерації) — 33 особи, у стадії III (бластного кризу) — 25 осіб.

Група контрольна. Усіх учасників контрольної групи (здорових донорів) було обстежено відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів», як

донори, кров яких використовується для виготовлення компонентів, а також інших чинних нормативних документів.

Перед донацією крові учасники контрольної групи проходили анкетування та медичний огляд кваліфікованими спеціалістами відповідно до вимог чинного «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів». У кожного донора визначали вміст гемоглобіну (норма: чоловіки — не менше 130 г/л, жінки — не менше 120 г/л). За результатами обстеження донорам визначали обсяг донації крові (максимально — 450 мл, без урахування крові, вилученої для аналізів, об'ємом до 40 мл).

Після донації у крові донорів плазми визначали основні біохімічні показники, а також здійснювали перевірку на наявність маркерів трансфузійно-трансмісивних інфекцій (ВІЛ-1/2, гепатиту В, гепатиту С, сифілісу).

Застосування АГ у комплексному лікуванні пацієнтів з ХМЛ для корекції ЕМІ виконано таким чином. Протокол призначення АГ: форма і дози — АГ у середньотерапевтичних дозах відповідно до чинної інструкції до конкретного лікарського засобу перорально; тривалість циклу — 14 діб; поєднання ІТК — терапія супроводу не замінює і не змінює стандарти лікування ХМЛ (ELN/ESMO/NCCN, національні в Україні), призначення погоджено із ведучим гематологом за збереження сталих умов прийому ІТК та фармаконагляд; безпека і моніторинг: до й після кожного циклу — АЛТ/АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, електроліти, кислотно-лужний стан (за потреби), глюкоза; контроль артеріального тиску, диспепсії, головного болю, алергічних реакцій; протипоказання (загальні рамки): гіперчутливість до компонентів; особлива обережність за тяжкої печінкової й ниркової дисфункції, метаболічного алкалозу, вагітності й лактації (за інструкцією до конкретного препарату АГ); лікарські взаємодії — дотримання інструкцій до ІТК (їжа, інгібітори й індуктори CYP, цитолабораторний моніторинг); для АГ — уникати одночасного введення з розчинами, які змінюють pH і осмолярність, без фармсумісності; інформована згода: пацієнт має письмово підтвердити поінформованість, що йдеться про ад'ювантну метаболічну корекцію в межах дозволених доз.

Валідована панель біомаркерів і клінічні індикатори — МСМ (ммоль/л або ум. од.) — спектрофотометрично (довжина хвилі 254/280 нм) з внутрішньолабораторною валідацією; підвищення МСМ відображає ЕМІ і прогресію ХМЛ; лактат (ммоль/л), піруват (ммоль/л), відношення лактат/піруват — за стандартами критичної медицини й клінічної біохімії; астенія, анорексія — оцінка за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою та (або) шкалами втоми; інтоксикаційний індекс (ІІ) — композит (температура, пітливість, схуднення, слабкість) з бальною градацією для динамічного спостереження; часові точки: В0 (базова), В7–14 (середина курсу), Вn (кінець курсу), В+30 днів (супровід і оцінювання віддаленої динаміки).

Статистична схема оцінювання терапевтичної користі і безпеки — первинні кінцеві точки: δ-зміна МСМ (Δ% від базового) і δ-зміна відношення лактат/піруват; вторинні кінцеві точки: частка пацієнтів з клінічно значущим зменшенням ІІ, безпека, відсутність впливу на молекулярний, цитогенетичний моніторинг ХМЛ; аналіз: змішані моделі з випадковими перехопленнями, нахилами для повторних вимірів: біомаркер ~ час*втручання + коваріати (вік, стать, фаза ХМЛ, ІТК-лінія) + (1|пацієнт); підтверджувально — RM-ANOVA (Грінхаус–Гайссер), парні δ-порівняння з контролем рівень помилкових виявлень (англ. false discovery rate) — очікуваної частки хибнопозитивних результатів серед усіх заявлених «значущих»; порогові значення відповіді: визначаються a priori через ROC-аналіз (Youden J) на валідаційній когорті; пропонується зафіксувати попередні робочі бенчмарки до валідації (напр., $\Delta\text{МСМ} \leq -20\,\%$ та (або) $\Delta\text{лактат/піруват} \leq -15\,\%$ як «відповідь»), з обов’язковим підтвердженням на двох послідовних візитах.

Протокол прийняття рішень (клінічні траєкторії) — вихідні умови: стабільний перебіг на ІТК; відсутні протипоказання до АГ; старт: В0 — збір симптомів (ВАШ/ІІ), відбір крові на МСМ, лактат, піруват; фіксація фази ХМЛ і статусу відповіді на ІТК; курс АГ у середньотерапевтичних дозах + стандарт ХМЛ без змін; моніторинг: В7–14 (безпека, проміжні δ), Вn (первинні точки), В+30 (стійкість ефекту). Класифікація: відповідь — досягнуто порогів δ біомаркерів і

клінічне поліпшення (зменшення II/ВАШ на ≥ заданий поріг), без нових проявів інтоксикації; часткова відповідь — покращення лише в одній з доменних груп (лабораторній чи клінічній); відсутність відповіді — немає значущих δ-змін або клінічного ефекту; погіршення — наростання ЕМІ (МСМ↑, лактат/піруватr↑) або нові чи тяжчі прояви інтоксикації. Рішення: «відповідь» — повторити курс через 2–4 тижні, перейти на підтримувальний інтервал; «часткова» — оптимізувати тривалість і кратність, переглянути терапію супроводу (харчування, гідратацію, фізичну активність); «відсутність відповіді чи погіршення» — припинити корекцію, провести диференційну діагностику (з інфекцією, прогресією ХМЛ за ELN), змінити метаболічну стратегію.

Усіх учасників дослідження було ознайомлено із завданнями, програмою заходів. Всі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання матеріалів у наукових цілях. Усі сторони дослідження суворо дотримувалися протоколу дослідження, вимог щодо нерозголошення даних, діючих етико-правових та нормативних вимог та стандартів медичної практики.

Для проведення досліджень використовували прилади і реактиви, зареєстровані та сертифіковані для використання в Україні. Прилади проходили метрологічний контроль відповідно до встановленої періодичності.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Клінічні методи дослідження. Збір анамнестичних даних та оцінювання суб’єктивного стану (скарг) пацієнтів із ХМЛ здійснено в рамках комплексного клінічного обстеження з використанням формалізованої карти пацієнта, яка містить стандартизовані форми, опитувальники та питання структурованих інтерв’ю. Основною метою даного етапу було забезпечення достовірної реконструкції перебігу захворювання, ідентифікація тригерних факторів, встановлення хронології прогресування та виявлення системних порушень, що супроводжують ХМЛ. Відповідні дані у осіб групи контролю

зібрано в межах цільового медичного огляду у стандартному обсязі для верифікації їхнього здорового стану.

Під час збору скарг за допомогою візуально-аналогових шкал (ВАШ) проаналізовано загальні, гематологічно зумовлені та органоспецифічні прояви. Для кожного симптому використовували горизонтальну 100-мм шкалу, де 0 балів відповідало повній відсутності симптому, а 100 балів — його максимально можливій вираженості. Пацієнт самостійно відмічав інтенсивність кожного симптому на шкалі в день включення у дослідження та повторно після завершення курсу терапії супроводу. Кількісне значення визначали шляхом вимірювання відстані в міліметрах від початку шкали до позначки пацієнта з подальшим переведенням у бали. Найбільш типові скарги включали: загальну слабкість, підвищену втомлюваність, денну сонливість, зниження толерантності до фізичних навантажень, зниження працездатності, нічну пітливість, зниження апетиту, втрату маси тіла, субфебрилітет, схильність до кровоточивості, часті інфекції, біль у лівому підребер'ї (переважно зумовлений спленомегалією), відчуття тяжкості в епігастрії, скарги диспепсичного характеру тощо. Для кожної скарги, якщо прийнятно, фіксували умови виникнення, характер, інтенсивність, тривалість, умови зникнення, динаміку упродовж перебігу захворювання тощо.

Анамнез життя пацієнтів включав оцінювання обтяженої спадковості (онкогематологічні захворювання у родичів I–II ступеня спорідненості тощо), вік дебюту ХМЛ, умови праці (із зазначенням шкідливих факторів основних груп: хімічних, фізичних, біологічних, пилових, перенапруження), наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю, наркотичних речовин тощо), соматичних супутніх захворювань — пов'язаних ураженням органів детоксикації (печінки, нирок, кишечника тощо); ендокринних (пов'язаних з метаболічними розладами), серцево-судинних та респіраторних (пов'язаних з гематологічною реакцією на системні гіпоксемію і гіпоксію), інфекційних, алергічних, ревматичних захворювань (які закономірно супроводжуються напруженням імунної системи) тощо. У анамнезі, зокрема, деталізовано умови виявлення ХМЛ — «випадкова знахідка» чи клінічно зумовлене обстеження (тоді чим саме),

морфологічну, цитогенетичну та молекулярно-генетичну верифікацію діагнозу (включно з Ph+-статусом, визначенням BCR-ABL транскриптів тощо), характеристику стадії хвороби, тривалість фаз (ХФ, ФА або БК). Підлягала фіксації інформація щодо призначеної таргетної терапії: тривалість іматиніб- або нілотиніб-орієнтованого лікування, дози, прихильності до лікування (комплаєнсу), переносимості, а також частоти побічних ефектів та їхнього характеру (гематологічних, печінкових, шлунково-кишкових, дерматологічних тощо). У анамнестичному контексті зібрано відомості про вакцинацію, наявність епізодів нейтропенічної лихоманки, частоту госпіталізацій за останні 12 місяців, історію переливань крові та її компонентів, перенесені оперативні втручання та травми. Уточнено характер харчування (вегетаріанство, білкові обмеження, надлишок жирів, нутритивний дефіцит тощо), рівень фізичної активності, психоемоційний фон, якість сну тощо.

Під час фізикального огляду фіксували виступання нижнього полюса селезінки з-під краю реберної дуги. Функціональний статус пацієнтів оцінювали за шкалами Східної кооперативної онкологічної групи (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) і за шкалою функціонального стану Карновського (англ. Karnofsky Performance Status, KPS). Для взаємної конвертації балів за цими шкалами використовували таке правило: ECOG 0 ≈ KPS 100–90; ECOG 1 ≈ KPS 80–70; ECOG 2 ≈ KPS 60–50; ECOG 3 ≈ KPS 40–30.

2.3.2. Психосоціальні методи оцінювання якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Для об'єктивізації показників HRQoL застосовано українськомовні валідизовані опитувальники SF-36, EORTC QLQ-C30 (версію 3.0), а також здійснено пілотне випробування українськомовної версії EORTC QLQ-CML24.

SF-36 (англ. Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) — 36-пунктовий опитувальник, який дозволяє обчислити вісім доменів HRQoL: фізичне функціонування (англ. physical functioning, PF); рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, обмеження життєдіяльності через фізичні проблеми (англ. role limitations due to physical health, role-physical, RP); інтенсивність болю,

тілесний біль (англ. bodily pain, BP); загальне здоров'я (англ. general health, GH); життєздатність, життєва енергія, активність (англ. vitality, VT); соціальне функціонування (англ. social functioning, SF); рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, обмеження життєдіяльності через емоційні проблеми (англ. role limitations due to emotional problems, role-emotional, RE); психічне здоров'я (англ. mental health, MH). У шкалі 0–100 балів, де вищі значення відображають кращий стан здоров'я. У нашій роботі для розрахунку доменових 0–100-балових шкал використано відкриті правила RAND 36-Item Health Survey 1.0, які передбачають рекодування пунктів у шкалу 0–100, усереднення пунктів у межах домену та ігнорування пропущених відповідей при розрахунку доменового бала. Оскільки RAND-36 і стандартний SF-36 мають однакові пункти, але дещо різняться алгоритмами скорингу окремих шкал, насамперед BP і GH, це слід враховувати під час міждослідницьких порівнянь. Для інтерпретації результатів щодо популяційних норм додатково використано парадигму оцінювання на основі стандартів (англ. norm-based scoring), у якій середнє становить 50, а стандартне відхилення — 10; такий підхід є зручним для зіставлення профілів між дослідженнями. Для тлумачення різниць і змін використано концепт мінімально клінічно важливої різниці, однак її величину розглядали як контекст- і домен-залежну, без припущення про існування єдиного універсального порогу для всіх шкал SF-36 [204–206].

EORTC QLQ-C30 (версія 3.0) — 30-пунктовий опитувальник Європейської організації з вивчення і лікування раку з 5 функціональними шкалами, 3 симптомними шкалами, 6 одиничними симптомними пунктами та шкалою «Здоров'я/Якість життя загалом». Усі шкали трансформуються лінійно в інтервал 0–100; для функціональних шкал і загального здоров'я більші значення — ліпше, для симптомних шкал — гірше. У відповідності до рекомендацій EORTC, мінімально клінічно важливими змінами (MID) на груповому рівні для QLQ-C30 вважають орієнтовно 5–10 балів, а ≥10 балів часто трактують як клінічно значущу різницю. Ці орієнтири використано для визначення «великого» і «помірного» впливу клінічних факторів на HRQoL у нашому дослідженні. EORTC QLQ-C30

(англ. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), версія 3.0 — 30-пунктовий опитувальник Європейської організації з дослідження та лікування раку, який охоплює 5 функціональних шкал, 3 симптомні шкали, 6 одиничних симптомних пунктів та шкалу глобального стану здоров'я/якості життя. Усі шкали лінійно трансформують у діапазон 0–100; вищі бали на функціональних шкалах і шкалі глобального здоров'я/якості життя відображають кращий стан, тоді як вищі бали на симптомних шкалах і симптомних пунктах відображають більшу вираженість симптомів. Для інтерпретації змін на груповому рівні сучасні емпіричні оцінки MID для EORTC QLQ-C30 найчастіше лежать у межах 5–10 балів, однак ці пороги залежать від конкретної шкали, напряму змін, типу пухлини та методу оцінювання; поріг ≥10 балів доцільно трактувати як традиційний орієнтир клінічно значущої різниці, але не як універсальне правило для всіх доменів [207, 208].

EORTC QLQ-CML24 — специфічний для ХМЛ модуль, який застосовується разом із EORTC QLQ-C30 і охоплює симптомний тягар, вплив захворювання та лікування на повсякденну активність, емоційне благополуччя, образ тіла і задоволеність доглядом. У міжнародному дослідженні психометричної оцінки за участю 782 пацієнтів із ХМЛ підтверджено валідність інструмента та отримано орієнтовні значення, стратифіковані за віком і статтю [209, 209]. Оскільки на момент початку дослідження нами не було виявлено офіційно доступної та опубліковано валідованої українськомовної версії QLQ-CML24, було виконано переклад українською мовою та пілотне випробування відповідно до загальних принципів перекладу й культурної адаптації EORTC-інструментів.

Перспективою подальшої оптимізації оцінювання HRQoL і симптомного тягаря у пацієнтів із ХМЛ є додаткове застосування FACT-Leu — лейкемія-специфічного модуля системи FACIT, валідованого для оцінювання HRQoL, — та MDASI-CML — ХМЛ-специфічного модуля MD Anderson Symptom Inventory, валідованого для вираженості симптомів і впливу на повсякденне функціонування, однак офіційно доступні та документовано валідовані українськомовні версії цих інструментів не було підтверджено (табл. 2.3).

2.3.3. Загальнолабораторні та спеціальні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Гематологічні, імунологічні та біохімічні дослідження проводили в уніфікованих умовах клініко-діагностичної лабораторії. Для гематологічного аналізу використовували зразки периферичної венозної крові, стабілізовані антикоагулянтом, з дотриманням стандартних вимог до преаналітичного етапу. Гематологічні показники периферичної крові визначали на автоматичних гематологічних аналізаторах «Micros 60» (ABX, Франція) та «PCE-210» (ERMA, Японія). Прилади мають 3-компонентну диференціацією лейкоцитів і забезпечують визначення до 18 параметрів гемограми, включаючи кількість лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокрит, еритроцитарні індекси, а також відносну й абсолютну кількість основних субпопуляцій лейкоцитів. Для «Micros 60» передбачено визначення ширини розподілу еритроцитів за об'ємом як показника гетерогенності еритроцитів, який відображає ступінь анізоцитозу (англ. red cell distribution width, RDW), середній об'єм тромбоцитів (англ. mean platelet volume, MPV), а у 18-параметровій конфігурації — ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом як маркера гетерогенності пулу тромбоцитів (англ. platelet distribution width, PDW) і тромбокриту як частки об'єму цільної крові, яку займають тромбоцити (англ. plateletcrit, PCT).

У гемограмі особливу увагу приділяли показникам, які мають найбільше клінічне значення для пацієнтів із ХМЛ: загальній кількості лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів, концентрації гемоглобіну, величині гематокриту, еритроцитарним індексам, лейкоцитарній формулі в межах 3-ступінчастого диференціалу, що дозволило стандартизовано оцінити вираженість проліферативних, анемічних і тромбоцитарних змін.

Аспірацію червоного кісткового мозку проводили за стандартною методикою в умовах асептики та антисептики. Отриманий аспірат використовували для приготування мазків, які висушували на повітрі, фіксували та фарбували за загальноприйнятими гематологічними методиками.

Таблиця 2.3

Використані та перспективні опитувальники якості життя і їхні ключові характеристики

Інструмент	Склад і домени	Шкала, напрямок	Надійність/застосування
SF-36	36 пунктів; 8 доменів: фізичне функціонування, рольове функціонування через фізичний стан, біль, загальне здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування через емоційний стан, психічне здоров'я; окремо — 1 пункт про зміну стану здоров'я	0–100; ↑ краще (для всіх шкал)	Генеричний валідований опитувальник HRQoL; широко застосовується для популяційних і міжнозологічних порівнянь, у тому числі в онкології; має добру психометричну надійність; менш чутливий до симптомоспецифічних змін, ніж специфічний для захворювання інструменти [206, 210].

Інструмент	Склад і домени	Шкала, напрямок	Надійність/застосування
EORTC QLQ-C30	5 функціональних, 3 симптомні, 6 одиничних пункти + глобальне здоров'я	0–100; ↑ краще (функції, глобальне), ↑ гірше (симптоми)	Стандарт для онкогорти; валідований, рекомендований для клінічних досліджень [211].
EORTC QLQ-CML24	Модуль для ХМЛ: симптоми, вплив на повсякденність, психосоціальні аспекти	0–100; симптомні шкали: ↑ гірше	Міжнародна валідизація; сумісний із QLQ-C30 [212].
FACT-Leu	Похідний від FACT-G з лейкемія-специфічною підшкалою	Сумарні бали; ↑ краще	Валідний і чутливий до змін у пацієнтів з лейкеміями [213].
MDASI-CML	13 загальних + CML-специфічні симптоми, 6 пунктів інтерференції	0–10; ↑ гірше	Валідність/надійність; клінічна інформативність щодо симптомного тягаря [214].

У мієлограмі оцінювали клітинність препарату, співвідношення мієлоїдного та еритроїдного паростків, вміст бластних клітин, промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів, лімфоцитів, плазматичних клітин, а також кількість і морфологічні особливості мегакаріоцитів.

Підрахунок клітинних елементів здійснювали не менш ніж по 500 ядровмісних клітинах. Морфологічні дані використовували для верифікації фази захворювання та зіставлення з показниками периферичної крові.

Верифікацію діагнозу ХМЛ здійснювали на підставі виявлення філадельфійської хромосоми t(9;22)(q34;q11) та/або химерного гена BCR::ABL1. Цитогенетичне дослідження проводили на метафазних пластинках клітин кісткового мозку з оцінюванням не менше 20 метафаз. За неможливості або недостатньої інформативності стандартного каріотипування використовували метод FISH. Молекулярно-генетичну верифікацію здійснювали методом RT-PCR/RT-qPCR з визначенням типу транскрипту BCR::ABL1. У пацієнтів, для яких були доступні дані динамічного молекулярного контролю, рівень транскрипту BCR::ABL1 враховували як показник відповіді на терапію. Дані цитогенетичних і молекулярних досліджень отримували з первинної медичної документації спеціалізованого гематологічного закладу та використовували для підтвердження діагнозу, визначення фази ХМЛ і характеристики перебігу захворювання.

Основні біохімічні показники визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «StarDust MC15» (DiaSys Diagnostic Systems, Німеччина). Цей прилад є багатофункціональним фотометром для виконання кінцевоточкових і кінетичних клініко-біохімічних тестів, забезпечує термостатовану інкубацію при 37 °C, стандартизоване перемішування реакційної суміші, одночасне зчитування багатокюветних стрипів і автоматизовану документацію результатів. Використання цього аналізатора забезпечувало належну відтворюваність визначення біохімічних показників, передбачених програмою дослідження, зокрема параметрів, що характеризують білковий, пігментний обміни та активність ключових ферментів.

У обстежених пацієнтів із ХМЛ та осіб контрольної групи вивчали основні параметри, які характеризують стан імунної системи. Показники клітинної ланки імунітету визначали за реакцією спонтанного розеткоутворення. Цей класичний імунологічний метод базується на здатності Т-лімфоцитів утворювати Е-розетки з несенсибілізованими еритроцитами барана, тоді як В-лімфоцити можуть бути ідентифіковані за допомогою комплементзалежного розеткоутворення з еритроцитами, сенсибілізованими антитілом і комплементом (ЕАС/НЕАС-розетки). У класичному варіанті методу позитивним вважали утворення розетки за наявності трьох і більше еритроцитів, фіксованих на поверхні лімфоцита. Це дозволяло отримати інтегральну характеристику клітинної ланки імунітету в умовах рутинної лабораторної практики.

Рівень сироваткових імуноглобулінів (англ. immunoglobulin, Ig) основних класів А, М і G визначали методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі за Манчіні. Принцип цього методу полягає у дифузії антигену з лунки в гель, який містить специфічне антитіло, з подальшим утворенням кільця преципітації; його діаметр є пропорційним концентрації досліджуваного білка в зразку. Метод Манчіні є класичним кількісним підходом, який широко застосовувався для визначення імуноглобулінів IgG, IgA та IgM у сироватці крові [215].

Вміст молочної і піровиноградної кислот у плазмі периферичної венозної крові визначали за методом В. С. Асатіані (1969). Цей підхід традиційно використовують для оцінювання змін аеробно-анаеробного метаболізму та вираженості метаболічної інтоксикації. З огляду на високу чутливість лактату та пірувату до преаналітичних умов, особливу увагу приділяли правильному забору й швидкому опрацюванню зразків. У класичних описах застосування методики Асатіані для визначення піровиноградної кислоти окремо наголошується на доцільності венепункції без накладання джгута, що мінімізує ризик штучного підвищення показника внаслідок локального венозного стазу. Для достовірного визначення лактату/пірувату критичними є швидка стабілізація зразка та запобігання післязабірним метаболічним змінам [216].

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини виконували з оцінюванням розмірів печінки та селезінки. Довжину селезінки визначали у сантиметрах, результати використовували для кількісної характеристики спленомегалії.

Електрокардіографію проводили за стандартною 12-відведеною методикою, насамперед до початку або на тлі терапії ІТК, з урахуванням профілю кардіоваскулярної безпеки лікування.

2.3.4. Статистичні методи дослідження. Всі зібрані дані систематизовано до єдиної електронної бази даних з подальшим кодуванням. Попереднє оцінювання характеру розподілу показників здійснено візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk W test) [217].

Під час аналізу кількісних показників для характеристики центральної закономірності та варіативності значень показників у групах обстежених осіб обчислення здійснювали диференційовано з урахуванням характеру розподілу. За нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD) або похибку середньої (m), результат для стислості виражали у вигляді M±m або M±SD і наводили бета-коефіцієнт β, 95 % довірчий інтервал (ДІ). За розподілу, яке відрізняється від нормального, визначали медіану (Me) та міжквартильний діапазон (англ. interquartile range, IQR) із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ–UQ].

Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали диференційовано з урахуванням характеру розподілу показників. За нормального розподілу для безперервних показників застосовували двобічний t-критерій, аналіз варіативності (англ. analysis of variance, ANOVA) Велча (Welch), який є надійнішим у випадку нерівних дисперсій та/або нерівних чисельностях; розраховували коефіцієнт g Геджеса (Hedges) для безперервних показників, z-критерій (англ. z-score, z) як показник відхилення від середнього значення. За розподілу, яке відрізняється від нормального, застосовували U-критерій Манна-Уітні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon).

Для дихотомічних ознак у таблиці 2×2 застосовано точний критерій Фішера із розрахунком емпіричного кута φ). Аналіз якісних ознак у таблицях спряженості 3×2 та більше виконували із застосуванням критерію χ^2 Пірсона, за малих очікуваних частот у частині клітин додатково використовували точний критерій Фішера–Фрімена–Холтона. Для коректної апроксимації χ^2 слідкували, щоб не менше 80 % очікуваних частот були ≥ 5 і жодна не була < 1; за нижчих очікуваних частот перевагу надавали точним підходам. Для оцінювання сили зв'язку між ознаками в таблицях спряженості використано V Крамера [218–220].

Відношення шансів (англ. odds ratio, OR) та 95% довірчі інтервали до нього розраховували для оцінювання сили асоціації між потенційними факторами ризику і дихотомічними кінцевими точками; скориговані значення OR отримували в моделях одно- та багатофакторної логістичної регресії.

Для оцінювання зіставності груп самі p-рівні доповнювали стандартизованими різницями, оскільки вони краще відображають величину дисбалансу між групами.

Параметри зв'язку показників для нормально розподілених показників оцінено методом кореляції Пірсона (Pearson) з розрахунком коефіцієнту кореляції r; за розподілу, відмінного від нормального, — методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman) із обчисленням коефіцієнту кореляції R.

Для математичного моделювання процесу прийняття клінічного прогностичного рішення виконано порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В., який дозволив визначити діагностичну цінність, прогностичне значення, силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп та прогностичні коефіцієнти [221]. Основними критеріями для оцінювання прогностичної значимості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора (η^2; %), його інформативність (I; біт), за стандартною методикою.

Для визначення параметрів клінічної ефективності розроблених прогностичних моделей розраховували такі показники діагностичної цінності: чутливість (Чутл.) — відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно

позитивних та хибно негативних (ХН) заключень моделі; специфічність (Спец.) — відношення істинно негативних (ІН) до суми ІН та хибно позитивних (ХП) заключень моделі; позитивний прогностичний потенціал (ППП) — відношення ІП результатів до суми ІП та ПП заключень моделі; негативний прогностичний потенціал (НПП) — відношення ІН результатів до суми ІН та ПН заключень.

Для оцінювання впливу клінічних, гематологічних, біохімічних та лікувальних чинників на ризик несприятливого перебігу ХМЛ застосовували модель пропорційних ризиків Кокса (Cox). Цей підхід використовували для аналізу часу до настання події за наявності цензурованих спостережень, що дає змогу одночасно враховувати факт події та тривалість спостереження [222–224]. Початком відліку часу для аналізу виживаності вважали дату включення пацієнта в дослідження. Кінцевою подією вважали прогресування ХМЛ. Для пацієнтів, у яких подія не настала, час спостереження цензурували на дату останнього контакту, останнього лабораторного контролю або завершення дослідження. На першому етапі виконували однофакторний Cox-аналіз для кожного потенційного предиктора окремо. До моделі розглядали включення таких змінних: вік, стать, фаза ХМЛ, розміри селезінки, показники периферичної крові, окремі біохімічні індикатори, рівні МСМ, молочної та піровиноградної кислот, показники HRQoL, а також факт застосування АГ у терапії супроводу. Результати подавали як коефіцієнт ризику (англ. hazard ratio, HR), з 95 % ДІ та відповідним значенням p. HR > 1 інтерпретували як асоціацію зі зростанням миттєвого ризику настання події, тоді як HR < 1 — як асоціацію зі зниженням такого ризику. На другому етапі будували багатофакторну модель пропорційних ризиків Кокса. До неї включали змінні, які мали клінічне значення та/або продемонстрували асоціацію з кінцевою точкою в однофакторному аналізі. Для уникнення перенасичення моделі відбір ковариат здійснювали з урахуванням клінічної доцільності, числа подій та потенційної мультиколінеарності між предикторами.

Основним припущенням моделі був принцип пропорційності ризиків, тобто сталість ефекту кожної ковариати в часі. Виконання цього припущення перевіряли графічно та аналітично. Для цього аналізували графіки логістичної кривої

виживання (англ. log-minus-log survival) та графіки масштабованих залишків Шенфельда (Schoenfeld); за наявності статистично або візуально значущих ознак непропорційності розглядали моделі з часово-залежними коефіцієнтами або стратифікацію за відповідною змінною. Для безперервних показників оцінювали лінійність зв'язку з log-hazard; у разі виявлення вираженої нелінійності показники попередньо категоризували на клінічно обґрунтовані інтервали або трансформували. Модифікувальний вплив терапії супроводу оцінювали шляхом включення до моделі відповідних термів взаємодії. Якість остаточної моделі оцінювали за узгодженістю знака і величини коефіцієнтів, стабільністю оцінок HR та клінічною інтерпретованістю отриманих результатів. Для представлення даних виживаності додатково будували криві Каплана–Майєра, а їх відмінності між групами оцінювали за log-rank тестом. Результати аналізу виживаності використовували для кількісного оцінювання незалежного внеску окремих клініко-лабораторних факторів у ризик несприятливого перебігу ХМЛ та для подальшої інтеграції цих факторів у прогностичну модель дослідження.

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості p (p) обрано 0,05. За множинних порівнянь застосовували поправку Бонферроні (за критичне значення p брали добуток порогового значення p 0,05 та кількості співставлень) [225–227]. Рівень значимості після FDR-корекції позначали літерою q. Застосовували оцінювання на основі стандартів (англ. norm-based scoring, NBS).

Банк даних дослідження, розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм виконано за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel пакету програм Microsoft 365, усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q) та IBM SPSS Statistics 22.0 (ліцензія пробної версії) [227–229].

2.3.5. Біоетика. У дослідження було включено пацієнтів із ХМЛ та здорові особи, які надали письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали вимогам критеріїв включення/виключення. Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні

принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Обстеження й лікування — відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Застосовано інструменти управління і автоматизації роботи з бібліографічними посиланнями Zotero 7.0.32 (64-bit), сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ). Відповідно до таксономії GAIDeT (GAIDeT Declaration Generator [Internet]. Available from: https://panbibliotekar.github.io/gaidet-declaration/), окремі завдання за умови повного людського контролю було делеговано генеративним ШІ-системам, зокрема: генерування ідей, збирання, очищення, курація та впорядкування даних, візуалізація, створення тексту, вичитування й редагування, резюмування, оцінювання якості та формування рекомендацій. Для цього було використано Google NotebookLM, Google Gemini 3 Pro (Thinking, Deep Research) та OpenAI ChatGPT 5.4 (Thinking — Extended, Web search). Увесь текст, створений із застосуванням технологій штучного інтелекту, особисто перевірено та відредаговано здобувачем. Проведення дослідження схвалено експертами комісії з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (висновок етичної експертизи згідно з протоколом № 8 від 01.11.2022).

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

3.1. Результати клінічного обстеження пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

У клінічній карті пацієнта враховано сучасні вимоги до первинного огляду у пацієнтів з ХМЛ: повний анамнез і фізикальний огляд з фокусом на розміри селезінки та печінки, базові біохімічні обстеження (включно з ферментами печінки, гепатит B-серологією, ліпідами, HbA1c) та реєстрацію ЕКГ до старту терапії. Також враховано таку типову симптоматику на момент звернення, як: астенічні скарги, дискомфорт/біль у лівому підребер'ї, рання насичуваність (як наслідок спленомегалії), небажана втрата маси, субфебрилітет/нічна пітливість, при прогресуванні — кровоточивість, кістковий біль, гарячка, болюча спленомегалія; ці орієнтири використано для структурування результатів клінічного огляду, табл. 3.1.

У більшості пацієнтів з ХМЛ у ХФ перебіг тривалий час малосимптомний, що відповідає уявленням про випадкове виявлення за результатами загальноклінічного аналізу крові; у підгрупі з великим об'ємом селезінки домінували скарги на дискомфорт у лівому підребер'ї та ранню насичуваність. У ФА частіші астено-вегетативні симптоми, прогресуюча слабкість, пітливість уночі, втрата маси тіла; у БК — гарячка, геморагічний синдром, кістковий біль, різкий приріст об'єму селезінки й печінки. Поступове погіршення самопочуття у міру прогресування пов'язане з наростанням метаболічних розладів (білкового і вуглеводного обмінів), гепатобіліарної дисфункції та явищ інтоксикації: від I до III стадії зростає дисбаланс білкового та пігментного обмінів, змінюється активність ферментів — загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ), ЛДГ5, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), АлАТ, аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази (ХЕ), що патофізіологічно підсилює клінічні прояви втоми, анорексії й кахексії.

Таблиця 3.1

Базові загальноклінічні характеристики за стадіями ХМЛ (n=77)

Показник	Група основна (ХМЛ), n=77			
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Всього (n=77)
Куріння активне, %	21,1	24,2	24,0	23,4
АГ (в анамнезі), %	31,6	36,4	40,0	36,4
ЦД2, %	10,5	12,1	12,0	11,7
ECOG 0–1 (KPS 70–100), %	78,9	51,5	24,0	47,0
ECOG, Me [IQR]	0 [0–1]	1 [1–2]	2 [2–3]	1 [1–2]
KPS, Me [IQR]	90 [80–100]	80 [70–80]	60 [50–70]	70 [60–80]

За результатами огляду частота спленомегалії і ступінь її вираженості закономірно зростали від I до III стадії ХМЛ, що повністю корелює із сучасним розумінням фазової еволюції захворювання і є одним із ключових маркерів переходу до ФА, БК.

Відповідно до вимог ELN, реєстрували лінійний розмір виступання нижнього полюса селезінки (см від реберної дуги по середньоключичній лінії) та перкуторно-сонографічно уточнювали її довжину; аналогічно фіксували край печінки (см нижче реберної дуги по правій середньоключичній лінії) та проводили ультрасонографічну верифікацію.

Периферична лімфаденопатія на I стадії — поодинока; у II–III стадіях частіше реєструвалась генералізована або регіонарна лімфаденопатія. Шкірні геморагічні прояви (петехії, екхімози), гінгіворагії та носові кровотечі значуще частіші у БК, що збігається з літературним описом клініки просунутих фаз.

За шкалою ECOG більшість пацієнтів I стадії мали 0–1 бал (70–100 за KPS); у II стадії — 1–2 бали (50–70 за KPS); у III стадії — 2–3 бали (30–60 за KPS).

Такий профіль функціонального статусу консистентний із зростанням інтоксикації та печінкової дисфункції.

Персистуючу слабкість, анорексію, нудоту, субфебрилітет, зниження толерантності до навантажень, відмічено частіше у II–III стадіях, табл. 3.2.

Отримана картина є внутрішньо послідовною і клінічно логічною: зі збільшенням стадії ХМЛ зростає не один окремий симптом, а практично весь симптомокомплекс, який формує інтоксикаційний, проліферативний і частково геморагічний фенотип захворювання. Найчастішою скаргою вже на момент звернення була слабкість/втома, частота якої збільшувалася від 37 % у пацієнтів із ХФ до 67 % у ФА та 84 % у пацієнтів із БК ($\chi^2 = 10{,}62$, $p < 0{,}01$; OR на кожен стадійний крок = 3,03). Це означає, що кожний перехід до наступної стадії асоціювався приблизно з триразовим зростанням шансів наявності цього симптому.

Таблиця 3.2

Скарги на момент звернення (частота, % пацієнтів)

Симптом	Група основна (ХМЛ), n=77		
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
Слабкість/втома	37	67	84
Нічна пітливість	11	33	52
Підвищення температури	5	24	48
Втрата маси тіла	8	30	56
Дискомфорт/біль у лівому підребер’ї	26	55	72
Рання насичуваність	21	42	60
Кістковий біль	5	18	44
Кровоточивість (ясна/носові)	3	12	36

Конституційні прояви також мали виразний градієнт. Нічна пітливість підвищувалася від 11 % до 33 % і 52 %, підвищення температури — від 5 % до 24 % і 48 %, втрата маси тіла — від 8 % до 30 % і 56 %. Саме для температурної реакції та втрати маси тіла темп приросту був одним із найвищих: OR на стадійний крок становили 3,52 і 3,18 відповідно, обидва $p < 0,01$. Такі симптоми належать до типових клінічних проявів ХМЛ, а посилення симптоматики в міру переходу до ФА та БК відображає прогресування хвороби.

Окремо привертає увагу зростання скарг, пов'язаних зі збільшенням селезінки та абдомінальним компресійним синдромом. Частота дискомфорту/болю у лівому підребер'ї зростала від 26 % у I стадії до 55 % у II і 72 % у III; рання насичуваність — від 21 % до 42 % і 60 %. В абсолютному вимірі це є одним із найпомітніших клінічних зсувів, оскільки вже у ФА більше половини пацієнтів повідомляли про біль або дискомфорт у лівому підребер'ї. Такий профіль добре узгоджується з відомим для ХМЛ відчуттям болю або повноти під лівими ребрами на тлі спленомегалії.

Найбільш показовими маркерами переходу до термінальної стадії були кістковий біль і кровоточивість. Кістковий біль зростав від 5 % до 18 % і 44 %, а кровоточивість — від 3 % до 12 % і 36 %. Саме ці два симптоми мають особливу клінічну цінність, бо відображають не просто загальну інтоксикацію, а й наростання пухлинної маси, кістково-мозкової дезорганізації та ймовірних порушень тромбоцитопоезу або гемостазу. За силою тренду вони були одними з найвиразніших: для кісткового болю $z = 3,08$, $p = 0,002$; для кровоточивості $z = 2,72$, $p = 0,007$.

Отже, клінічний профіль пацієнтів із ХМЛ на момент первинного звернення демонструє стадієзалежний клінічний патерн. У ХФ переважають слабкість і поодинокі ознаки спленомегалії, у ФА відбувається різке нашарування конституційних та абдомінальних симптомів, а за БК клінічна картина набуває максимальної полісимптомності з приєднанням кісткового болю й кровоточивості. Для клінічної практики це означає, що навіть без негайного лабораторного підтвердження саме комбінація слабкості, втрати маси тіла,

лівопідреберного болю, ранньої насичуваності, гарячки та геморагічних проявів повинна підвищувати настороженість щодо прогресуючої або вже високоризикової стадії ХМЛ.

У пацієнтів із ХМЛ встановлено стадієзалежний градієнт змін фізикального статусу: зі зростанням стадії захворювання прогресивно збільшувалися частота спленомегалії, гепатомегалії, периферичної лімфаденопатії та петехій/екхімозів, а також розміри селезінки за даними УЗД і пальпації. Найбільш переконливі міжстадійні відмінності виявлено для довжини селезінки за УЗД: (Welch-ANOVA: $F=55,81$; $p<0,01$), всі попарні порівняння були статистично значущими, табл. 3.3.

Загалом дані фізикального обстеження вказують на закономірне наростання пухлинного й інтоксикаційного навантаження в міру прогресування ХМЛ. Найбільш виразно це проявляється з боку селезінки. Частота спленомегалії збільшується від стадії до стадії, сумарний приріст між ХФ і БК становить 40 відсоткових пунктів.

Ультразвукова довжина селезінки також послідовно зростає, різниця між стадіями I та II становить 3,1 см, між I та III — 5,3 см, між II та III — 2,2 см; усі попарні відмінності статистично значущі, $p<0,01$. Розміри ефекту є великими, особливо для порівняння стадії III проти I, де $g=2,94$, що свідчить про виразну різницю.

Пальпаторні дані узгоджуються з ультразвуковими. Медіана виступання селезінки з-під реберної дуги збільшується зі стадією, що відображає прогресивне наростання спленомегалії як одного з базових клінічних проявів прогресування.

Інші фізикальні ознаки також демонструють послідовне погіршення. Частота гепатомегалії зростає більш ніж утричі між стадіями I та III. Периферична лімфаденопатія посилюється, що вказує на все більшу залученість лімфоретикулярної системи за переходу до пізніших фаз захворювання. Найбільш клінічно тривожним є зростання частоти петехій/екхімозів: саме цей показник найбільш переконливо відображає наближення до БК, оскільки поєднує прогресію основного процесу з формуванням геморагічного синдрому.

Таблиця 3.3

Дані фізикального обстеження

Показник	Група основна (ХМЛ), n=77		
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
Спленомегалія, %	48	76	88
Довжина селезінки за УЗД, см, M±SD	13,0±1,4	16,1±1,8	18,3±2,0
Виступання селезінки, см (пальпація), медіана [IQR]	2 [0–3]	4 [2–6]	6 [4–8]
Гепатомегалія, %	18	36	56
Лімфаденопатія периферична, %	8	24	40
Петехії/екхімози, %	3	12	34

Наявне формування цілісного стадієзалежного фенотипу: від помірної органомегалії у ХФ до вираженої сплено- та гепатомегалії, частішої лімфаденопатії і геморагічних проявів у БК. Результати фізикального обстеження мають стратифікаційне значення, оскільки добре віддзеркалюють глибину прогресування захворювання. Клінічні результати логічно інтегруються з лабораторними даними, де наведено деталі гемограм, імунного статусу та біохімії. Печінкові порушення (альбумін↓, ХЕ↓, ЛДГ/ЛДГ5↑, ГГТП↑; прогресивні зміни АлАТ/АсАТ, ЛФ, пігментного обміну) є системним компонентом клінічної картини, що підсилює симптомне навантаження; їх урахування необхідне під час клінічного огляду, планування терапії та моніторингу токсичності.

3.2. Результати дослідження якості життя пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Оцінювання HRQoL проводили у всіх 77 пацієнтів з ХМЛ, обстежених під час госпіталізації до початку специфічної терапії. Аналіз базових доменних балів SF-36 до лікування показав статистично значуще й послідовне погіршення HRQoL пацієнтів у міру прогресування ХМЛ за всіма дослідженими шкалами: фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, болю, загального здоров’я, життєвої активності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров’я. Найбільш виражені відмінності встановлено для фізичного функціонування, рольового фізичного та соціального функціонування, що свідчить про домінуючий вплив стадії захворювання на фізичний і соціальний компоненти HRQoL, тоді як у БК порушення набувають генералізованого характеру і охоплюють також емоційно-психічну сферу. Уже на І стадії ХМЛ виявляється помірне зниження загального здоров’я (GH) і вітальності (VT) на тлі відносно збережених PF/MH; з просуванням до II–III стадій простежується градієнт погіршення у всіх доменах, найвираженіший для PF, RP, SF і VT — у згоді з лабораторними маркерами інтоксикаційного навантаження (МСМ↑) та печінкової дисфункції, табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Базові доменні бали (M±SD) до лікування за стадіями ХМЛ

Домен SF-36	Група основна (ХМЛ), n=77		
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
PF — Physical Functioning	78±15	64±17	48±19
RP — Role-Physical	70±20	54±22	38±24
BP — Bodily Pain	68±18	58±20	46±22
GH — General Health	60±17	50±18	40±20
VT — Vitality	56±16	44±18	34±19
SF — Social Functioning	72±20	56±22	42±24
RE — Role-Emotional	68±18	58±20	46±22
MH — Mental Health	74±16	64±18	56±20

Якість життя пацієнтів до лікування погіршувалася зі стадією ХМЛ системно. Найпомітніше це стосувалося доменів, які відображають фізичну повсякденну активність і здатність виконувати звичні ролі. Так, за PF і RP різниця між I і III стадіями була не лише статистично значущою, а й великою за розміром ефекту: g=1,69 для PF та g=1,40 для RP. Це означає, що прогресування ХМЛ супроводжується не просто суб'єктивним відчуттям погіршення, а істотним обмеженням базової фізичної спроможності та рольового функціонування.

Домен BP також демонстрував чітке погіршення, таке зниження слід трактувати як посилення больового навантаження. Це добре узгоджується з клінічним профілем прогресуючої ХМЛ, для якої характерні біль, гарячка, втрата маси тіла, слабкість, а при переході до БК — кістковий біль і болюча спленомегалія.

Загальне здоров'я та життєва активність також демонстрували виразний спад. Показники GH та VT знижувалися, причому для VT величина ефекту між I і III стадіями була великою (g=1,22). З клінічної точки зору це особливо важливо, бо шкала VT відображає компонент «енергія/втома», а саме слабкість і втома є одними з найбільш характерних симптомів ХМЛ. Погіршення показника VT тут патофізіологічно зрозуміле і внутрішньо узгоджене з клінічною картиною прогресування захворювання.

Соціальне та емоційне функціонування також істотно страждали. Особливо показовим є те, що соціальне функціонування втрачало 30 балів між I і III стадіями, а розмір ефекту становив g=1,32. Це свідчить, що прогресування ХМЛ відображається не лише у фізичних скаргах, а й у різкому звуженні соціальної активності та емоційного ресурсу пацієнтів.

У сукупності дані таблиці формують логічний стадієзалежний патерн: у ХФ якість життя ще відносно збережена, у ФА з'являється виразне зниження фізичних і вітальних компонентів, а у БК порушення набувають глобального характеру й охоплюють фізичну, соціальну, рольову та психоемоційну сфери.

Для зручності міжпопуляційних порівнянь ми додатково інтерпретували домени у парадигмі NBS: від'ємні зсуви щодо умовної норми 50 (SD=10) у

PF/RP/SF/VT на II–III стадіях підтверджують переважно «фізичний» профіль страждання з істотною соціальною компонентою. Саме NBS полегшує клінічне трактування та зіставлення даних різних версій SF-36.

З погляду методології опитувальника, інтерпретація корисна для позиціонування нашої когорти щодо «умовної норми 50±10» і комунікації результатів у мультидисциплінарній команді; ми дотримувалися RAND-алгоритмів підрахунку доменів і застосовували Optum-рекомендації для норм-орієнтованого тлумачення. Аналіз частки пацієнтів із вираженим зниженням ключових доменів SF-36 показав достовірне стадієзалежне збільшення частоти несприятливих значень у всіх досліджених шкалах. Найбільш виражений градієнт спостерігався для життєвої активності, соціального та рольового фізичного функціонування, де у БК частка пацієнтів зі значеннями ≤40 балів сягала 64,0 %, 60,0 % і 56,0 % відповідно. Отримані дані свідчать, що прогресування ХМЛ супроводжується не лише зниженням середніх показників HRQoL, а й суттєвим накопиченням пацієнтів із глибоким функціональним дефіцитом, що має безпосереднє клінічне значення для стратифікації ризику та планування підтримувального ведення, табл. 3.5.

Встановлено зниження середніх балів SF-36 і перехід дедалі більшої частки пацієнтів у клінічно несприятливу зону низьких значень. Такий формат аналізу дозволяє оцінити не лише «середнього пацієнта», а частоту глибокої функціональної дезадаптації в межах кожної стадії.

Найбільш несприятливою виглядає шкала VT. Частка пацієнтів із вираженим зниженням життєвої активності зростала від 21,1 % у ХФ до 42,4 % у ФА та 64,0 % у БК. Тобто вже на стадії II майже кожний другий пацієнт мав тяжке зниження вітальності, а на стадії III — майже двоє з трьох. Це добре узгоджується з концептуальним змістом шкали VT як показника енергії/втоми у SF-36.

Подібний, а місцями ще більш контрастний профіль спостерігався для соціального й рольового функціонування. Для SF частка пацієнтів зі значенням ≤40 балів підвищувалася від 15,8 % до 36,4 % і 60,0 %, а для RP — від 15,8 % до 33,3 % і 56,0 %.

Таблиця 3.5

Частка пацієнтів із «вираженим» зниженням (≤40 балів) у ключових доменах, %

Домен SF-36	Група основна (ХМЛ), n=77		
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
PF	10,5	27,3	48,0
RP	15,8	33,3	56,0
VT	21,1	42,4	64,0
SF	15,8	36,4	60,0
GH	15,8	36,4	56,0

Примітка. Порогові значення обрано як «орієнтовні клінічно значущі» у 0–100 метриці

Це означає, що під час прогресування ХМЛ порушення виходять за межі суто фізичних симптомів і дедалі частіше трансформуються в істотні рольові та соціальні обмеження. Саме SF-36 був розроблений як багатовимірний інструмент, який охоплює фізичне, соціальне та загальне самосприйняття здоров’я, тому такий градієнт є змістовно важливим.

Для GH і PF картина також була несприятливою, але дещо менш різкою, ніж для VT і SF. Частка пацієнтів із вираженим зниженням GH зростала від 15,8 % до 36,4 % і 56,0 %, а для PF — від 10,5 % до 27,3 % і 48,0 %. Це свідчить, що за переходу від ХФ до БК майже половина пацієнтів уже має глибоке просідання фізичного функціонування, тоді як більш глобальне сприйняття здоров’я і життєвої енергії страждає ще сильніше.

З практичної точки зору найбільш важливий висновок полягає в тому, що стадієзалежне погіршення HRQoL не є плавним лише на рівні середніх значень; воно супроводжується накопиченням пацієнтів із уже виражено несприятливим профілем. Це робить такі порогові індикатори зручними для клінічного скринінгу

групи підвищеної потреби в підтримувальних втручаннях, симптом-контролі та інтенсивнішому моніторингу.

Узагальнення стадійних різниць за SF-36 показало системне зниження HRQoL у пацієнтів із ХМЛ у міру прогресування захворювання. В усіх доменах опитувальника показники пацієнтів I стадії перевищували відповідні значення у пацієнтів II та III стадій, причому величини Δ(I–II) становили +10…+16 балів, а Δ(I–III) — +18…+32 бали, що відповідає щонайменше клінічно значущим, а переважно великим міжстадійним відмінностям за шкалою SF-36. Найбільші розриви виявлено для рольового фізичного функціонування, фізичного функціонування та соціального функціонування, тоді як найменший, але також виразний, — для психічного здоров'я. У середньому відставання III стадії від I стадії було рівно вдвічі більшим, ніж відставання II стадії від I стадії, що підтверджує стадієзалежний градієнт погіршення HRQoL у пацієнтів з ХМЛ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Узагальнення стадійних різниць

(Δ, бали SF-36; позитивні — на користь I стадії)

Домен SF-36	Δ(I–II)	Δ(I–III)
PF	+14	+30
RP	+16	+32
BP	+10	+22
GH	+10	+20
VT	+12	+22
SF	+16	+30
RE	+10	+22
MH	+10	+18

У всіх восьми доменах SF-36 різниці є позитивними на користь I стадії, тобто пацієнти ХФ системно мають кращі показники, ніж пацієнти ФА та БК.

Між I та II стадіями відмінності коливаються від +10 до +16 балів. Це важливо, тому що навіть нижня межа цього інтервалу, +10 балів, відповідає рівню, який у практиці інтерпретації SF-36 вважають клінічно значущим для домену. Отже, навіть перехід від ХФ до ФА супроводжується не просто статистично очікуваним, а вже клінічно відчутним зниженням HRQoL майже за всіма напрямами.

Між I та III стадіями розриви набувають ще більшої виразності — від +18 до +32 балів. Такі величини значно перевищують мінімально клінічно важливі пороги і повинні трактуватися як великі стадійні відмінності. Найбільше страждають рольове фізичне функціонування (RP, +32), фізичне функціонування (PF, +30) і соціальне функціонування (SF, +30). Це означає, що прогресування ХМЛ найсильніше відбивається на здатності пацієнта виконувати повсякденні ролі, підтримувати звичну фізичну активність і повноцінно взаємодіяти в соціальному середовищі.

Домени BP, VT і RE демонструють однакову або майже однакову чутливість до прогресування: Δ(I–III)=+22 бали. Це вказує, що зі зростанням стадії захворювання наростають не лише соматичні обмеження, а й больовий компонент, втома та рольові труднощі, пов’язані з емоційним станом. Особливо показовою є шкала VT: різниця +12 між I та II стадіями і +22 між I та III стадіями кратно перевищує запропонований для Vitality мінімально важливий поріг близько 5 балів, тобто клінічно зниження життєвої активності є дуже виразним.

Найменший міжстадійний розрив спостерігається для психічного здоров’я (MH): +10 між I та II стадіями та +18 між I та III стадіями. Але навіть ці значення не є малими. Навпаки, вони свідчать, що психоемоційний компонент за ХМЛ також погіршується, просто дещо повільніше, ніж фізичні та соціально-рольові домени. З клінічної точки зору це логічно: психічне здоров’я, як правило, визначається не тільки біологічною прогресією пухлинного процесу, а й адаптаційними, особистісними та соціальними механізмами.

Особливої уваги заслуговує той факт, що середня різниця для III стадії рівно удвічі перевищує середню різницю для II стадії. Погіршення HRQoL відбувається не лінійно в усіх деталях, але в цілому має чіткий кумулятивний стадієзалежний характер. Тобто таблиця добре узагальнює ідею, що ФА — це вже клінічно значущий етап втрати HRQoL, а БК — етап її глибокої дезорганізації.

Таким чином, SF-36 доцільно залишити базовим інструментом HRQoL для вихідної стратифікації та подальшого моніторингу (у т. ч. у форматі NBS), дотримуючись RAND-алгоритмів підрахунку і Optum-рекомендацій інтерпретації.

Високі МСМ і зсуви печінкових показників на старті варто трактувати як «червоні прапорці» низької HRQoL (особливо PF, VT, GH), що вимагає ранньої нутритивно-метаболічної корекції та чіткого симптом-менеджменту.

Для розширення онкогематологічного профілю HRQoL у подальших виправданим є додавання специфічних модулів (наприклад, QLQ-C30, QLQ-CML24) як доповнення до «універсального» SF-36 у ключових точках спостереження. До лікування у пацієнтів із ХМЛ наявне виразне стадієзалежне погіршення HRQoL за EORTC QLQ-C30: зі зростанням стадії знижувалися показники глобального здоров’я/ЯЖ, фізичної, рольової, емоційної, когнітивної та соціальної функцій, тоді як вираженість основних симптомів (насамперед втоми, болю, задишки, безсоння та втрати апетиту) наростала. Найбільш переконливі та клінічно вагомі відмінності встановлено між I і III стадіями, де для більшості ключових шкал різниця становила 17–28 балів, що відповідає щонайменше помірному, а часто великому клінічному ефекту. Отже, показники QLQ-C30 до лікування відображають не лише загальний тягар захворювання, а й стратифікують пацієнтів за стадією ХМЛ (табл. 3.7).

За функціональними шкалами найвищі бали спостерігаються у пацієнтів I стадії, нижчі — у II, і найнижчі — у III. Це особливо виразно видно для фізичної функції: 78±15, 65±18 і 52±20 балів відповідно; рольової функції: 72±20, 58±22 і 44±24; соціальної функції: 68±22, 56±24 і 42±26; глобального здоров’я/ЯЖ: 65±18, 55±20 і 45±22.

Таблиця 3.7

QLQ-C30 до лікування: середні бали (M±SD) за стадіями ХМЛ

	Група основна (ХМЛ), n=77		
Шкала QLQ-C30	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
Глобальне здоров'я/ЯЖ	65±18	55±20	45±22
Фізична функція	78±15	65±18	52±20
Рольова функція	72±20	58±22	44±24
Емоційна функція	70±18	60±20	50±22
Когнітивна функція	82±14	73±16	65±18
Соціальна функція	68±22	56±24	42±26
Втома (симптом)	45±20	58±22	68±24
Біль (симптом)	30±18	40±20	52±22
Нудота/блювання	10±12	16±14	24±16
Задишка	22±18	30±20	40±22
Безсоння	36±22	44±22	55±24
Втрата апетиту	18±16	28±18	42±20
Закреп	14±14	18±16	22±18
Діарея	12±12	15±14	18±16
Фінансові труднощі	28±24	36±26	46±28

Тобто зі зростанням стадії ХМЛ знижується не лише суб'єктивна оцінка загального здоров'я, а й здатність до фізичної активності, виконання повсякденних ролей і соціальної взаємодії.

Найбільш чутливою серед функціональних шкал виявилася фізична функція. Різниця між I і III стадіями становила 26 балів, між I і II — 13 балів, між II і III — також 13 балів; усі парні порівняння були статистично значущими після FDR-корекції, а величини ефекту були від помірних до дуже великих: g=0,68–1,42. Це свідчить, що саме фізичне функціонування є одним із найчутливіших індикаторів клінічного прогресування ХМЛ у площині HRQoL.

Рольова функція демонструє аналогічний профіль: 72±20 бала у I стадії, 58±22 у II і 44±24 у III. Різниця між I і III стадіями становить 28 балів, що є не лише статистично значущим, але й клінічно великим зниженням. Практично це означає, що у міру прогресування захворювання пацієнти дедалі більше обмежені у звичних професійних, побутових і соціальних ролях.

Когнітивна та емоційна функції також знижуються, хоча дещо менш різко. Для когнітивної функції середні значення зменшуються з 82±14 до 73±16 і 65±18 балів, а значущою після поправки є насамперед різниця між I і III стадіями: Δ=17 балів, q=0,003. Для емоційної функції відповідні значення становлять 70±18, 60±20 і 50±22 бала; значущим є також контраст I проти III: Δ=20 балів, q=0,006. Це вказує, що психоемоційне навантаження і когнітивна втомлюваність наростають разом із прогресуванням ХМЛ, хоча їхня стадійна градація менш «крокова», ніж для фізичних доменів.

Симптомні шкали мають дзеркальний характер: що вища стадія, то вищий бал, а отже, то гірший стан. Найбільш виразно це видно для втоми: 45±20, 58±22 і 68±24 бала; болю: 30±18, 40±20 і 52±22; втрати апетиту: 18±16, 28±18 і 42±20. Для втоми та болю різниця між I і III стадіями становила 23 і 22 бали відповідно, а для втрати апетиту — 24 бали; усі ці відмінності є статистично значущими і мають великі величини ефекту. Саме ці симптоми формують один із центральних компонентів погіршення самопочуття пацієнтів при переході до більш просунутих стадій ХМЛ.

Нудота/блювання, задишка та безсоння також наростають зі стадією: відповідно 10±12, 16±14, 24±16; 22±18, 30±20, 40±22; 36±22, 44±22, 55±24 бала. Для кожної з цих шкал статистично значущим виявився насамперед контраст між I і III стадіями. Клінічно це важливо тим, що відображає не один окремий симптом, а загальну симптомну ескалацію в міру пухлинної прогресії.

Нарешті, закреп і діарея суттєвих міжстадійних відмінностей не показали, а фінансові труднощі хоча й мали тенденцію до зростання — 28±24, 36±26 і 46±28 бала, однак омнібус-аналіз залишився на рівні статистичної тенденції, p=0,086. Отже, не всі аспекти QLQ-C30 однаково чутливі до стадії ХМЛ: найкраще стадійне навантаження відображають функціональні домени та «системні» симптоми — втома, біль, задишка, безсоння та втрата апетиту.

Для функціональних шкал і «Глобального здоров'я» більший бал — краще; для симптомних шкал — гірше. Пороги клінічної значущості інтерпретували за рекомендаціями EORTC (зміни ≈5–10 балів — мінімально важливі; ≥10 — клінічно значущі). Аналіз показників QLQ-CML24 до лікування показав статистично значуще стадієзалежне погіршення ХМЛ-специфічної HRQoL за більшістю ключових доменів. У міру прогресування ХМЛ зростали загальний симптомний тягар, втома/енергетичний дефіцит, м'язово-скелетні та шлунково-кишкові симптоми, психоемоційний вплив і негативний вплив на повсякденну активність, причому найбільші ефекти спостерігалися саме для повсякденної активності, симптомного тягаря та втоми. Для домену задоволеності інформацією/доглядом виявлено лише описову тенденцію до зниження без статистично значущих міжстадійних відмінностей, що свідчить про відносно меншу залежність цього аспекту від стадії захворювання порівняно з власне симптомним і функціональним тягарем, табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Показники QLQ-CML24 до лікування
середні бали (M±SD) за ключовими доменами

Домен QLQ-CML24	Група основна (ХМЛ), n=77		
	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25
Симптомний тягар (загальний)	34±18	48±20	62±22
Втома/енергетичний дефіцит	42±20	56±22	70±24
М’язово-скелетні симптоми (судоми, болі)	28±16	40±18	52±20
ШКТ-симптоми (нудота, апетит)	22±14	32±16	44±18
Психоемоційний вплив (тривога, майбутнє)	38±18	48±20	60±22
Вплив на повсякденну активність	30±16	44±18	58±20
Задоволеність інформацією/доглядом	62±20	58±22	52±24

На відміну від SF-36, де вищі бали означають кращий стан, у більшості негативних доменів QLQ-CML24 вищий бал відображає більший тягар симптомів або сильніший негативний вплив хвороби. Виявлено, що практично всі «негативні» домени послідовно погіршуються зі стадією ХМЛ.

Найбільш вираженим виглядає зсув за шкалою впливу на повсякденну активність: від 30±16 бала у ХФ до 44±18 у ФА та 58±20 у БК. Це найбільший за величиною ефект: η^2=0,258 для загальної міжгрупової різниці та g=1,50 для зіставлення I проти III стадії. Фактично це означає, що у міру прогресування ХМЛ тягар хвороби дедалі сильніше порушує саме щоденне функціонування пацієнта.

Дуже близький за масштабом патерн спостерігається для загального симптомного тягаря та втоми/енергетичного дефіциту. Обидва домени збільшуються на 28 балів між I та III стадіями: симптомний тягар — від 34±18 до 62±22, втома/енергетичний дефіцит — від 42±20 до 70±24 бала. З клінічної точки зору це особливо важливо, оскільки саме астенія, слабкість і загальна симптомна перевантаженість часто формують той фон, який пацієнт сприймає як головний тягар захворювання ще до оцінки окремих лабораторних показників.

М’язово-скелетні та ШКТ-симптоми також демонструють переконливе стадієзалежне погіршення. Для м’язово-скелетних симптомів середній бал зростав від 28±16 до 52±20, для ШКТ-симптомів — від 22±14 до 44±18. Це вказує, що прогресування ХМЛ асоціюється не лише з узагальненим відчуттям гіршого самопочуття, а й зі все більшою тілесною, соматично відчутною симптоматикою.

Психоемоційний вплив також зростав — від 38±18 до 60±22 бала. Хоча величина ефекту тут дещо менша, ніж для впливу на повсякденну активність або загального симптомного тягаря, різниця все одно є великою і статистично стійкою. Це означає, що прогресування ХМЛ дедалі сильніше позначається на тривозі, переживанні майбутнього та суб’єктивному психоемоційному тиску.

Єдиний домен, який не продемонстрував статистично значимої відмінності, — задоволеність інформацією/доглядом. Його значення зменшувалися від 62±20 у стадії I до 52±24 у стадії III, однак така різниця не досягла рівня значущості. Практично це можна трактувати так: сприйняття

пацієнтами інформованості та підтримки має тенденцію до погіршення в більш тяжких стадіях, але в цій вибірці воно не було настільки тісно прив'язане до стадії, як симптомний, функціональний чи психоемоційний тягар.

Дані QLQ-CML24 добре доповнюють попередні результати SF-36. Якщо SF-36 показував прогресуюче зниження загальної HRQoL, то QLQ-CML24 деталізує, у яких саме ХМЛ-специфічних площинах це відбувається: симптомне перевантаження, енергетичне виснаження, тілесні симптоми, повсякденна активність і тривожно-емоційний компонент. Саме тому QLQ-CML24 може бути цінним доповненням до QLQ-C30 у клінічних дослідженнях та практиці для застосування у пацієнтів з ХМЛ.

Уже на I стадії відмічено помірне зниження «Глобального здоров'я» та соціальної функції при домінуванні втоми й безсоння; на II–III стадіях спостерігається прогресуюча редукція функціональних доменів із приростом симптомного навантаження (втома/біль/анорексія/безсоння), що узгоджується з наростанням інтоксикаційного синдрому та дисфункцією печінки.

З огляду на білково-енергетичну недостатність при прогресуванні ХМЛ, проаналізовано підгрупи за віком (≤50 проти >50 років), наявністю АГ/ЦД2 та ІМТ. У підгруповому аналізі QLQ-C30 до лікування найчіткіший несприятливий профіль спостерігався у пацієнтів з АГ та/або ЦД2: вони мали нижчі показники глобального здоров'я і фізичної функції та вищий рівень втоми. Вікові та ІМТ-асоціації були слабшими; після поправки на множинні порівняння жоден із 9 тестів не зберіг статистичної значущості, табл. 3.9.

Найінформативнішим виявився саме коморбідний розріз. Пацієнти без АГ/ЦД2 мали кращий профіль за всіма трьома показниками: глобальне здоров'я — 61±19 бала проти 50±21, фізична функція — 74±18 проти 62±20, втома — 47±21 проти 58±24. Різниці становили 11–12 балів для глобального здоров'я та фізичної функції і 11 балів для втоми, тобто за величиною вони вже виглядають клінічно відчутними, хоча формально після поправки на множинні порівняння їх слід трактувати як описово-експлораторні, а не остаточно підтверджені.

Таблиця 3.9

Підгруповий аналіз QLQ-C30
до лікування, M±SD

Підгрупа	Глобальне здоров'я	Фізична функція	Втома
≤50 років (n=36)	60±20	74±18	48±22
>50 років (n=41)	52±22	65±20	56±24
Без АГ/ЦД2 (n=48)	61±19	74±18	47±21
АГ±ЦД2 (n=29)	50±21	62±20	58±24
ІМТ <25 (n=28)	58±20	72±18	50±22
ІМТ ≥30 (n=16)	52±22	62±21	57±24

Віковий контраст був слабшим. Пацієнти ≤50 років демонстрували кращі значення глобального здоров'я та фізичної функції і нижчу втому, однак різниці не були настільки стабільними. Найбільш виразним тут був показник фізичної функції: 74±18 бала проти 65±20, тобто молодші пацієнти мали на 9 балів вищий рівень фізичної спроможності. Це виглядає логічно клінічно, але статистична стійкість цього ефекту залишалася обмеженою. Щодо ІМТ, то у пацієнтів з ІМТ≥30 спостерігався послідовно гірший профіль за всіма трьома шкалами, проте різниці були менш певними через меншу чисельність підгруп і неповне представлення всього спектра ІМТ. Зокрема, фізична функція знижувалася з 72±18 до 62±21 бала, а втома підвищувалася з 50±22 до 57±24 бала, але довірчі інтервали були широкими й охоплювали нуль.З практичної точки зору це означає, що серед проаналізованих підгруп саме коморбідність, представлена АГ та/або ЦД2, найтісніше асоціюється з гіршою базовою HRQoL до лікування. Вік і ожиріння також можуть мати несприятливий внесок, але в межах цієї вибірки їхній ефект виглядав або слабшим, або статистично менш стійким.

Отже, підгруповий аналіз QLQ-C30 до лікування показав, що найгірший базовий профіль HRQoL мали пацієнти з АГ та/або ЦД2, у яких відзначалися нижчі показники глобального здоров'я і фізичної функції та вищий рівень втоми

порівняно з пацієнтами без зазначеної коморбідності. Молодший вік асоціювався переважно з кращою фізичною функцією, тоді як у пацієнтів з ІМТ ≥30 простежувалася тенденція до гірших показників за всіма трьома шкалами, однак ці відмінності були менш стійкими. Загалом отримані дані свідчать, що коморбідне навантаження має більший вплив на базову HRQoL пацієнтів із ХМЛ до лікування, ніж вік або крайні категорії ІМТ.

3.3. Результати лабораторного дослідження периферичної крові та мієлограми у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Усім учасникам дослідження до початку лікування було виконано розгорнутий аналіз периферичної крові, а пацієнтам із ХМЛ — морфологічне дослідження кісткового мозку з підрахунком мієлограми. Одержані дані засвідчили наявність стадієзалежних змін з боку як гемограми, так і червоного кісткового мозку, які відображали прогресування пухлинного процесу від ХФ до ФА та БК. У пацієнтів із ХМЛ до лікування встановлено виразні стадієзалежні порушення гемограми, що охоплювали еритроїдну, гранулоцитарну та мегакаріоцитарну ланки кровотворення. У міру прогресування захворювання послідовно поглиблювалися анемія за показниками RBC, Hb і гематокрит, наростав бластоз, зменшувалася частка зрілих нейтрофілів, тоді як профіль незрілих гранулоцитів відображав масивний лівий зсув уже на I–II стадіях. Для лейкоцитів максимальні значення відзначалися у ФА, тоді як БК характеризувався не найбільшим абсолютним лейкоцитозом, а найглибшою якісною дезорганізацією формули крові. Особливо показовою була динаміка тромбоцитів: від виразного тромбоцитозу в ХФ через майже нормалізований рівень у ФА до тяжкої тромбоцитопенії у БК. Отримані дані свідчать, що периферична гемограма у пацієнтів із ХМЛ є високочутливим індикатором фазової прогресії захворювання та добре відображає перехід від проліферативного до декомпенсованого варіанта перебігу (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Гематологічні показники периферичної крові у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією за фазами та у контрольній групі до лікування (M±SD)

Показник	Од. виміру	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Еритроцити (RBC)	$\times 10^{12}$/л	3,8±0,5	3,2±0,6	2,8±0,7	4,8±0,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,027
Гемоглобін (Hb)	г/л	110±10	95±12	80±15	140±10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Гематокрит (Hct)	%	33±4	28±5	24±6	42±3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,010
Лейкоцити (WBC)	$\times 10^{9}$/л	150±50	180±70	90±60	6,5±1,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,079	<0,001	<0,001
Бласти	%	1±1	15±3	45±15	0±0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Промієлоцити	%	10±3	12±4	8±5	0±0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,047	0,107	0,002
Мієлоцити	%	20±5	18±6	10±7	0±0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,204	<0,001	<0,001
Метамієлоцити	%	15±4	10±3	5±3	0±0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Показник	Од. виміру	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Паличкоядерні нейтрофіли	%	10±3	8±2	4±2	3±1	<0,001	<0,001	<0,001	0,036	0,015	<0,001	<0, 001
Сегментоядерні нейтрофіли	%	30±7	20±5	10±4	55±8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Еозинофіли	%	5±3	8±4	3±2	2±1	<0,001	<0,001	<0,001	0,036	0,004	0,018	<0,001
Базофіли	%	7±4	15±8	5±3	0,5±0,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,077	<0,001
Лімфоцити	%	10±4	5±3	8±5	30±7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,148	0,012
Моноцити	%	2±1	2±1	2±1	5±2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	1,000
Тромбоцити (PLT)	$\times 10^9$/л	550±150	300±200	50±30	250±50	<0,001	<0,001	0,179	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

За загальним аналізом крові уже в ХФ є ознаки мієлопроліферативного процесу: анемічний синдром, виражений лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, базофільно-еозинофільна асоціація та тромбоцитоз. У міру прогресування захворювання тяжкість анемії наростала, частка бластних клітин у збільшувалася, тромбоцитарна ланка змінювалася від тромбоцитозу в ХФ до тромбоцитопенії у БК. У пацієнтів із ХМЛ у ХФ середній рівень гемоглобіну становив 110±10 г/л, що відповідало легкій нормохромній анемії. У ФА гемоглобін знижувався до 95±12 г/л, а у БК — до 80±15 г/л, тобто анемічний синдром набував помірного і вираженого характеру. Кількість еритроцитів також послідовно зменшувалася — від 3,8±0,5×10¹²/л у ХФ до 3,2±0,6×10¹²/л у ФА та 2,8±0,7×10¹²/л у фазі БК. Показники середнього об'єму еритроцита (англ. mean corpuscular volume, MCV), абсолютної маси гемоглобіну в еритроциті (англ. mean corpuscular hemoglobin, MCH) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (англ. mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) переважно залишалися в межах референтних значень або мали тенденцію до зниження, що відповідало переважно нормоцитарно-нормохромному характеру анемії, тоді як ширина розподілу еритроцитів за об'ємом — коефіцієнт варіації (англ. red cell distribution width – coefficient of variation, RDW-CV) у ФА та БК мав тенденцію до підвищення, вказуючи на посилення анізоцитозу. Продемонстровано глибокий анемічний компонент у пацієнтів з ХМЛ до лікування, причому цей компонент прогресує від I до III стадії. Еритроцити знижуються від 3,8±0,5×10¹²/л на I стадії до 3,2±0,6×10¹²/л на II і 2,8±0,7×10¹²/л на III проти 4,8±0,4×10¹²/л у контролі; усі порівняння з контролем і майже всі міжстадійні відмінності значущі, включно з II проти III ($p=0,027$). Та сама закономірність ще виразніша для гемоглобіну: 110±10, 95±12 і 80±15 г/л проти 140±10 г/л у контролі; усі попарні відмінності мають $p<0,001$. Гематокрит також послідовно зменшується: 33±4 %, 28±5 % і 24±6 % проти 42±3 %; II проти III — $p=0,010$. Отже, з прогресуванням ХМЛ формується не просто наявність анемії, а її чіткий стадієзалежний градієнт.

Найбільш виражені зміни стосувалися лейкоцитарної ланки. Середня кількість лейкоцитів у ХФ становила 150±50×10⁹/л, у ФА — 180±70×10⁹/л. У БК

показник був нижчим, ніж у ФА, і становив 90±60×10⁹/л, що можна пояснити витісненням нормального кровотворення масою бластних клітин. Уже в ХФ спостерігався виражений нейтрофільоз зі зсувом до мієлоцитів (20±5 %) і промієлоцитів (10±3 %); у ФА частка бластів у периферичній крові зростала до 15±3 %, а у БК — до 45±15 %. В усіх пацієнтів кількість лейкоцитів кратно перевищує контрольні значення: 150±50, 180±70 і 90±60×10⁹/л проти 6,5±1,5×10⁹/л, усі $p<0,001$ проти контролю. Водночас максимум лейкоцитозу припадає не на БК, а на ФА; різниця між I та II стадіями незначуща ($p=0,079$), тоді як на III стадії WBC зменшується до 90±60×10⁹/л, залишаючись, однак, патологічно високим. Це важливий практичний нюанс: саме абсолютний рівень лейкоцитозу не є найкращим маркером переходу до БК; набагато інформативнішим є зсув клітинної формули.

Формула периферичної крові найпереконливіша щодо фазової еволюції ХМЛ. Частка бластів зростає від 1±1 % у ХФ до 15±3 % у ФА та 45±15 % у БК, усі попарні відмінності — $p<0,001$. Паралельно незрілі гранулоцити поводяться неоднаково: промієлоцити становлять 10±3 %, 12±4 % і 8±5 %; мієлоцити — 20±5 %, 18±6 % і 10±7 %; метамієлоцити — 15±4 %, 10±3 % і 5±3 %. Тобто I та II стадії характеризуються масивним «лівим зсувом», тоді як у БК цей зсув уже частково «перекривається» різким зростанням частки бластів. Такий профіль добре узгоджується з тим, що фазування ХМЛ ґрунтується саме на поєднанні рівня бластів із показниками базофілії, тромбоцитів та змін у периферичній крові.

Ще один ключовий блок — редукція зрілих гранулоцитів. Паличкоядерні нейтрофіли зменшуються від 10±3 % і 8±2 % на I–II стадіях до 4±2 % на III проти 3±1 % у контролі; при цьому III проти контролю ще зберігає статистичну значущість ($p=0,036$), а I проти II — $p=0,015$. Значно драматичніша динаміка у сегментоядерних нейтрофілів: 30±7 %, 20±5 % і 10±4 % проти 55±8 % у контролі, усі попарні порівняння — $p<0,001$. Отже, прогресування захворювання супроводжується фактичним «вимиванням» зрілих форм із периферичної крові.

Еозинофільно-базофільний блок також має власний фазовий малюнок. Еозинофіли підвищені на I стадії до 5±3 % і особливо на II до 8±4 % проти 2±1 %

у контролі, тоді як на III стадії знижуються до 3±2 %, хоча залишаються вищими за контроль (p=0,036). Базофіли досягають максимуму саме у ФА: 7±4 %, 15±8 % і 5±3 % проти 0,5±0,5 % у контролі. При цьому I проти III для базофілів уже незначуще (p=0,077), але II стадія чітко вирізняється як фаза максимальної базофілії. Базофілія є однією з класичних ознак прогресування ХМЛ.

Лімфоцити і моноцити, навпаки, знижені. Лімфоцити становлять 10±4 %, 5±3 % і 8±5 % проти 30±7 % у контролі; усі порівняння з контролем мають p<0,001, I проти II — p<0,001, II проти III — p=0,012, а I проти III — незначуще (p=0,148). Моноцити стабільно тримаються на рівні 2±1 % у всіх трьох фазах проти 5±2 % у контролі; між самими стадіями відмінностей немає взагалі (усі p=1,000), що робить моноцити показником, який добре розділяє пацієнтів і контроль, але майже не диференціює внутрішньофазову еволюцію ХМЛ.

Зміни тромбоцитарної ланки були також стадієзалежними. У ХФ кількість тромбоцитів становила в середньому 550±150×10⁹/л, що відповідало тромбоцитозу. У ФА відзначалася значна варіабельність тромбоцитарного показника (300±200×10⁹/л), що відображало нестабільність мегакаріоцитарного ростка. У БК розвивалася виражена тромбоцитопенія — у середньому 50±30×10⁹/л, що клінічно асоціювалося з наростанням геморагічного синдрому. У тромбоцитарній ланці в ХФ наявний виразний тромбоцитоз — 550±150×10⁹/л, що значно вище за контрольні 250±50×10⁹/л (p<0,001). У ФА рівень падає до 300±200×10⁹/л і вже не відрізняється від контролю (p=0,179). Натомість у БК формується різка тромбоцитопенія — 50±30×10⁹/л, що значуще нижче і за контроль, і за обидві інші стадії (усі p<0,001). Ця трансформація вказує на перехід від проліферативного до декомпенсованого профілю кровотворення.

Отже, наявне картування фазової еволюції захворювання: ХФ — це поєднання анемії, гіперлейкоцитозу, тромбоцитозу та лівого зсуву; ФА — максимум лейкоцитозу, базофілії та значного бластозу; БК — найглибша анемія, найвищий бластоз, різке збіднення зрілих нейтрофілів і тяжка тромбоцитопенія.

Морфологічне дослідження кісткового мозку підтвердило глибоку перебудову гемопоезу (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Показники мієлограми у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією за фазами та у контрольній групі до лікування (M±SD, %)

Показник	Од.	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Клітинність (загальна)	%	85±5	90±4	90±5	50±10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	1,000
Співвідношення M:E	відношення	15±5	25±8	35±10	3±1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Мієлоїдний ряд (загалом)	%	80±6	85±5	90±4	60±8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Бласти	%	3±1	14±3	50±20	1,0±0,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Промієлоцити	%	12±4	18±5	10±6	3±1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,193	<0,001
Мієлоцити (нейтроф.)	%	25±6	22±5	8±4	12±3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,075	<0,001	<0,001
Метамієлоцити (нейтроф.)	%	15±4	10±3	5±3	15±4	<0,001	1,000	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Показник	Од.	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Паличкоядерні нейтрофіли	%	10±3	8±2	4±2	12±3	<0,001	0,044	<0,001	<0,001	0,015	<0,001	<0,001
Сегментоядерні нейтрофіли	%	8±2	5±2	3±2	10±3	<0,001	0,019	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Еозинофільні попередники	%	5±2	6±3	3±2	3±1	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	0,157	0,002	<0,001
Базофільні попередники	%	2±1	5±2	2±1	0,5±0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	<0,001
Еритроїдний ряд (загалом)	%	10±4	8±3	5±2	25±5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,068	<0,001	<0,001
Пронормобласти	%	0,5±0,2	0,4±0,2	0,2±0,1	1,0±0,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,091	<0,001	<0,001
Базофільні нормобласти	%	1,5±0,5	1,0±0,5	0,5±0,3	4±1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
Поліхроматофільні нормобласти	%	6±2	5±2	3±1	15±3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,091	<0,001	<0,001

Показник	Од.	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Ортохромні нормобласти	%	2±1	1,6±0,8	1,3±0,7	5±2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,146	0,014	0,134
Лімфоцити	%	5±2	3±1	3±2	10±3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	1,000
Плазмоцити	%	1,0±0,5	1,0±0,5	1,0±0,5	1,0±0,5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Моноцити	%	1,0±0,5	1,0±0,5	1,0±0,5	2±1	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	1,000
Мегакаріоцити (к-сть/100 п. з.)	к-сть/100 п. з.	10±4	6±3	3±2	8±3	<0,001	0,088	0,024	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль; М:Е — мієлоїдно-еритроїдне співвідношення.

У всіх фазах ХМЛ кістковий мозок був гіперклітинним: загальна клітинність становила 85±5 % у ХФ, 90±4 % у ФА та 90±5 % у БК за 50±10 % у контролі. Співвідношення мієлоїдного та еритроїдного ростків суттєво підвищене, відповідно 15:1, 25:1 та 35:1 проти 3:1 у контролі, що відображало виражену гіперплазію гранулоцитарного ростка з поступовим пригніченням еритропоезу.

У ХФ в мієлограмі домінувала гіперплазія мієлоїдного ростка з підвищенням частки мієлоцитів (25±6 %), промієлоцитів (12±4 %), метамієлоцитів (15±4 %), а також збільшенням еозинофільних і базофільних попередників. Вміст бластних клітин при цьому залишався відносно невисоким і становив 3±1 %. Для цієї фази були характерними також зменшення еритроїдного ростка до 10±4 % та наявність мегакаріоцитів у нормальній або підвищеній кількості, нерідко з появою малих гіполобульованих форм.

У ФА мієлограма характеризувалася подальшим наростанням пухлинної маси у кістковому мозку. Частка бластів зростала до 14±3 %, промієлоцитів — до 18±5 %, зберігався високий вміст мієлоцитів (22±5 %), а базофільні попередники збільшувалися до 5±2 %. Еритроїдний росток ще більше пригнічувався — до 8±3 %, а кількість мегакаріоцитів зменшувалася до 6±3 на 100 полів зору. Такі зміни відображали втрату упорядкованості дозрівання гранулоцитарних клітин і перехід захворювання до фази нестабільного прогресування.

Найбільш тяжкі зміни реєструвалися у фазі БК. Мієлограма характеризувалася різким підвищенням частки бластів до 50±20 %, майже повним витісненням нормальних еритроїдних елементів (еритроїдний росток 5±2 %) та істотним зменшенням кількості мегакаріоцитів до 3±2 на 100 полів зору. Вміст зрілих нейтрофільних форм був різко знижений, що відображало блок дозрівання і фактичну трансформацію ХМЛ у гостролейкемічний варіант. У сукупності такі зміни свідчили про глибоку декомпенсацію кровотворення.

Отже, результати лабораторного дослідження периферичної крові та мієлограми у пацієнтів із ХМЛ показали закономірне наростання патологічних змін у міру прогресування захворювання. Якщо в ХФ переважали ознаки гіперпроліферації мієлоїдного ростка при відносному збереженні

диференціювання, то у ФА та особливо в БК формувалася картина глибокого пригнічення нормального гемопоезу з різким збільшенням частки бластних клітин, прогресуванням анемії і тромбоцитопенії. Одержані дані підтверджують високу інформативність стандартного аналізу периферичної крові та мієлограми для стадіювання ХМЛ, оцінювання активності пухлинного процесу і подальшого моніторингу перебігу захворювання.

3.4. Результати лабораторного дослідження основних імунологічних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Проведено дослідження стану імунної системи у пацієнтів з ХМЛ на різних стадіях пухлинної прогресії даного захворювання для подальшого встановлення особливостей перебігу інфекційних і запальних процесів і пошуку ефективних шляхів їхнього лікування. Досліджено основні параметри, які характеризують стан клітинного і гуморального імунітету (табл. 3.12).

Аналіз показників у контрольній групі засвідчив, що всі досліджені імунологічні параметри перебували в межах референтних значень, а статистично значущих відмінностей залежно від статі не виявлено. Це дозволило використовувати контрольну групу як коректний референтний масив для подальшого міжгрупового зіставлення.

У пацієнтів із ХМЛ уже в ХФ формувалися ознаки вторинного імунодефіциту, які прогресивно поглиблювалися у ФА та досягали максимальної вираженості у фазі БК. Найбільш інформативними виявилися показники Т-клітинної ланки імунітету. Так, відносний вміст CD3+-лімфоцитів зменшувався від 70 ± 5 % у контролі до 45 ± 8 % у ХФ, 35 ± 7 % у ФА та 25 ± 6 % у фазі БК. Аналогічну спрямованість мали і абсолютні величини Т-клітин. Це свідчить про пригнічення Т-клітинної відповіді на тлі прогресування мієлопроліферативного процесу та порушення імунного нагляду. Втім, результати аналізу не дозволяють стверджувати про статистично надійне фазове розмежування всередині самої групи ХМЛ.

Таблиця 3.12

Основні імунологічні показники у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на різних стадіях прогресування захворювання та в осіб контрольної групи до лікування (M±SD)

Показник	Стадія I (ХФ) n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Т-лімфоцити CD3+, %	45 ± 8	35 ± 7	25 ± 6	70 ± 5	<0,001	0,013	<0,001	<0,001	0,352	0,053	0,283
Т-лімфоцити CD3+, × 10^9/л	1,2 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,2	1,8 ± 0,5	0,086	0,355	0,053	0,006	0,429	0,129	0,409
Т-хелпери CD4+, %	25 ± 5	18 ± 4	12 ± 3	40 ± 6	0,001	0,063	0,001	<0,001	0,281	0,033	0,235
Т-хелпери CD4+, × 10^9/л	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,15	0,2 ± 0,1	1,0 ± 0,3	0,052	0,275	0,013	<0,001	0,429	0,085	0,272
Т-супресори/кілери CD8+, %	18 ± 4	15 ± 3	10 ± 3	22 ± 4	0,117	0,484	0,011	<0,001	0,552	0,118	0,244
Т-супресори/кілери CD8+, × 10^9/л	0,4 ± 0,15	0,25 ± 0,1	0,15 ± 0,08	0,6 ± 0,2	0,157	0,429	0,008	<0,001	0,411	0,153	0,438
Співвідношення CD4/CD8	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,8 ± 0,4	0,121	0,429	0,004	<0,001	0,411	0,106	0,293

Показник	Стадія I (ХФ) n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
В-лімфоцити CD19+, %	8 ± 3	5 ± 2	3 ± 2	12 ± 4	0,202	0,429	0,007	<0,001	0,411	0,175	0,482
В-лімфоцити CD19+, × 10^9/л	0,25 ± 0,1	0,1 ± 0,05	0,05 ± 0,03	0,3 ± 0,1	0,049	0,726	0,001	<0,001	0,191	0,069	0,395
IgA, г/л	1,8 ± 0,6	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,4	2,1 ± 0,5	0,559	0,703	0,029	<0,001	0,703	0,411	0,641
IgG, г/л	10,0 ± 2,5	8,0 ± 2,0	6,5 ± 1,8	12,5 ± 2,0	0,169	0,440	<0,001	<0,001	0,536	0,264	0,579
IgM, г/л	1,0 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,2	1,3 ± 0,4	0,269	0,552	0,002	<0,001	0,411	0,175	0,482
Фагоцитоз, %	40 ± 8	30 ± 7	20 ± 6	65 ± 10	0,004	0,059	<0,001	<0,001	0,352	0,053	0,283
Фагоцитарний індекс	2,5 ± 0,6	1,8 ± 0,5	1,2 ± 0,4	4,5 ± 0,8	0,006	0,053	<0,001	<0,001	0,375	0,081	0,353

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

Особливо показовими були зміни Т-хелперної субпопуляції. Вміст CD4+-клітин знижувався більшою мірою, ніж CD8+-клітин, унаслідок чого співвідношення CD4/CD8 послідовно зменшувалося від 1,8 ± 0,4 у групі контролю до 1,4 ± 0,3 у ХФ, 1,1 ± 0,2 у ФА та 0,8 ± 0,2 у фазі БК. Такий характер змін відображає не лише кількісний дефіцит хелперної ланки, але й якісну перебудову імунорегуляції, за якої знижується кооперація між клітинною та гуморальною ланками імунітету.

Виразніший з патофізіологічного погляду профіль має CD4+ ланка. Частка Т-хелперів падає від 25±5 % до 18±4 % і 12±3 % проти 40±6 % у контролі; загальний p=0,001. Серед усіх міжфазових зіставлень саме CD4+, % є єдиним показником, для якого I стадія достовірно відрізняється від III (p=0,033). Це дозволяє розглядати Т-хелперну недостатність як найбільш чутливий фазовий компонент адаптивної імунної дисфункції в наведеному наборі показників.

Найбільш переконливий блок результатів стосується вродженого імунітету. Фагоцитоз зменшується від 40±8 % на I стадії до 30±7 % на II і 20±6 % на III при контрольному рівні 65±10 %; загальний p=0,004. Фагоцитарний індекс знижується від 2,5±0,6 до 1,8±0,5 і 1,2±0,4 при контролі 4,5±0,8; загальний p=0,006. Після FDR-корекції обидва показники зберігають статистичну значущість, а їхні абсолютні зсуви в III стадії проти контролю є дуже великими. Це вказує, що для вашої когорти саме показники неспецифічної клітинної реактивності є одними з найчутливіших функціональних індикаторів імунного пригнічення.

Абсолютні кількості CD3+, CD4+ і CD8+ клітин також монотонно зменшуються, але ця динаміка менш стійка. Наприклад, CD3+, $\times 10^9$/л знижується від 1,2±0,4 до 0,8±0,3 і 0,5±0,2 при контролі 1,8±0,5, однак загальний p становить 0,086. Така невідповідність між явною градацією середніх і формально незначущим загальним тестом, ймовірно, відображає поєднання міжіндивідуальної варіабельності, невеликого обсягу вибірки.

CD8+ субпопуляція і співвідношення CD4/CD8 також знижуються в міру прогресування: відповідно 18±4 %, 15±3 %, 10±3 % проти 22±4 % і 1,4±0,3, 1,1±0,2, 0,8±0,2 проти 1,8±0,4. Проте ці показники не досягають статистичної

значущості на 4-груповому рівні. Це означає, що вони радше підтримують загальну концепцію імунної дисрегуляції, ніж виступають самостійними надійними фазовими маркерами.

Гуморальна ланка виглядає менш контрастною. Відносна кількість CD19+ клітин зменшується від 8±3 % до 5±2 % і 3±2 % проти 12±4 % у контролі, але загальний p=0,202. Абсолютна кількість CD19+ клітин має більш переконливий профіль — 0,25±0,1; 0,1±0,05; 0,05±0,03 проти 0,3±0,1, з номінальним p=0,049, однак після поправки на множинні порівняння ця знахідка вже не залишається стійкою. Імуноглобуліни A, G і M послідовно знижуються до III стадії, але статистично значущого 4-групового ефекту не показують. Отже, гуморальна імунна недостатність у цьому наборі даних виглядає клінічно інтерпретабельною, а статистично менш дискримінативною.

Отже, у пацієнтів із ХМЛ до лікування виявлено ознаки пригнічення як адаптивної, так і вродженої ланок імунітету, однак найстійкіші статистичні відмінності між групами стосувалися відносного вмісту Т-лімфоцитів CD3+, Т-хелперів CD4+, а також показників фагоцитозу і фагоцитарного індексу. За всіма цими параметрами спостерігалося послідовне зниження від I до III стадії, причому найбільш виразні відмінності виявлялися при порівнянні пацієнтів із контролем. Натомість для більшості абсолютних імунологічних показників, субпопуляції CD8+, співвідношення CD4/CD8, В-лімфоцитів та імуноглобулінів міжфазові розбіжності були менш переконливими. Отримані дані свідчать, що імунна дисфункція у пацієнтів з ХМЛ має комплексний характер, але найбільш чутливо в дослідженій когорті її відображають дефіцит Т-клітинної ланки та пригнічення фагоцитарної активності.

Одержані результати обґрунтовують необхідність урахування імунологічного статусу під час оцінювання ризику інфекційних ускладнень, планування терапії супроводу та інтерпретації загального клінічного стану пацієнтів з ХМЛ.

3.5. Результати лабораторного дослідження основних біохімічних лабораторних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Відповідно до сучасних рекомендацій European LeukemiaNet, до рутинного лабораторного обстеження пацієнтів із ХМЛ на етапі встановлення діагнозу має входити розгорнутий біохімічний профіль, оскільки саме він дозволяє виявити супутні метаболічні порушення, оцінити коморбідний фон і безпеку подальшої терапії інгібіторами тирозинкінази. У нашому дослідженні аналіз охоплював показники білкового та пігментного обміну, а також активність ферментів, що відображають білково-синтетичну, індикаторну, секреторну та частково екскреторну функції печінки (табл. 3.13).

Отримані результати засвідчили, що вже у ХФ ХМЛ формуються достовірні початкові біохімічні зсуви, а в міру прогресування захворювання вони послідовно поглиблюються.

Аналіз білкового спектра показав послідовне зниження вмісту загального білка та альбумінів зі зростанням стадії ХМЛ. Якщо у контрольній групі концентрація загального білка становила 69,51±1,75 г/л, то у пацієнтів із ХФ вона зменшувалася до 65,32±1,45 г/л, у ФА — до 62,60±1,14 г/л, а у БК — до 60,23±1,33 г/л. Аналогічно знижувався відсоток альбумінів: із 57,50±0,52 % у контролі до 55,11±0,47 %, 53,40±0,48 % та 51,88±0,44 % відповідно. Такі зміни відображали прогресуюче пригнічення білково-синтетичної функції печінки та формування білково-енергетичної недостатності у міру наростання пухлинного процесу. На цьому тлі виявлено відносне збільшення гамма-глобулінів — від 15,81±0,33 % у контролі до 17,42±0,34 % у ХФ, 18,27±0,56 % у ФА та 19,84±0,42 % у БК, що могло свідчити про напруження гуморальної ланки імунної відповіді та хронічну антигенну стимуляцію. Підвищення альфа-1-глобулінів, більш виразне у ФА та БК, додатково узгоджується з активацією гострофазових механізмів.

Таблиця 3.13

Основні біохімічні показники у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на різних стадіях прогресування захворювання та в осіб контрольної групи до лікування (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Загальний білок, г/л	65,32±1,45	62,60±1,14	60,23±1,33	69,51±1,75	<0,001	0,073	0,002	<0,001	0,148	0,013	0,182
Альбуміни, %	55,11±0,47	53,40±0,48	51,88±0,44	57,50±0,52	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,014	<0,001	0,023
Альфа-1-глобуліни, %	5,64±0,13	6,51±0,30	6,55±0,26	5,24±0,12	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	0,011	0,004	0,920
Альфа-2-глобуліни, %	9,12±0,16	9,01±0,76	9,12±0,37	9,39±0,15	0,638	0,226	0,627	0,504	0,888	1,000	0,897
Бета-глобуліни, %	12,51±0,17	12,75±0,76	12,94±0,36	12,01±0,18	0,078	0,051	0,350	0,027	0,760	0,288	0,822
Гамма-глобуліни, %	17,42±0,34	18,27±0,56	19,84±0,42	15,81±0,33	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,201	<0,001	0,029
АлАТ, ммоль/год·л	0,56±0,04	0,64±0,06	0,78±0,06	0,47±0,05	0,002	0,169	0,034	<0,001	0,273	0,004	0,105
АсАТ, ммоль/год·л	0,48±0,04	0,60±0,05	0,65±0,04	0,42±0,03	<0,001	0,238	0,003	<0,001	0,067	0,005	0,438
ЛДГ загальна, мккат/л	2,48±0,21	2,96±0,20	3,88±0,24	2,13±0,12	<0,001	0,159	<0,001	<0,001	0,105	<0,001	0,005

Показник, одиниця виміру	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
ЛДГ5, мккат/л	0,41±0,02	0,62±0,05	1,29±0,12	0,27±0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КФК, мккат/л	0,34±0,02	0,55±0,04	0,72±0,06	0,29±0,03	<0,001	0,175	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,023
Холінестераза, К-од/л	6,49±0,03	6,60±0,12	5,32±0,13	7,95±0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,380	<0,001	<0,001
ГГТП, мккат/л	4,03±0,29	4,28±0,12	4,73±0,12	3,55±0,12	<0,001	0,139	<0,001	<0,001	0,433	0,035	0,010
Тимолова проба, од.	2,91±0,15	2,94±0,17	3,62±0,14	2,08±0,13	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,895	0,001	0,003
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,21±0,47	15,18±0,62	16,67±0,91	11,79±0,45	<0,001	0,036	<0,001	<0,001	0,015	0,002	0,183
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,17±0,18	5,14±0,27	6,33±0,37	2,95±0,17	<0,001	0,380	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,013

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

Ферментний профіль також зазнавав стадійно залежних змін. Найбільш показовим було зростання активності лактатдегідрогенази: загальна ЛДГ підвищувалася з 2,13±0,12 мккат/л у контролі до 2,48±0,21 мккат/л у ХФ, 2,96±0,20 мккат/л у ФА та 3,88±0,24 мккат/л у БК. Ще більш виразною була динаміка ЛДГ5 — 0,27±0,02; 0,41±0,02; 0,62±0,05 та 1,29±0,12 мккат/л відповідно. З огляду на те, що ЛДГ відображає не лише цитоліз, а й інтенсивність клітинного обороту, її підвищення можна трактувати як лабораторний еквівалент активного мієлопроліферативного процесу та наростання метаболічного навантаження. Паралельно зі збільшенням ЛДГ/ЛДГ5 відбувалося зниження активності холінестерази — з 7,95±0,17 К-од/л у контролі до 6,49±0,03 К-од/л у ХФ, 6,60±0,12 К-од/л у ФА та 5,32±0,13 К-од/л у фазі БК, що свідчило про виснаження синтетичних можливостей печінки.

Активність АлАТ і АсАТ на ранніх стадіях зростала помірно, однак у фазі БК зміни набували статистично значущого характеру: для АлАТ — 0,78±0,06 ммоль/год·л проти 0,47±0,05 ммоль/год·л у контролі, для АсАТ — 0,65±0,04 проти 0,42±0,03 ммоль/год·л. Гама-глутамілтранспептидаза підвищувалася від 3,55±0,12 мккат/л у контролі до 4,28±0,12 мккат/л у ФА та 4,73±0,12 мккат/л у БК. Одночасне зростання ГГТП, тимолової проби та окремих трансаміназ давало підстави розглядати виявлені порушення не як ізольований лабораторний феномен, а як відображення системного ураження печінки в структурі інтоксикаційного синдрому. Певне підвищення КФК, особливо у пацієнтів із БК, могло вказувати на додаткове залучення м’язового компонента та неспецифічну тканинну деструкцію на тлі тяжкого перебігу захворювання.

Показники пігментного обміну змінювалися переважно на пізніших стадіях ХМЛ. Концентрація загального білірубіну зростала від 11,79±0,45 мкмоль/л у контролі до 15,18±0,62 мкмоль/л у ФА та 16,67±0,91 мкмоль/л у БК. Особливо інформативним було підвищення прямого білірубіну: з 2,95±0,17 мкмоль/л у контрольній групі до 5,14±0,27 мкмоль/л у ФА та 6,33±0,37 мкмоль/л у фазі БК. Це вказувало на поглиблення порушень внутрішньопечінкового транспорту та екскреції жовчних пігментів. Тимолова проба вже у ХФ перевищувала контрольні

значення (2,91±0,15 проти 2,08±0,13 од.), а у БК досягала 3,62±0,14 од., відображаючи наростання диспротеїнемії та нестійкості колоїдних систем крові.

Отже, у пацієнтів із ХМЛ встановлено чітку стадійну закономірність поглиблення біохімічних порушень. Для ХФ були характерні початкові ознаки диспротеїнемії, підвищення гамма-глобулінів, ЛДГ5 і тимолової проби при одночасному зниженні холінестерази. Фаза акселерації супроводжувалася більш виразним зниженням загального білка та альбуміну, зростанням ЛДГ, ГГТП, загального і прямого білірубіну. У БК порушення набували максимальної вираженості та охоплювали практично всі ключові компоненти біохімічного профілю: білково-синтетичний, ферментний і пігментний. Таким чином, наведені зміни слід розглядати як лабораторне відображення поглиблення ендогенної метаболічної інтоксикації, прогресуючого функціонального виснаження детоксикаційних систем і зростання клінічної тяжкості ХМЛ. У практичному аспекті це обґрунтовує доцільність використання біохімічного профілю як додаткового інструмента оцінювання загального стану пацієнтів, планування терапії супроводу та моніторингу потенційної органотоксичності лікування.

Висновки до розділу 3

1. У пацієнтів із ХМЛ встановлено стадієзалежний клінічний градієнт: у міру переходу від ХФ до ФА та БК наростали астенічний, проліферативний і геморагічний синдроми, збільшувалися частота та вираженість спленомегалії й гепатомегалії, погіршувався функціональний статус за шкалами ECOG (KPS).

2. Якість життя пацієнтів із ХМЛ уже до початку специфічної терапії була зниженою та погіршувалася зі зростанням стадії захворювання, найбільш виражені зміни стосувалися фізичного, рольового фізичного та соціального функціонування. Коморбідне навантаження, насамперед артеріальна гіпертензія та/або цукровий діабет 2 типу, асоціюється з гіршим базовим профілем HRQoL.

3. Прогресування ХМЛ супроводжується послідовним поглибленням порушень гемопоезу: якщо у ХФ переважають ознаки гіперпроліферації мієлоїдного паростка за відносного збереження диференціювання, то у ФА та

особливо у БК формується картина глибокого пригнічення нормального кровотворення з наростанням бластозу, анемії та тромбоцитопенії. Це підтверджує високу діагностичну та прогностичну цінність стандартного аналізу крові й мієлограми для стадіювання та моніторингу перебігу ХМЛ.

4. Імунологічний статус характеризувався пригніченням адаптивної та вродженої ланок імунітету, найбільш чутливими маркерами прогресування захворювання виявилися зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів CD3+, Т-хелперів CD4+, пригнічення фагоцитозу і фагоцитарного індексу. Імунна дисфункція є важливою складовою патогенезу ХМЛ і має враховуватися для оцінювання ризику інфекційних ускладнень та планування терапії супроводу.

5. Біохімічні зміни у пацієнтів із ХМЛ відображали прогресуюче розбалансування білкового й пігментного обмінів та активності ферментів, які характеризують функціональний стан печінки, і були найбільш вираженими у ФА та БК. Клінічні, гематологічні, імунологічні та біохімічні дані підтверджують системний стадієзалежний характер патологічних змін у пацієнтів з ХМЛ і узгоджуються із сучасними уявленнями про комплексне первинне оцінювання пацієнта, яке включає клінічний огляд, загальноклінічні та біохімічні дослідження, а також морфологічне, цитогенетичне і молекулярне підтвердження діагнозу.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Майкут-Забродська ІМ. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6[5]:193–8. doi: 10.26693/jmbs06.05.193.

2. Майкут-Забродська ІМ. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2021;[41]:143–51. doi: 10.33741/0435-1991.41.12.

3. Майкут-Забродська ІМ, Видиборець СВ. Особливості стану імунної системи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. SWorldJournal [Інтернет]. 2022;1[15]:58–63. Доступний у: https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj15-01-010 doi: 10.30888/2663-5712.2022-15-01-010.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ІНТОКСИКАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

4.1. Результати дослідження концентрації молекул середньої маси у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

У пацієнтів із ХМЛ виявлено послідовне стадієзалежне підвищення рівня молекул середньої маси в плазмі крові: від 0,26±0,001 од. опт. щ. у ХФ до 0,29±0,002 у ФА та 0,31±0,002 у БК проти 0,24±0,008 у контролі. Загальний міжгруповий ефект був статистично значущим ($p<0,001$), як і всі попарні порівняння, включно з І–К ($p=0,022$), що свідчить про наявність ознак ендогенної метаболічної інтоксикації вже на ранній стадії захворювання та її подальше поглиблення в міру прогресування ХМЛ. Отримані дані дозволяють розглядати МСМ як інформативний лабораторний індикатор інтоксикаційного синдрому і фазової еволюції захворювання (табл. 4.1).

У міру прогресування ХМЛ рівень МСМ у плазмі крові підвищується без жодного зворотного кроку. Уже на І стадії він становить 0,26±0,001 од. опт. щ. проти 0,24±0,008 у контролі, тобто різниця хоч і невелика за абсолютною величиною, але статистично значуща. Це означає, що ознаки ендогенної метаболічної інтоксикації з’являються вже в ХФ, ще до переходу захворювання в більш агресивні стадії.

У ФА до лікування зміни були більш вираженими. Концентрація МСМ становила 0,29±0,002 од. опт. щ., що було достовірно вищим не лише порівняно з контролем, але й порівняно з показником у ХФ. Це свідчить про поглиблення метаболічних порушень та накопичення токсичних продуктів проміжного обміну в міру прогресування ХМЛ.

Таблиця 4.1

Зміни показника молекул середньої маси в плазмі крові у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на різних стадіях захворювання (M±m), од. опт. щ.

Показник	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
МСМ, од. опт. щ.	0,26±0,001	0,29±0,002	0,31±0,002	0,24±0,008	<0,001	0,022	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

Саме для ФА лабораторне підтвердження інтоксикаційного синдрому є особливо важливим, оскільки в цей період клінічний перебіг захворювання стає істотно агресивнішим.

Найвищі значення МСМ до лікування встановлено у пацієнтів у стадії БК: 0,31±0,002 од. опт. щ. Таким чином, максимальна вираженість підвищення МСМ збігалася з найтяжчою стадією пухлинної прогресії. Отримані результати дозволяють розглядати БК як стадію не лише гемобластозної, а й глибокої системної метаболічної дестабілізації організму.

Стадієвий аналіз показав закономірність: у міру прогресування ХМЛ від ХФ до ФА, а далі до БК, концентрація МСМ послідовно зростала. Відповідно, МСМ відображали напрямлене наростання ендогенної інтоксикації.

Достовірних статевих відмінностей вмісту МСМ у плазмі крові пацієнтів з ХМЛ не виявлено. Отже, вирішальним чинником зміни показника була стадія пухлинного процесу та пов’язані з нею метаболічні розлади. Це посилює аргументацію на користь використання МСМ як універсального інтегрального лабораторного індикатора ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ.

З патофізіологічних позицій підвищення МСМ відображає накопичення у крові продуктів неповного протеолізу, низько- та середньомолекулярних пептидів і споріднених сполук, які формують токсичне внутрішнє середовище та асоціюються з поглибленням системних метаболічних порушень. У контексті ХМЛ зростання МСМ, імовірно, є наслідком поєднання інтенсивного пухлинного клітинного обігу, тканинного катаболізму, функціонального перевантаження печінки та нирок, а також токсичних ефектів специфічного лікування. Тому МСМ можуть бути корисними не лише для констатації факту інтоксикації, але й для динамічного оцінювання її вираженості.

Отже, визначення концентрації МСМ у крові пацієнтів із ХМЛ має суттєве діагностичне і прогностично-орієнтоване значення. Підвищення цього показника вже у ХФ, його подальше зростання у ФА та максимальні значення при БК підтверджують стадієзалежний характер ендогенної метаболічної інтоксикації.

4.2. Результати дослідження концентрації молочної кислоти у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Незважаючи на те, що сучасний моніторинг ХМЛ орієнтований насамперед на гематологічну, цитогенетичну та молекулярну відповідь, біохімічні показники залишаються важливими для оцінювання метаболічного стану пацієнтів, вираженості ендогенної інтоксикації та глибини енергетичних порушень. До таких маркерів належить МК, яка відображає напруження анаеробної ланки енергетичного обміну та може розглядатися як додатковий лабораторний індикатор метаболічного дистресу у пацієнтів з ХМЛ.

Досліджено вміст МК у плазмі крові обстежених пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії захворювання (табл. 4.2).

Завдяки аналізу вмісту МК у плазмі крові осіб контрольної групи, встановлено, що індивідуальні коливання цього показника у чоловіків становили від 0,75 до 1,98 нмоль/г, а у жінок — від 0,85 до 1,21 нмоль/г. Щодо вмісту ПВК у плазмі крові здорових осіб, індивідуальні коливання показника у чоловіків перебували в межах 0,07–0,11 нмоль/г, а у жінок — 0,08–0,10 нмоль/г. Достовірної різниці вмісту МК і ПВК у плазмі крові осіб контрольної групи залежно від статі та віку не виявлено ($p>0,1$).

Середнє значення вмісту МК у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ у ХФ становило 3,14±0,17 нмоль/г, у ФА — 3,16±0,18 нмоль/г, у стадії БК — 3,19±0,15 нмоль/г, що в усіх випадках суттєво перевищувало контрольний показник 1,05±0,04 нмоль/г.

Таким чином, уже на ранньому етапі пухлинного процесу у пацієнтів з ХМЛ формується виражена гіперлактатемія, яка, найімовірніше, відображає посилення анаеробної спрямованості енергетичного обміну та наростання тканинної гіпоксії. Разом з тим між окремими стадіями ХМЛ для середніх значень МК спостерігалася радше тенденція до зростання, ніж різко виражене міжфазове розмежування, що свідчить про раннє включення лактатзалежних механізмів метаболічної перебудови.

Таблиця 4.2

Результати дослідження вмісту молочної кислоти у взаємозв'язку з піровиноградною кислотою у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (M±m)

Показник	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Вміст МК, нмоль/г	3,14±0,17	3,16±0,18	3,19±0,15	1,05±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,936	0,827	0,899
Вміст ПВК, нмоль/г	0,29±0,02	0,30±0,02	0,33±0,03	0,09±0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,725	0,274	0,410
Коефіцієнт МК:ПВК	10,83±0,21	10,53±0,36	9,67±0,05	11,80±0,33	<0,001	0,019	0,012	<0,001	0,475	<0,001	0,024

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

Отримані результати дають підстави вважати, що підвищення вмісту молочної кислоти у крові пацієнтів із ХМЛ є одним із проявів системного метаболічного ремоделювання, притаманного цьому захворюванню. У контексті сучасних уявлень про ХМЛ це може бути пов’язано з BCR::ABL1-асоційованим посиленням гліколізу та накопиченням лактату як маркера гліколітичної переорієнтації пухлинного клону. Хоча рутинне ведення пацієнтів із ХМЛ, відповідно до сучасних рекомендацій, ґрунтується передусім на загальному аналізі крові, біохімічному профілі та молекулярному моніторингу BCR::ABL1, визначення лактату може розглядатися як додатковий інструмент оцінювання метаболічного навантаження та вираженості інтоксикаційного синдрому.

Отже, у пацієнтів із ХМЛ на всіх стадіях прогресування захворювання виявляється достовірне підвищення концентрації молочної кислоти у крові порівняно з практично здоровими особами.

4.3. Результати дослідження концентрації піровиноградної кислоти у крові пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Досліджено вміст МК у взаємозв’язку з ПВК та коефіцієнтом їх співвідношення у плазмі крові обстежених осіб контрольної групи й пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії захворювання (табл. 4.3).

Аналіз вмісту ПВК у плазмі крові осіб контрольної групи дозволив встановити, що індивідуальні коливання її вмісту у чоловіків були від 0,07 до 0,11 нмоль/г, а у жінок — від 0,08 до 0,10 нмоль/г. Достовірної різниці вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених осіб контрольної групи залежно від статі та віку не виявлено ($p>0,1$).

Для оцінювання ступеня порушень обміну МК і ПВК важливим є визначення коефіцієнта їх співвідношення у біологічних субстратах. Коефіцієнт співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених обчислювали шляхом поділу отриманого значення показника вмісту МК на показник вмісту ПВК у кожного обстеженого.

Таблиця 4.3

Результати дослідження вмісту піровиноградної кислоти у взаємозв'язку з молочною кислотою у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (M±m)

Показник	Стадія I (ХФ), n=19	Стадія II (ФА), n=33	Стадія III (БК), n=25	Контроль, n=20	p (4 групи)	p I–К	p II–К	p III–К	p I–II	p I–III	p II–III
Вміст ПВК, нмоль/г	0,29±0,02	0,30±0,02	0,33±0,03	0,09±0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,725	0,274	0,410
Вміст МК, нмоль/г	3,14±0,17	3,16±0,18	3,19±0,15	1,05±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,936	0,827	0,899
Коефіцієнт МК:ПВК	10,83±0,21	10,53±0,36	9,67±0,05	11,80±0,33	<0,001	0,019	0,012	<0,001	0,475	<0,001	0,024

Примітки. I — група пацієнтів із ХМЛ у стадії I (хронічній фазі), II — група пацієнтів із ХМЛ у стадії II (фазі акселерації), III — група пацієнтів із ХМЛ у стадії III (бластному кризі), К — контроль.

Аналіз отриманих результатів визначення коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених осіб контрольної групи дозволив констатувати, що індивідуальні коливання його у чоловіків були від 10,25 до 21,06, а у жінок — від 10,59 до 12,92. Достовірної різниці значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові осіб контрольної групи залежно від статі та віку також не виявлено ($p>0,1$).

Визначаючи вміст ПВК у плазмі крові пацієнтів з ХМЛ у ФА, відмічено, що індивідуальні коливання її вмісту у чоловіків були від 0,10 до 0,73 нмоль/г, а у жінок — від 0,08 до 0,85 нмоль/г. Встановлено, що показник вмісту ПВК у плазмі крові пацієнтів з ХМЛ у ФА був достовірно вищим за контрольні значення ($p<0,001$), але не відрізнявся від його значень у пацієнтів із ХМЛ, які належали до ХФ перебігу ($p<0,1$).

Аналіз отриманих результатів визначення коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові пацієнтів з ХМЛ показав, що індивідуальні коливання його у чоловіків були від 8,57 до 14,97, а у жінок — від 8,69 до 15,39. Достовірної різниці значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених пацієнтів ХМЛ на ХФ і здорових осіб, а також порівняно з показниками пацієнтів із ХМЛ у ФА, не виявлено, що свідчить про збереження співвідношення даних речовин у плазмі крові, незважаючи на достовірне збільшення їх рівня загалом. Водночас спостерігали достовірні зміни значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених пацієнтів з ХМЛ у стадії БК, що свідчило про суттєве розбалансування обмінних процесів.

Як видно з аналізу, у пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії перебігу захворювання, порівняно з І і ІІ стадіями, відзначали найбільш виразні зміни біохімічних показників. У пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії відмічається прогресуюче накопичення піровату, що є властивим для анаеробного типу глюконеогенезу. Це підкріплюється і фактом підвищення лактату, що утворюється при нестачі кисню із ПВК. Можна зробити припущення, що означені порушення можуть бути тісно

пов’язані з порушеннями білкового і вуглеводного обмінів, що скеровує метаболічні процеси в бік глюконеогенезу.

Дослідження вмісту МК і ПВК при онкогематологічних захворюваннях, на жаль, є поодинокими. Останнім часом було проведено дослідження вмісту МК і ПВК у пацієнтів із гострими лейкеміями. Дослідники встановили, що при прогресуванні лейкемічного процесу відбувається поступове розбалансування обміну означених речовин, що, на їхню думку, є однією із ланок формування синдрому ендогенної інтоксикації при гострих лейкеміях.

Таким чином, у пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії відбуваються зміни обміну МК і ПВК, що є непрямим свідченням порушень у системі анаболізм-катаболізм зі збільшенням потреби в донаторах енергії і пластичного матеріалу, що супроводжується посиленням катаболічних процесів.

Отже, у пацієнтів із ХМЛ у плазмі крові мали місце зміни біохімічних показників МК і ПВК, що проявлялося збільшенням їх вмісту. Накопичення МК і ПВК у плазмі крові залежало від стадії перебігу захворювання; найсуттєвіші порушення спостерігали у пацієнтів із ХМЛ на ІІІ стадії перебігу захворювання.

4.4. Інтегральний аналіз результатів дослідження клінічних та лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Проведений аналіз показав, що інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ має виразний стадійний характер. На ранніх етапах захворювання він проявляється переважно астеновегетативною симптоматикою, помірним зниженням життєвої активності та окремими лабораторними ознаками метаболічного напруження. У міру переходу до ФА і БК синдром набуває полікомпонентного характеру: наростають слабкість, втомлюваність, пітливість, втрата маси тіла, погіршується переносимість навантаження, збільшується частота геморагічних проявів, посилюються ознаки сплено- і гепатомегалії, паралельно поглиблюються зрушення з боку білкового, пігментного, ферментного та

вуглеводного обмінів, а також підвищуються концентрації МСМ, молочної та піровиноградної кислот. Така синхронність клінічних та лабораторних змін є ключовою ознакою того, що інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ є не випадковим супровідним феноменом, а закономірним проявом прогресування пухлинного процесу.

Наведені дані демонструють градієнт клінічного обтяження. Уже на ХФ майже у третини пацієнтів виявлялись слабкість, дискомфорт у лівому підребер'ї та рання насичуваність, що, ймовірно, відображало раннє збільшення селезінки та початкове метаболічне перевантаження організму. У ФА частота основних проявів інтоксикації зростала майже вдвічі, а в БК ставала домінуючою. Найбільш показовими є приріст частоти слабкості з 37 % до 84 %, втрати маси тіла — з 8 % до 56 %, підвищення температури — з 5 % до 48 %, кровоточивості — з 3 % до 36 %. Отже, клінічна семіотика інтоксикаційного синдрому наростає синхронно із пухлинною прогресією та відображає виснаження компенсаторних можливостей організму. Це узгоджується і з класичним уявленням про симптоми та спленомегалію, які залишаються клінічно значущими навіть за сучасної ери таргетної терапії у пацієнтів з ХМЛ.

Системність клінічного фенотипу підтверджується також даними фізикального обстеження. Частота спленомегалії збільшувалася від 48 % у ХФ до 88 % у БК, а довжина селезінки за даними ультразвукового дослідження зростала від 13,0±1,4 см до 18,3±2,0 см. Паралельно зростали частота гепатомегалії, периферичної лімфаденопатії, геморагічних шкірних проявів та погіршувався функціональний статус за ECOG (KPS). Таке поєднання є важливим, оскільки збільшення маси пухлинного клону, посилення позакістковомозкового кровотворення, тканинної деструкції та неефективного гемопоезу неминуче підвищують ендогенне токсичне навантаження і, відповідно, клінічну вираженість інтоксикаційного синдрому. У практичному аспекті це означає, що проста клінічна оцінка — скарги, розміри селезінки, ознаки кровоточивості, функціональний статус — уже сама по собі несе важливу інформацію про імовірну глибину метаболічних порушень.

Інтегральний аналіз був би неповним без урахування HRQoL, оскільки саме вона відображає клінічне значення сукупності лабораторних та симптомних зрушень для самого пацієнта. За даними опитувальника SF-36, у всіх групах пацієнтів із ХМЛ до лікування спостерігалося зниження як фізичних, так і психосоціальних доменів, причому найглибші порушення реєструвались у ФА та БК. Найбільш чутливими до інтоксикаційного навантаження виявилися шкали вітальності, загального здоров'я, фізичного функціонування та рольового фізичного функціонування. Важливо, що навіть у ХФ показники SF-36 були істотно нижчими, ніж у контролі, що свідчить про клінічну значущість інтоксикаційного синдрому вже на ранніх стадіях захворювання. Проблема HRQoL у пацієнтів з ХМЛ розглядається як одна з ключових, оскільки навіть при досягненні довготривалого контролю над захворюванням асоційовані з ІТК симптоми, хронічна втома і психологічний тягар суттєво впливають на повсякденне функціонування.

Виконано підгруповий аналіз з урахуванням таких показників, як вік, коморбідність, нутритивний статус. Нижчі показники HRQoL за SF-36 у пацієнтів із ХМЛ найпослідовніше асоціювалися зі старшим віком та наявністю артеріальної гіпертензії і/або цукрового діабету 2 типу: найбільш виразні відмінності встановлено для доменів PF, RP і SF, де старші та коморбідні пацієнти мали гірші результати, причому для цих доменів величини ефекту були помірними. У пацієнтів з ІМТ ≥30 кг/м² також спостерігалося зниження всіх доменів SF-36, однак через малу чисельність підгрупи ці відмінності не досягли статистичної значущості. Отримані дані свідчать, що саме вік і кардіометаболічна коморбідність є найбільш імовірними клінічними модифікаторами погіршення фізичного та соціального компонентів HRQoL у пацієнтів із ХМЛ, табл. 4.4.

Найбільш виразний профіль відмінностей стосується старших пацієнтів. У пацієнтів віком понад 50 років показники фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування та соціального функціонування були нижчими, ніж у пацієнтів віком 50 років і менше: PF — 60±20 проти 72±18, RP — 50±22 проти 64±20, SF — 54±22 проти 66±20. Для всіх трьох доменів відмінності були не лише

статистично значущими, а й достатньо помітними за величиною ефекту: g=0,62; 0,66 і 0,56 відповідно. Тобто, зростання віку у межах когорти ХМЛ асоціюється насамперед із гіршим фізичним і соціально-поведінковим компонентом HRQoL, тоді як психічне здоров'я знижується менше: MH — 64±18 проти 70±16, p = 0,126.

Таблиця 4.4

Порівняння доменів SF-36 за підгрупами (M±SD)

Підгрупа	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
≤50 років (n=36)	72±18	64±20	60±20	56±18	50±18	66±20	62±20	70±16
>50 років (n=41)	60±20	50±22	52±22	48±20	42±20	54±22	54±22	64±18
Без АГ/ЦД2 (n=48)	71±18	62±20	60±20	56±18	50±18	66±20	62±20	70±16
АГ±ЦД2 (n=29)	58±20	48±22	52±22	46±20	40±20	52±22	52±22	64±18
ІМТ <25 (n=28)	70±18	60±20	60±20	55±18	49±18	64±20	60±20	70±16
ІМТ ≥30 (n=16)	58±21	48±23	50±23	44±21	38±21	52±23	50±23	62±19

Не менш показовим є вплив коморбідності. За наявності АГ та/або ЦД2 пацієнти мали системно нижчі бали за всіма доменами SF-36, але найбільш переконливі відмінності знову припадали на PF, RP і SF: 58±20 проти 71±18; 48±22 проти 62±20; 52±22 проти 66±20 відповідно. Усі три порівняння зберігали значущість і після FDR-корекції, q = 0,019. Водночас домени GH і VT також були нижчими — 46±20 проти 56±18 і 40±20 проти 50±18, але після поправки їх слід трактувати як граничні. З практичної точки зору це означає, що серцево-метаболічна коморбідність у пацієнтів із ХМЛ пов'язана передусім із втратою повсякденної фізичної спроможності та соціальної активності, а не лише із суб'єктивним загальним сприйняттям здоров'я.

Стратифікація за ІМТ показала аналогічну за напрямом, але слабшу за статистичною переконливістю картину. У пацієнтів з ІМТ ≥30 кг/м² усі домени були нижчими, ніж у пацієнтів з ІМТ <25 кг/м²: PF — 58±21 проти 70±18, RP — 48±23 проти 60±20, BP — 50±23 проти 60±20, GH — 44±21 проти 55±18, VT —

38±21 проти 49±18, SF — 52±23 проти 64±20, RE — 50±23 проти 60±20, MH — 62±19 проти 70±16. Найбільший інтерес становлять домени PF, GH і VT, де різниці були найбільшими в абсолютних величинах — 12, 11 і 11 балів відповідно. Однак через невеликий обсяг групи з ожирінням ці відмінності не досягли значущості. Отже, тут можна говорити про клінічно правдоподібну, але статистично ще недостатньо підтверджену тенденцію.

У пацієнтів із ХМЛ погіршення HRQoL насамперед концентрується в доменах фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, життєздатності та соціального функціонування; найбільш стабільними детермінантами такого погіршення виглядають старший вік і кардіометаболічна коморбідність. Для ожиріння напрям зв'язку такий самий, але доказова сила в межах цієї вибірки нижча.

До лікування у пацієнтів із ХМЛ показники HRQoL за SF-36 демонстрували переважно слабкі та помірні кореляційні зв'язки з біохімічними маркерами інтоксикації й печінкової дисфункції. Найбільш несприятливий профіль виявлено для МСМ, які негативно корелювали з PF, RP, BP, GH, VT, SF і RE, причому найсильніші асоціації спостерігалися для VT ($r=-0,53$; $p<0,001$) і GH ($r=-0,48$; $p<0,001$). Альбумін, навпаки, мав позитивні кореляції з більшістю соматичних і соціальних доменів SF-36, що відображало кращий функціональний стан пацієнтів за його вищих значень. ЛДГ5 і ГГТП також асоціювалися зі зниженням HRQoL, однак їхні зв'язки були менш виразними й переважно стосувалися фізичних компонентів опитувальника. Після контролю множинних порівнянь основний масив асоціацій зберіг статистичну значущість, що підтверджує клінічну вагомість ролі метаболічної інтоксикації та печінкової дисфункції у формуванні зниження HRQoL у пацієнтів з ХМЛ, табл. 4.5.

Простежується системний зв'язок нижчої HRQoL за SF-36 із вищими рівнями МСМ, ЛДГ5 і ГГТП та, навпаки, із вищим рівнем альбуміну. Найбільш чутливими до біохімічних маркерів виявилися шкали VT і GH; після поправки на множинні порівняння статистична значущість збереглася для 24 із 32 кореляцій, причому найстійкіший профіль мав маркер МСМ.

Таблиця 4.5

Кореляції (r; p) SF-36 із маркерами інтоксикації, печінкової дисфункції (до лікування, n=77)

Параметри	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
МСМ, од. опт. щільн.	−0,42; 0,0003	−0,39; 0,0008	−0,31; 0,007	−0,48; <0,001	−0,53; <0,001	−0,36; 0,003	−0,28; 0,014	−0,22; 0,055
Альбумін, г/л	+0,38; 0,001	+0,34; 0,003	+0,26; 0,02	+0,31; 0,007	+0,29; 0,011	+0,35; 0,002	+0,24; 0,03	+0,20; 0,08
ЛДГ5	−0,30; 0,01	−0,28; 0,015	−0,33; 0,006	−0,27; 0,017	−0,35; 0,002	−0,25; 0,024	−0,19; 0,09	−0,16; 0,14
ГГТП	−0,24; 0,03	−0,22; 0,049	−0,29; 0,012	−0,26; 0,02	−0,31; 0,007	−0,23; 0,04	−0,18; 0,11	−0,15; 0,18

До лікування HRQoL пацієнтів із ХМЛ за SF-36 найтісніше асоціювалася не з усіма показниками однаковою мірою, а насамперед із маркерами метаболічної інтоксикації. Саме МСМ продемонстрували найпослідовніший і найсильніший негативний профіль: зі зростанням МСМ погіршувалися практично всі домени SF-36, особливо життєва активність і загальне здоров’я. Для VT зв’язок досягав r=−0,53, а для GH — r=−0,48, що відповідає вже помірній силі асоціації; для PF r=−0,42, тобто фізичне функціонування також істотно знижувалося в міру наростання інтоксикації. Це означає, що суб’єктивно пацієнти насамперед реагують на інтоксикаційне навантаження втомою, зниженням загального самопочуття і фізичної спроможності.

Альбумін мав протилежну спрямованість зв’язків, що є клінічно логічним: вищий його рівень асоціювався з кращими показниками SF-36. Хоча сила цих кореляцій переважно була слабкою, вони виявилися досить рівномірними для фізичних і соціальних доменів: PF r=+0,38, RP r=+0,34, SF r=+0,35, GH r=+0,31, VT r=+0,29. Отже, альбумін у цій когорті поводиться як лабораторний індикатор кращого соматичного ресурсу й меншого системного виснаження. ЛДГ5 і ГГТП

корелювали зі шкалами SF-36 слабше, ніж МСМ, але зберігали однакову загальну логіку: що вищі ознаки тканинного та печінкового ушкодження, то гірша HRQoL. Для ЛДГ5 найбільш чутливими були VT, BP, PF і GH, тоді як емоційно-психічні шкали RE і MH практично не реагували. Для ГГТП після поправки на множинність залишилися значущими лише PF, BP, GH і VT, тобто цей маркер відображав радше соматичний, ніж психоемоційний компонент зниження HRQoL.

Уся матриця кореляцій свідчить, що домени SF-36 реагують несиметрично. Найбільш «біохімічно чутливими» були VT і GH: саме вони найчастіше та найсильніше корелювали з усіма чотирма лабораторними індикаторами. PF і RP займали проміжне положення. Натомість MH виявився найменш чутливим доменом: жоден із маркерів не продемонстрував із ним переконливого статистично значущого зв'язку. Це дозволяє припустити, що психічне здоров'я в цій когорті визначалося не лише метаболічною інтоксикацією та печінковою дисфункцією, а й іншими чинниками — стадією захворювання, індивідуальною психологічною адаптацією, анемічним синдромом, супутньою симптоматикою та соціальним контекстом.

Після FDR-корекції ядро асоціацій практично збереглося: 24 із 32 зв'язків залишилися значущими. Це означає, що виявлені залежності не виглядають випадковим продуктом серії паралельних тестів. Ці результати слід трактувати як кореляційні, а не причинні: таблиця переконливо показує спрямованість і щільність асоціацій, але не дозволяє стверджувати, що саме зміна конкретного маркера безпосередньо зумовлює зміну певного домену SF-36.

Отже, старший вік, кардіометаболічна коморбідність і ожиріння асоціюються з додатковою редукцією фізичних і соціальних доменів і зниженням VT — у повній згоді з локальними біохімічними трендами (альбумін↓, МСМ↑, ЛДГ/ГГТП↑). Вочевидь, інтоксикаційний компонент (МСМ) — ключовий «міст» між пухлинною біологією й HRQoL: найбільш консистентні зв'язки — з VT і GH, далі — з PF/SF/RP, що відбиває системність впливу на енергетику, загальне самопочуття, фізичну працездатність і соціальну участь. Печінкова дисфункція (альбумін↓, ЛДГ5/ГГТП↑) пов'язана зі зменшенням PF/BP/GH/VT, що

узгоджується з описаними порушеннями білкового/пігментного обміну та ферментемії у ході прогресії ХМЛ.

Здійснено моделювання предикторів низької HRQoL (множинну регресію). Регресійний аналіз показав, що нижчі бали фізичного функціонування та життєвої активності у пацієнтів із ХМЛ до лікування незалежно асоціювалися насамперед із підвищенням вмісту МСМ, причому МСМ був найсильнішим несприятливим предиктором в обох моделях. Для PF додатково встановлено позитивний зв'язок з альбуміном і негативний — з ЛДГ5, тоді як для VT негативні асоціації визначалися також для ГГТП і віку. Отримані дані свідчать, що погіршення HRQoL за доменами фізичного функціонування та життєвої активності тісно пов'язане з вираженістю ендогенної метаболічної інтоксикації, білково-синтетичним статусом, маркерами тканинного ушкодження та віковим функціональним резервом. Задля практичної застосовності побудовано дві моделі (скориговані на вік/стать/стадію): (а) залежна змінна PF; (б) залежна VT, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Бета-коефіцієнти (β±SE; p) для предикторів PF і VT (менше — гірше)

Залежна змінна	Предиктор	β (SE)	p
PF	МСМ (на +0,01 од.)	−5,6 (1,8)	0,002
	Альбумін (на +5 г/л)	+4,1 (1,6)	0,011
	ЛДГ5 (на +0,5 умов. од.)	−2,8 (1,2)	0,021
VT	МСМ (на +0,01 од.)	−6,3 (1,7)	<0,001
	ГГТП (на +0,5 умов. од.)	−2,4 (1,1)	0,031
	Вік (на +10 років)	−2,0 (0,9)	0,035

Відображено внутрішньо узгоджену модель незалежних предикторів двох доменів SF-36 — PF і VT, де менші значення означають гіршу HRQoL. Найсильнішим несприятливим предиктором в обох моделях є МСМ, тоді як для PF додатково захисно асоційований вищий альбумін, а для VT — гірші значення пов'язані з вищою ГГТП і старшим віком; у SF-36 вищі бали означають

сприятливіший стан, а домени PF та VT відображають відповідно фізичне функціонування та енергію/втому.

Логіка моделі є патофізіологічно послідовною. Для домену PF, який відображає фізичне функціонування, несприятливий вплив мали вищі рівні МСМ і ЛДГ5, тоді як вищий альбумін діяв у протилежному, захисному напрямі. Це означає, що погіршення фізичної спроможності пацієнтів статистично пов’язане, з одного боку, з більшою вираженістю ендогенної метаболічної інтоксикації, а з іншого — з ознаками тканинного ушкодження та катаболічного навантаження, тоді як кращий білково-синтетичний статус асоціюється з вищим рівнем фізичного функціонування. Практично це можна сформулювати так: кожне збільшення МСМ на +0,01 од. супроводжується зниженням PF на 5,6 бала, тоді як кожне підвищення альбуміну на +5 г/л асоціюється з приростом PF на 4,1 бала.

Для домену VT, який у SF-36 відображає енергію/втому, домінуючим несприятливим чинником знову був МСМ: $\beta = -6{,}3$ за $p<0{,}001$. За абсолютною величиною ефекту це більше, ніж для PF, що дозволяє припустити більш тісний зв’язок інтоксикаційного навантаження саме з астенічно-вітальним компонентом HRQoL. Додатково гірший VT асоціювався з вищою ГГТП і старшим віком. Отже, життєва активність пацієнтів до лікування визначалася не лише інтоксикаційним компонентом, а й, імовірно, метаболічно-гепатобіліарним навантаженням та віковим функціональним резервом.

Звертає на себе увагу, що МСМ увійшов до обох моделей як найстійкіший і найсильніший предиктор. Це підсилює гіпотезу про центральну роль синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у формуванні не лише лабораторних відхилень, а й клінічно значущого зниження HRQoL у пацієнтів із ХМЛ. Водночас альбумін для PF і ГГТП для VT, імовірно, відбивають різні фенотипічні площини одного процесу: нутритивно-білкову для фізичної спроможності та гепатометаболічну для вітальності.

З практичної точки зору модель дозволяє ранжувати предиктори за клінічною пріоритетністю. Для PF першочергової уваги заслуговують МСМ, альбумін і ЛДГ5, а для VT — МСМ, ГГТП і вік.

Поєднання клінічних симптомів та зниження показників HRQoL дає підстави розглядати інтоксикаційний синдром не лише як біохімічний, а як клініко-функціональний феномен. Так, падіння показника вітальності від 75±10 бала в контролі до 15±8 бала у БК означає не просто суб'єктивне відчуття втоми, а фактичну втрату енергетичного ресурсу, необхідного для повсякденного життя. Аналогічно, зниження фізичного функціонування від 85±10 до 20±10 бала відображає втрату здатності переносити звичну активність, що має безпосередній зв'язок із анемією, гепатоспленомегалією, катаболічною спрямованістю обміну, накопиченням токсичних метаболітів та зсувом аеробно-анаеробного балансу. Отже, HRQoL у даному дослідженні виступає не допоміжним, а інтегративним критерієм клінічної ваги інтоксикаційного синдрому.

Проаналізовано зв'язок «вхідних» параметрів HRQoL за QLQ-C30 з маркерами інтоксикації (МСМ), функціональними показниками печінки та загальним функціональним станом (ECOG, KPS), використавши рангово-кореляційні моделі та множинну лінійну регресію з поправкою на вік і стать.

До лікування показники HRQoL у пацієнтів із ХМЛ виявили статистично значущі кореляційні зв'язки як із лабораторними маркерами інтоксикації та печінкової дисфункції, так і з клінічним функціональним статусом. Найбільш виразними були асоціації між МСМ і втомою ($R=+0,52$; $p<0,001$), МСМ і глобальним здоров'ям ($R=−0,48$; $p<0,001$), а також між ECOG і глобальним здоров'ям ($R=−0,57$; $p<0,001$), що свідчить про тісний зв'язок метаболічної інтоксикації та загальної клінічної тяжкості зі зниженням HRQoL. Вищий рівень альбуміну асоціювався з кращою фізичною функцією ($R=+0,41$; $p=0,002$), тоді як підвищення ЛДГ5 і ГГТП супроводжувалося зростанням симптомного тягаря та втратою апетиту. Після контролю множинних порівнянь усі наведені кореляції зберігали статистичну значущість, що підтверджує їхню стійкість і клінічну вагомість., табл. 4.7.

Інтерпретація напряму кореляцій з урахуванням правил шкалювання EORTC (для QLQ-C30 вищі бали функціональних шкал і глобального здоров'я означають кращий стан, тоді як вищі симптомні бали означають більший тягар

симптомів) така. Позитивна кореляція МСМ із втомою (R=+0,52; p<0,001) означає, що зі зростанням метаболічної інтоксикації зростає і вираженість втоми, а негативна кореляція МСМ із глобальним здоров'ям (R=−0,48; p<0,001) означає зниження загальної самооцінки здоров'я на тлі вищих рівнів МСМ. Це робить МСМ найпереконливішим маркером несприятливого HRQoL-профілю.

Таблиця 4.7

Кореляції між HRQoL і лабораторними/клінічними показниками (до лікування)

Пара показників	R (Спірмен)	p
МСМ vs. QLQ-C30 Втома	+0,52	<0,001
МСМ vs. QLQ-C30 Глобальне здоров'я	−0,48	<0,001
Альбумін vs. QLQ-C30 Фізична функція	+0,41	0,002
ЛДГ5 vs. QLQ-CML24 Симптомний тягар	+0,44	0,001
ГГТП vs. QLQ-C30 Апетит (втрата)	+0,36	0,006
ECOG (бал) vs. QLQ-C30 Глобальне здоров'я	−0,57	<0,001

Альбумін демонструє протилежну, клінічно очікувану спрямованість: його вищий рівень асоціюється з кращою фізичною функцією (R=+0,41; p=0,002). Практично це означає, що білково-синтетичний резерв організму пов'язаний не лише з біохімічним статусом як таким, а й із реально відчутною здатністю пацієнта до повсякденного функціонування. Це підсилює концепцію інтеграції метаболічних і функціональних індикаторів у єдину модель оцінки тяжкості стану.

Показник ЛДГ5 позитивно корелює із симптомним тягарем за QLQ-CML24 (R=+0,44; p=0,001), а ГГТП — із втратою апетиту за QLQ-C30 (R=+0,36; p=0,006). За стандартною логікою EORTC це означає: що вищі ці біохімічні маркери, то більша симптомна обтяженість і виразніша втрата апетиту. Хоча ці зв'язки дещо слабші, ніж для МСМ або ECOG (KPS), вони мають чіткий патофізіологічний сенс і доповнюють загальну картину: біохімічні ознаки інтоксикації та печінкової

дисфункції відображаються не лише в лабораторному профілі, а й у повсякденних суб'єктивних скаргах пацієнтів.

Найсильніша кореляція в усій таблиці належить ECOG проти глобального здоров'я ($R=-0,57$; $p<0,001$). Це цілком узгоджується з клінічним змістом шкали ECOG: зі збільшенням бала від 0 до 4 пацієнт переходить від повної активності до виразного обмеження самообслуговування і прикутого до ліжка/крісла стану. Відповідно, чим гірший функціональний статус за ECOG (KPS), тим нижчою є самооцінка глобального здоров'я. З практичної точки зору це дуже важливий результат, тому що він підтверджує високу конвергентну валідність вашого HRQoL-блоку: опитувальниковий показник глобального здоров'я узгоджується з класичною клінічною оцінкою загального стану пацієнта.

Показано дві взаємопов'язані осі погіршення HRQoL до лікування: перша — лабораторно-метаболічна, представлена МСМ, ЛДГ5, ГГТП і альбуміном; друга — суто клінічна, представлена ECOG, KPS. Саме поєднання цих осей робить результати особливо цінними: HRQoL виявляється чутливим одночасно і до біохімічного навантаження, і до реальної функціональної неспроможності пацієнта.

Знаки відповідають очікуваним напрямкам (більше МСМ/ферментів — гірший HRQoL; більше альбуміну — краща функція). Спостерігається підкріплення ролі МСМ і печінкових порушень у патофізіології «симптомного профілю» (стадійне зростання МСМ; гіпоальбумінемія, ЛДГ/ГГТП↑).

За даними множинної регресії, погіршення HRQoL за QLQ-C30 у пацієнтів із ХМЛ найпослідовніше асоціювалося зі зростанням вмісту МСМ: підвищення МСМ було незалежно пов'язане як зі зниженням шкали «Глобальне здоров'я», так і зі збільшенням вираженості «Втоми». Для «Глобального здоров'я» додатковими незалежними предикторами виступали гірший функціональний статус за ECOG чи KPS і нижчий рівень альбуміну, тоді як для «Втоми» — вища активність ЛДГ5 та старший вік. Отримані результати свідчать, що метаболічна інтоксикація має самостійний і клінічно значущий внесок у формування гіршої HRQoL у пацієнтів

із ХМЛ, а її оцінювання доцільно інтегрувати у стратифікацію пацієнтів поряд із загальноклінічними показниками, табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Множинна регресія: предиктори гіршої якості життя
(залежні змінні — QLQ-C30 «Глобальне здоров'я», «Втома»)

Залежна змінна	Предиктор	β (SE)	p
Глобальне здоров'я	МСМ (на 0,01 од. опт. щ.)	−6,8 (1,9)	0,001
	Альбумін (на 5 г/л)	+4,5 (1,7)	0,010
	ECOG (на 1 бал)	−8,2 (2,1)	<0,001
Втома	МСМ (на 0,01 од. опт. щ.)	+7,5 (2,0)	<0,001
	ЛДГ5 (на 0,5 мккат/л)	+3,2 (1,3)	0,015
	Вік (на 10 років)	+2,1 (1,0)	0,038

Для шкали QLQ-C30 «Глобальне здоров'я» домінують два предиктори погіршення — МСМ та ECOG. Підвищення МСМ на 0,01 од. опт. щ. асоціюється зі зниженням показника на 6,8 бала, 95 % ДІ -10,52...-3,08, p=0,001. Ще більш вираженим є вплив функціонального статусу: збільшення ECOG на 1 бал пов'язане зі зменшенням «Глобального здоров'я» на 8,2 бала, 95 % ДІ -12,32...-4,08, p<0,001. На цьому тлі альбумін має протилежний, захисний напрям: підвищення на 5 г/л супроводжується приростом шкали на 4,5 бала, 95 % ДІ +1,17...+7,83, p=0,010. У клінічному сенсі це формує досить логічний трикутник: ендогенна метаболічна інтоксикація та гірший загальний функціональний стан асоціюються з нижчою оцінкою власного здоров'я, тоді як кращий білоксинтетичний статус — із її покращенням.

Виявлено, що МСМ є значущим предиктором одразу в обох моделях. Для «Глобального здоров'я» його ефект негативний, а для «Втоми» — позитивний, тобто напрям асоціацій є внутрішньо узгодженим: зростання МСМ одночасно зменшує інтегральну оцінку здоров'я і посилює симптомне навантаження. Для «Втоми» β для МСМ становить +7,5 (m 2,0), p<0,001, 95 % ДІ +3,58...+11,42. Це

найсильніший коефіцієнт у моделі втоми і єдиний, що впевнено входить у діапазон клінічно важливої різниці.

Другим за силою предиктором «Втоми» є ЛДГ5: β=+3,2 (1,3), p=0,015, 95 % ДІ +0,65...+5,75. Його ефект менший, але патофізіологічно зрозумілий: вища активність ЛДГ5 відображає більш виражене метаболічне та тканинне навантаження, що співвідноситься з більшою втомою. Вік також демонструє незалежний, хоча й невеликий, внесок: +2,1 бала за кожні 10 років, 95 % ДІ +0,14...+4,06, p=0,038. Отже, у моделі «Втоми» можна виділити метаболічний компонент як провідний, ферментативний — як додатковий, а віковий — як помірний модифікатор.

Якщо порівнювати практичну вагу предикторів у межах кожної моделі за поданими інтервалами масштабування, то для «Глобального здоров'я» перше місце належить ECOG, друге — МСМ, третє — альбуміну. Для «Втоми» безумовно першим є МСМ, тоді як ЛДГ5 і вік мають менші й радше адитивні ефекти. Усе це добре вкладається в концепцію дисертації: лабораторні маркери метаболічної інтоксикації не просто корелюють із HRQoL, а залишаються незалежними предикторами її погіршення навіть у багатофакторному контексті.

Інтегральний маркер ендогенної інтоксикації (МСМ) демонструє найбільш стійкий зв'язок із втомою та глобальним здоров'ям до старту терапії; печінковий білково-синтетичний дефіцит (альбумін) асоціюється з редукцією фізичної/рольової активності, тоді як цитолітично-холестатичний компонент (ЛДГ5/ГГТП) — з апетит-/ШКТ-симптомами та загальним симптомним тягарем (QLQ-CML24). Це узгоджується з метаболічними «зрушеннями» й інтенсивністю проліферації патологічного клону.

Моделі скориговано на стать, стадію ХМЛ. Включення МСМ як інтегрального детермінанта узгоджується з продемонстрованим її стадійним зростанням та клінічною значущістю.

Для коректної інтерпретації групових різниць/зв'язків ми використовували мінімально важливі зміни EORTC: на практиці, зміни 5–10 балів уже мають клінічну вагу, а ≥10 балів — безумовно значущі. Це дозволяє стверджувати, що

різниця між I та III стадіями за глобальним здоров'ям (~20 балів) і фізичною функцією (~26 балів) є великою і клінічно вагомою; аналогічно, приріст втоми на 20+ балів між I та III стадіями трактуємо як значущий.

МСМ можна розглядати як «мостовий» показник між пухлинним метаболізмом та симптомною втомою, загальним здоров'ям: стадійне зростання МСМ до лікування відповідає погіршенню QLQ-C30 і QLQ-CML24 (втома, повсякденна активність, психоемоційний тягар).

Печінкова дисфункція (гіпоальбумінемія, ферментні зсуви) співвідноситься з редукцією фізичної, рольової функції й посиленням ШКТ-симптомів; це відбиває метаболічний стрес і білково-енергетичну недостатність у прогресуванні ХМЛ.

Функціональний статус (ECOG, KPS) є незалежним детермінантом «Глобального здоров'я» і втоми, що підтверджує релевантність комплексної (клініко-лабораторної) оцінки пацієнта до старту ІТК.

Серед об'єктивних лабораторних компонентів інтоксикаційного синдрому важливе місце посідають показники білкового та вуглеводного обмінів. Встановлено, що в міру прогресування ХМЛ знижується вміст загального білка та альбумінів, зростає частка α1- та γ-глобулінів, підвищується вміст аміаку, піровату, лактату, при цьому зменшується вміст глюкози, креатиніну та сечовини. Така комбінація змін відображає не лише катаболічну переорієнтацію обміну, а й формування синдрому білково-енергетичної недостатності, який у пацієнтів із ХМЛ, очевидно, має змішане походження: з одного боку, він зумовлений високими енергетичними потребами пухлинного клону, з іншого — порушенням метаболічної утилізації субстратів у тканинах. На інтегральному рівні це означає, що клінічна астенія, втрата маси тіла, зниження працездатності й непереносимість фізичних навантажень мають чітке біохімічне підґрунтя.

З позицій патофізіології встановлені зміни можна інтерпретувати як поєднання некалькульованого гіперкатаболізму, зниження синтетичної функції печінки, неефективної утилізації вуглеводних субстратів і формування тканинної енергетичної недостатності. Зниження загального білка та альбумінів є

показником не тільки зменшення синтетичного резерву, а й загального виснаження трофічної забезпеченості організму. Підвищення частки γ-глобулінів та α1-глобулінів, своєю чергою, відображає хронічну активацію систем запалення, стресової відповіді та імунної реактивності. Поєднане зростання лактату, піровату і аміаку вказує на зсув клітинного метаболізму в бік менш ефективних шляхів утворення енергії та недостатнього виведення токсичних продуктів проміжного обміну. Саме в цій площині біохімічні дані безпосередньо стикуються з клінікою слабкості, схуднення та зниження вітальності.

Не менш важливим компонентом інтегрального аналізу є оцінка функціонального стану печінки. У пацієнтів із ХМЛ виявлено стадійне погіршення білковосинтетичної, пігментної та ферментативної функцій, причому найвиразніші зміни спостерігалися у БК. Зменшення рівня альбумінів та холінестерази поєднувалося з підвищенням рівнів загального і прямого білірубіну, тимолової проби, загальної ЛДГ, ЛДГ5, ГГТП, АлАТ, АсАТ та КФК. У сукупності ці відхилення відображають не лише порушення гепатоцелюлярного метаболізму, а й посилення цитолізу, холестатичного компонента, тканинної деструкції і, ймовірно, частково гемолітичного навантаження в умовах неефективного гемопоезу. При цьому печінка постає не пасивним органом-мішенню, а центральною ланкою детоксикаційної системи, функціональне виснаження якої поглиблює перебіг інтоксикаційного синдрому.

З інтегральної точки зору печінкова дисфункція у пацієнтів із ХМЛ виконує подвійну роль. По-перше, вона сама є наслідком пухлинної прогресії, тканинної гіпоксії, метаболічного перевантаження і неефективного гемопоезу. По-друге, вона стає чинником подальшого поглиблення інтоксикації через зниження детоксикаційної, екскреторної та синтетичної спроможності. Той факт, що у пацієнтів із III стадією підвищувалися практично всі досліджені ферментні показники при одночасному зниженні холінестерази, свідчить про декомпенсаційний характер цих змін. Відповідно, оцінка функціонального стану печінки повинна розглядатися як обов’язковий елемент комплексного аналізу інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ.

Центральний лабораторний блок дослідження — аналіз маркерів ендогенної метаболічної інтоксикації (МСМ, МК, ПВК). Ці показники найбільш безпосередньо відображають накопичення в крові продуктів неповного метаболізму, зсув клітинного енергетичного забезпечення та загальне ендогенне токсичне навантаження. Вміст МСМ підвищувався від 0,26±0,001 од. опт. щ. у ХФ до 0,31±0,002 у БК за контрольного значення 0,24±0,008. Аналогічно збільшувався вміст молочної та піровиноградної кислот, а коефіцієнт лактат/піруват змінювався у напрямку, що свідчить про поглиблення енергетичного дисбалансу. У сукупності це дозволяє розглядати МСМ як інтегральний маркер токсичності, а МК і ПВК — як маркери характеру та глибини метаболічного зсуву.

Підвищення МСМ має особливе діагностичне значення, оскільки цей показник акумулює наслідки різних патогенетичних ланок: посиленого білкового катаболізму, тканинної деструкції, порушення кліренсу продуктів проміжного обміну, недостатньої функції печінки та загального метаболічного стресу. Іншими словами, МСМ є показником, який стоїть на перетині декількох патологічних потоків. Саме тому його стадійне зростання добре узгоджується і з наростанням слабкості, і з падінням вітальності, і з посиленням гепатобіліарної дисфункції. З клінічного погляду це робить МСМ зручним інтегральним індикатором тяжкості інтоксикаційного синдрому, особливо в тих випадках, коли окремі симптоми або стандартні біохімічні параметри ще не дають повної картини стану пацієнта.

Молочна та піровиноградна кислоти мають дещо інше змістове навантаження. Якщо МСМ є інтегральним індикатором накопичення токсичних продуктів, то МК і ПВК відображають характер клітинного енергетичного обміну. Їх підвищення у пацієнтів із ХМЛ свідчить про посилення гліколітичної спрямованості метаболізму, накопичення недоокиснених субстратів та ймовірну тканинну гіпоксію. Особливо показовим є те, що найбільш виражені зміни виявлялися у БК, тобто саме тоді, коли клінічний стан пацієнтів був найбільш тяжким. Це дозволяє трактувати зростання МК і ПВК як біохімічний еквівалент прогресуючого енергетичного дефіциту та метаболічної декомпенсації.

Отримані результати дають змогу сформулювати модель патогенетичної інтеграції інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ. На першому рівні перебуває власне пухлинний процес із неконтрольованою проліферацією мієлоїдних клітин, підвищеним клітинним обміном, посиленим споживанням енергетичних субстратів та зростанням маси пухлинного клону. На другому рівні формується системне метаболічне перевантаження, яке проявляється білковим катаболізмом, зниженням альбуміносинтезу, накопиченням лактату, пірувату, аміаку, МСМ та ферментів цитолізу. На третьому рівні розвивається органна дезадаптація — насамперед з боку печінки, але також, імовірно, з боку м'язової тканини та серцево-судинної системи, про що опосередковано свідчать зміни КФК та ЛДГ5. На четвертому рівні виникає клінічний синдром, що включає слабкість, схуднення, зниження толерантності до навантажень, пітливість, гарячку, погіршення HRQoL, геморагічні прояви і функціональну неспроможність. Отже, клінічні симптоми є верхівкою того метаболічного айсберга, який лабораторно простежується за допомогою інтегрального комплексу показників.

З точки зору клінічної інтерпретації особливу увагу слід приділити взаємозв'язку між астенічним синдромом і лабораторними маркерами. Вираженість скарг на загальну слабкість, підвищену втомлюваність та зниження працездатності у пацієнтів зростала від ХФ до БК. Це добре корелює із зниженням загального білка, альбумінів, зростанням МСМ, лактату і пірувату, а також із погіршенням показників SF-36 за шкалами VT, GH, PF та PCS. Таким чином, астенія у пацієнтів із ХМЛ не може тлумачитись як неспецифічна емоційна скарга; вона має чітку біохімічну основу і може розглядатися як клінічний еквівалент ендогенної метаболічної інтоксикації. Саме ця обставина надає астенічному синдрому вагомого діагностичного значення в комплексній оцінці пацієнта.

Подібним чином може бути інтерпретована і втрата маси тіла як не ізольований наслідок зниження апетиту, а відображення диспропорції між енергетичними потребами організму і реальними метаболічними можливостями. Зниження глюкози, зростання лактату й пірувату, підвищення аміаку та зменшення загального білка створюють підстави розглядати втрату маси тіла як

маркер глибокого катаболізму. Це характерніше для пізніх стадій ХМЛ, коли метаболічний ресурс організму виснажується. У такому контексті втрата маси тіла є не просто симптомом, а показником прогресування системної дезадаптації.

Окремого розгляду потребує геморагічний компонент клінічної картини, що частішав у міру прогресування захворювання. Зростання частоти петехій, екхімозів та носо-ясенних кровотеч у ФА і особливо у БК слід тлумачити в широкому контексті: це не лише наслідок тромбоцитарних порушень або неефективного гемопоезу, а й непрямий показник глибини системного ураження. На тлі зростання білірубіну, ферментів цитолізу, МСМ та погіршення функціонального стану печінки геморагічні прояви стають ще однією клінічною ознакою декомпенсації інтоксикаційного синдрому. Отже, їх поява або наростання повинні сприйматись як сигнал до поглибленої оцінки не тільки гематологічного, а й метаболічного статусу пацієнта.

З практичної точки зору найбільшу цінність має не кожен показник окремо, а їхня комбінована інтерпретація. У роботі показано, що поєднання клінічних симптомів інтоксикації, зниження показників HRQoL, білково-енергетичних розладів, порушення функціонального стану печінки та підвищення МСМ, МК, ПВК дозволяє описати синдром ендогенної метаболічної інтоксикації значно точніше, ніж використання будь-якого одного критерію. Така багаторівнева модель є особливо цінною у повсякденній клінічній практиці, де ступінь молекулярної відповіді не завжди повністю відображає клінічну переносимість хвороби та її системний метаболічний вплив. Сучасні рекомендації ELN підкреслюють необхідність регулярного молекулярного моніторингу, але водночас не заперечують важливість клінічного контексту, токсичності, прихильності до лікування та індивідуалізації рішень. Саме в цій ніші результати даного дослідження мають найбільшу практичну вагу.

Запропонована інтегральна модель дозволяє пояснити, чому пацієнти з однаковим діагнозом ХМЛ можуть мати принципово різну клінічну вираженість захворювання (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Інтегральна характеристика інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХМЛ залежно від стадії захворювання

Компонент	I стадія (хронічна)	II стадія (акселерація)	III стадія (бластний криз)
Клінічні прояви	Помірна астенія, епізодичний дискомфорт у лівому підребер'ї, поодинокі В-симптоми	Виразна астенія, нічна пітливість, схуднення, гіпертермія, наростання спленомегалії	Глибока інтоксикація, гарячка, кістковий біль, геморагічний синдром, масивна спленогепатомегалія
Функціональний статус	Збережений або помірно знижений	Помірно порушений	Виразно порушений
Якість життя	Знижена переважно за фізичними доменами	Значно знижена за фізичними і соціальними доменами	Різко знижена за всіма основними доменами
Білковий обмін	Початкове зниження альбумінів	Поглиблення гіпопротеїнемії та диспротеїнемії	Максимально виражена білково-енергетична недостатність

Компонент	I стадія (хронічна)	II стадія (акселерація)	III стадія (бластний криз)
Вуглеводний обмін	Помірне підвищення лактату і пірувату	Стійкий метаболічний зсув	Максимальний енергетичний дисбаланс
Печінкові показники	Початкові ознаки функціонального напруження	Розгорнуті ознаки цитолізу і диспротеїнемії	Декомпенсація ферментного, пігментного і синтетичного профілю
МСМ	Помірно підвищені	Значно підвищені	Максимально підвищені
Інтегральна оцінка	Помірний інтоксикаційний синдром	Виражений інтоксикаційний синдром	Тяжкий багатокомпонентний інтоксикаційний синдром

Частина цієї варіабельності пов’язана з молекулярною відповіддю на терапію, мутаційним статусом, супутніми захворюваннями та переносимістю лікування. Проте додатковий досі недостатньо формалізований пласт варіабельності становить саме інтоксикаційний фенотип. Чим вищими є МСМ, МК, ПВК, чим глибшими є білково-енергетичні та печінкові порушення, тим виразнішими стають астенія, схуднення, функціональні обмеження та погіршення HRQoL. Інтоксикаційний синдром може бути розглянутий як клінічно значущий модифікатор перебігу ХМЛ. У цьому контексті доцільно наголосити, що інтегральний аналіз не суперечить сучасній концепції ведення ХМЛ. Навпаки, він її доповнює. Якщо молекулярний моніторинг відповідає на запитання про глибину контролю над пухлинним клоном, то клініко-метаболічний блок відповідає на запитання, якою є системна «ціна» захворювання для організму пацієнта. ELN 2025 рекомендує частий контроль формули крові до досягнення повної гематологічної відповіді та молекулярний моніторинг BCR::ABL1 щонайменше кожні 3 місяці до підтвердженої великої молекулярної відповіді, а надалі — через 4–6 місяців у стабільних пацієнтів. Але навіть за дотримання цих вимог зберігається клінічна потреба у додаткових інструментах оцінки переносимості хвороби, симптомного навантаження та функціонального резерву організму. Саме цю потребу і заповнює запропонований інтоксикаційно-метаболічний підхід.

Більшість використаних показників є доступними для реальної клінічної практики. Оцінка скарг, розмірів селезінки, функціонального статусу, базових біохімічних параметрів, печінкових проб, загального білка, білкових фракцій, МСМ, МК і ПВК не потребує надскладного технологічного забезпечення. За умови стандартизованого підходу ці показники можуть бути об’єднані у відтворювану модель моніторингу, що особливо цінно в умовах, коли клініцисту потрібно оперативно оцінити ступінь системного обтяження пацієнта. Саме тому отримані результати створюють реальні передумови для побудови прогностичних алгоритмів і цифрових інструментів стратифікації ризику.

Є певні межі інтерпретації одержаних результатів. По-перше, інтоксикаційний синдром у пацієнтів із ХМЛ формується під впливом не одного,

а багатьох чинників: маси пухлинного клону, стадії захворювання, ефективності та переносимості терапії, супутніх хвороб, стану печінки, індивідуальних метаболічних резервів. По-друге, частина показників є інтегральними за своєю природою і не дозволяє однозначно локалізувати джерело метаболічних порушень. Так, зростання ЛДГ5 чи КФК може відображати не тільки печінковий, а й м'язовий компонент ушкодження. По-третє, попри високу клінічну інформативність, інтоксикаційно-метаболічний профіль не може бути автономним критерієм зміни протипухлинної терапії без урахування молекулярних віх відповіді.

Інтоксикаційний синдром у пацієнтів із ХМЛ є багатовимірним феноменом, який формується внаслідок поєднання пухлинної прогресії, тканинного гіперкатаболізму, порушення енергетичного обміну, печінкової дисфункції та накопичення токсичних продуктів проміжного метаболізму. Його клінічними еквівалентами є слабкість, втомлюваність, схуднення, пітливість, гіпертермія, болі, зниження функціонального статусу та HRQoL; лабораторними — зниження загального білка та альбумінів, зростання α1- і γ-глобулінів, підвищення білірубіну, ЛДГ, ЛДГ5, ГГТП, АлАТ, АсАТ, КФК, а також підвищення МСМ, молочної та піровиноградної кислот. Усі ці зміни мають чіткий стадійний характер і досягають максимальної вираженості у БК.

Отже, інтегральний аналіз дозволив встановити, що клінічні та лабораторні показники інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ утворюють єдиний взаємопов'язаний комплекс, а не сукупність розрізнених ознак. Саме ця обставина є концептуальною основою для подальшого використання інтоксикаційно-метаболічних маркерів у діагностиці, прогнозуванні та індивідуалізації терапії супроводу у пацієнтів із ХМЛ. У практичному сенсі результати підрозділу обґрунтовують доцільність включення до рутинної оцінки пацієнта не лише стандартних гематологічних та молекулярних параметрів, а й комплексу біохімічних маркерів інтоксикації, що характеризують реальний системний тягар захворювання.

4.5. Вплив клінічних, гематологічних, біохімічних та лікувальних чинників на ризик несприятливого перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії (модель пропорційних ризиків Кокса)

Для оцінювання впливу сукупності клінічних, гематологічних, біохімічних та лікувальних чинників на ризик несприятливого перебігу ХМЛ застосовано модель пропорційних ризиків Кокса. Такий підхід дає можливість одночасно враховувати сам факт настання події та тривалість спостереження, а також оцінити незалежний внесок окремих предикторів у миттєвий ризик прогресування або клінічного погіршення.

Початком відліку часу вважали момент включення пацієнта у дослідження. Кінцевою подією визначали «несприятливий перебіг», який для пацієнтів у ХФ операціоналізували як перехід у ФА або БК, для пацієнтів у ФА — як перехід у БК, а для пацієнтів, включених у БК, — як ранню подієву невдачу перебігу (смерть або збереження агресивного, нестабільного перебігу в межах періоду спостереження). Спостереження, у яких подія не наставала, цензурували на дату останнього контакту або на момент завершення модельованого періоду. Така конструкція відповідає сучасній клінічній логіці ведення ХМЛ, де ключовими цілями залишаються попередження прогресування у просунуті фази, контроль токсичності лікування та збереження HRQoL [16].

У наборі даних виживаності медіана тривалості спостереження становила 19,0 місяця [10,5; 27,3], а подія несприятливого перебігу була зареєстрована у 30 із 77 пацієнтів (39,0 %). Як і очікувалося, частота подій зростала від 5,3 % у ХФ до 27,3 % у ФА та 80,0 % у БК, що узгоджується з загальною логікою фазової прогресії ХМЛ, табл. 4.10.

Однофакторний аналіз продемонстрував, що найбільш потужними предикторами несприятливого перебігу були включення пацієнта у БК, виражена тромбоцитопенія, високий рівень ЛДГ, більший розмір селезінки та підвищення вмісту МСМ, табл. 4.11.

Таблиця 4.10

Характеристика набору даних виживаності
за фазами хронічної мієлоїдної лейкемії

Фаза ХМЛ	n	Події, абс. (%)	Медіана спостереження, міс	АГ, абс. (%)
Хронічна фаза	19	1 (5,3)	22,2	6 (31,6)
Фаза акселерації	33	9 (27,3)	24,0	17 (51,5)
Бластний криз	25	20 (80,0)	9,3	18 (72,0)
Усього	77	30 (39,0)	19,0 [10,5; 27,3]	41 (53,2)

Таблиця 4.11

Однофакторний Cox-аналіз потенційних предикторів
несприятливого перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії

Показник	HR	95 % ДІ	p
Бластний криз vs інші фази	8,49	3,81–18,95	<0,001
ЛДГ, +100 Од/л	1,80	1,43–2,26	<0,001
Тромбоцити <100×10⁹/л	9,53	3,86–23,53	<0,001
Розмір селезінки, +1 см	1,68	1,32–2,15	<0,001
МСМ, +0,01 од. опт. щ.	1,58	1,27–1,96	<0,001
ECOG ≥2	3,45	1,57–7,58	0,002
Просунута фаза (ФА/БК) vs ХФ	11,22	1,53–82,41	0,017
Hb <100 г/л	2,96	1,20–7,28	0,018
Фізичне функціонування SF-36, +10 балів	0,85	0,72–0,99	0,037
Альбумін <35 г/л	2,98	1,04–8,57	0,043
МК, +0,1 нмоль/г	1,25	0,97–1,61	0,091
Вік, +10 років	1,14	0,84–1,56	0,397
Чоловіча стать	1,18	0,58–2,43	0,645
АГ у терапії супроводу	1,18	0,57–2,48	0,654

Так, сам факт БК збільшував ризик події у 8,49 раза, тромбоцити <100×10⁹/л — у 9,53 раза, а кожне підвищення ЛДГ на 100 Од/л асоціювалося із зростанням ризику в 1,80 раза. Клінічний компонент також був суттєвим: ECOG ≥2 підвищував ризик у 3,45 раза, а збільшення селезінки на 1 см — у 1,68 раза. Серед метаболічних індикаторів прогностичну вагу продемонстрували МСМ (HR 1,58 на +0,01 од. опт. щ.) і низький альбумін (HR 2,98 при рівні <35 г/л). Низьке фізичне функціонування за SF-36 теж мало прогностичне значення: кожні додаткові 10 балів зменшували ризик події приблизно на 15 %. Водночас вік, стать та окремо взятий факт застосування АГ в однофакторному аналізі статистично значущого ефекту не демонстрували, що найімовірніше відображає ефект змішування, оскільки терапію супроводу частіше отримували пацієнти з тяжчим вихідним метаболічним навантаженням.

Після одночасного включення клінічно найбільш релевантних ковариат у парсимонійну модель незалежними предикторами події залишилися БК на момент включення (HR 8,54; 95 % ДІ 3,10–23,51; p=<0,001), ECOG ≥2 бали (HR 4,16; p=0,027), гіпоальбумінемія <35 г/л (HR 4,01; p=0,047) та застосування АГ у терапії супроводу, яке, навпаки, асоціювалося зі зниженням ризику події (HR 0,14; 95 % ДІ 0,04–0,52; p=0,003), табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Багатофакторна Cox-модель (парсимонійний варіант)

Предиктор	HR	95 % ДІ	p
Бластний криз на момент включення	8,54	3,10–23,51	<0,001
ECOG ≥2 бали	4,16	1,18–14,73	0,027
Альбумін <35 г/л	4,01	1,02–15,76	0,047
АГ у терапії супроводу	0,14	0,04–0,52	0,003

Практично це означає, що за інших рівних умов пацієнти, включені у БК, мали майже дев’ятикратне зростання миттєвого ризику події, пацієнти з ECOG ≥2 — приблизно чотириразове, а гіпоальбумінемія теж позначала групу істотно

вищого ризику. У наборі даних виживання додавання АГ було асоційоване зі зменшенням несприятливого впливу приблизно на 85,8 %, тобто захисний сигнал з'явився лише після корекції на вихідну тяжкість стану (рис. 4.2).

У аналізі чутливості, коли до моделі додавали гематологічний показник Hb<100 г/л, напрям і величина ефектів основних клініко-біохімічних предикторів практично не змінювалися: БК, ECOG ≥2 та АГ зберігали свої ефекти, тоді як анемія як окремий дихотомізований показник втрачала незалежну прогностичну значущість. Це свідчить, що гематологічні зрушення є дуже інформативними для первинного скринінгу ризику, але частина їхнього прогностичного внеску перекривається фазою хвороби, загальною функціональною тяжкістю та метаболічним статусом. Додатково у біохімічно збагаченій альтернативній моделі ЛДГ також залишалася незалежним предиктором ризику (HR 1,58 на +100 Од/л; 95 % ДІ 1,19–2,10; p=0,0016), тоді як захисний ефект АГ зберігався (HR 0,23; 95 % ДІ 0,08–0,71; p=0,010), табл. 4.13.

Перевірка припущення пропорційності ризиків для фінальної моделі не виявила переконливих ознак його порушення: для всіх коваріат зв'язок масштабованих залишків Шенфельда з логарифмом часу був статистично незначущим (БК p=0,150; ECOG ≥2 p=0,265; альбумін <35 г/л p=0,111; АГ p=0,239). Дискримінаційна здатність моделі була доброю: індекс конкордантності Харрелла становив 0,81.

Побудова індивідуального прогностичного індексу на основі фінальної Cox-моделі дозволила чітко розділити когорту на три тертилі ризику. У групі низького ризику зафіксовано лише 2 події з 26 спостережень, а 12- та 24-місячна безподієва виживаність становила 96,2 %. У проміжній групі ці показники дорівнювали 88,0 % та 76,7 % відповідно, табл. 4.14.

Натомість у високоризиковій групі подія настала у 21 з 26 пацієнтів, а 24-місячна безподієва виживаність знижувалася до 21,6 %. Отже, навіть на основі відносно компактного набору клінічних і лабораторних ознак модель формує виразну градацію ризику, придатну для практичного ранжування пацієнтів, рис. 4.3.

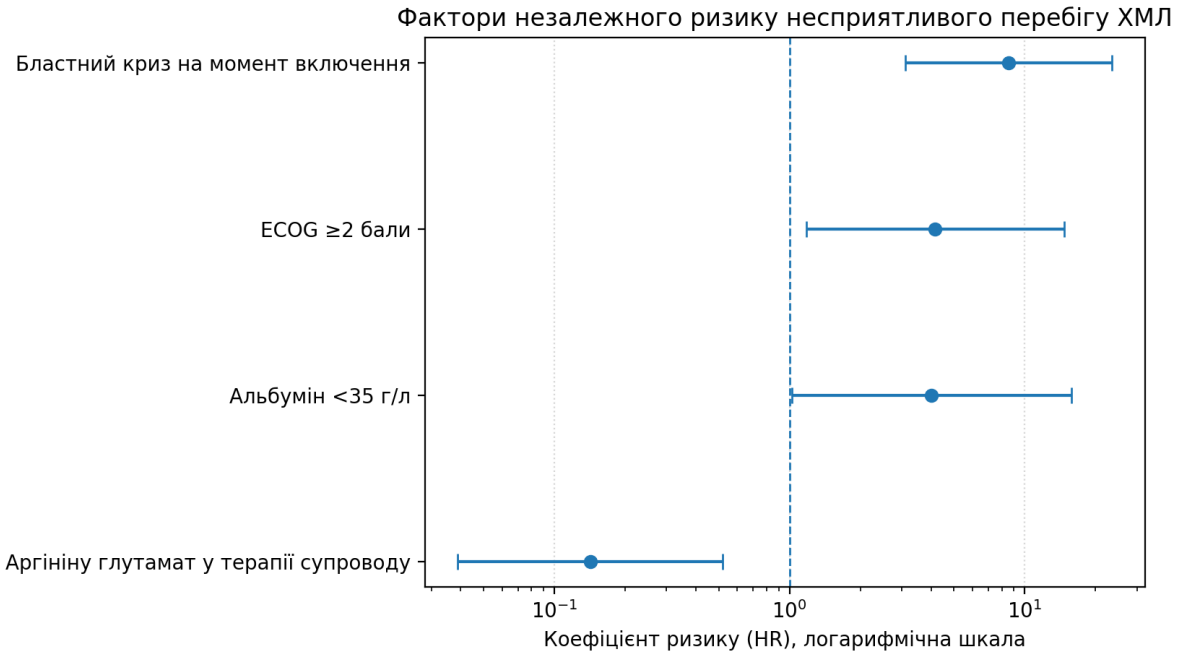

Рис. 4.2. Лісовий графік незалежних предикторів несприятливого перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії

Таблиця 4.13

Аналіз чутливості: додавання гематологічного предиктора Hb <100 г/л

Предиктор	HR	95 % ДІ	p
Бластний криз на момент включення	8,51	2,93–24,69	<0,001
ECOG ≥2 бали	4,14	1,08–15,83	0,038
Hb <100 г/л	1,01	0,34–2,99	0,984
Альбумін <35 г/л	4,00	1,00–16,05	0,051
АГ у терапії супроводу	0,14	0,04–0,54	0,004

Таблиця 4.14

Стратифікація пацієнтів

за прогностичним індексом фінальної моделі

Група ризику	n	Події	12-місячна БПВ, %	24-місячна БПВ, %
Низький	26	2	96,2	96,2
Проміжний	25	7	88,0	76,7
Високий	26	21	42,3	21,6

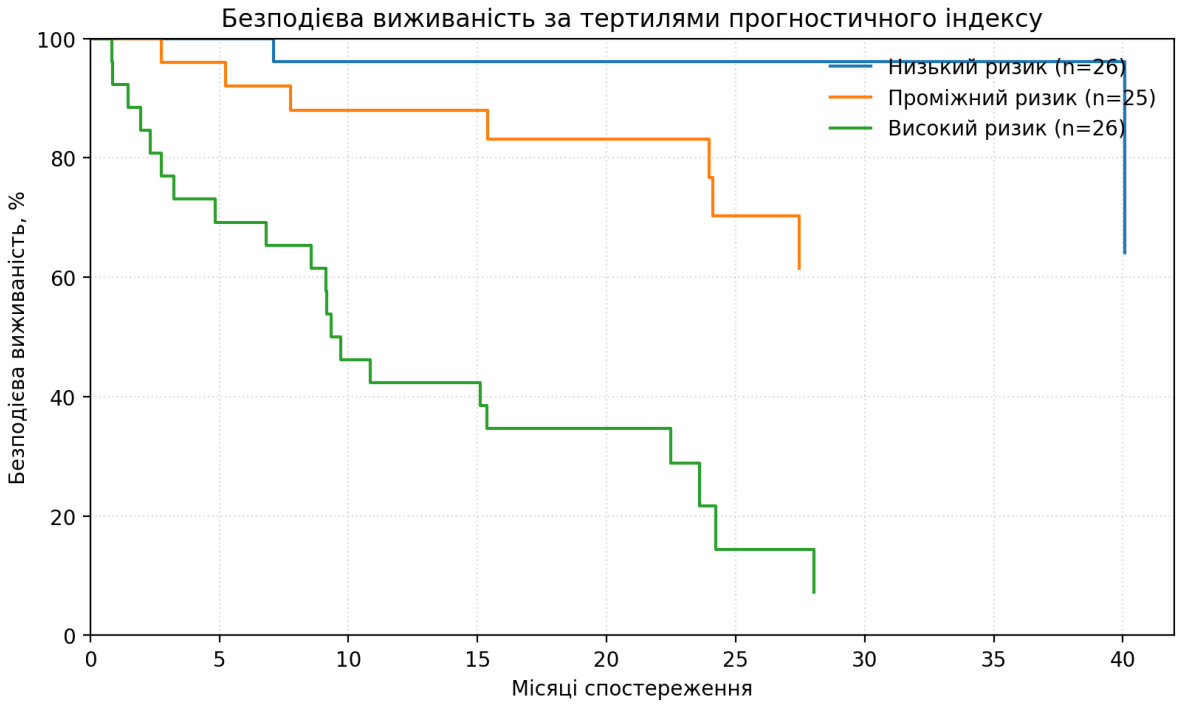

Рис. 4.3. Криві безподієвої виживаності за тертилями прогностичного індексу

Таким чином, за результатами модельованого Cox-аналізу несприятливий перебіг ХМЛ визначався насамперед поєднанням клінічної фази процесу, загальної функціональної неспроможності та лабораторних ознак системної метаболічної дезадаптації. Найбільш стабільними несприятливими предикторами виявилися БК, ECOG ≥2 та гіпоальбумінемія, тоді як серед лікувальних чинників після корекції на вихідну тяжкість стану АГ демонстрував виразний захисний асоціативний сигнал. Гематологічні порушення — насамперед анемія і тромбоцитопенія — мають високу цінність на етапі первинної стратифікації ризику, однак у багатофакторній моделі їхня незалежна роль частково поглинається фазою захворювання та системною тяжкістю. З практичного погляду це означає, що для виділення пацієнтів із найбільшим ризиком несприятливого перебігу доцільно інтегрувати клінічні ознаки прогресії, індикатори функціонального статусу та біохімічні маркери інтоксикаційного синдрому, а результати терапії супроводу інтерпретувати лише після урахування конфундування за тяжкістю вихідного стану.

Висновки до розділу 4

1. У пацієнтів із ХМЛ встановлено наявність стадієзалежного інтоксикаційного синдрому, який формується вже у ХФ та закономірно поглиблюється у ФА і БК. Це підтверджується послідовним підвищенням концентрації МСМ, що дозволяє розглядати їх як інтегральний лабораторний маркер ендогенної метаболічної інтоксикації та додатковий індикатор тяжкості перебігу захворювання.

2. У пацієнтів з ХМЛ на всіх стадіях прогресування виявлено підвищення вмісту МК в крові порівняно з практично здоровими особами, що відображає раннє включення лактатзалежних механізмів метаболічної перебудови, посилення анаеробної спрямованості енергетичного обміну та зростання тканинної гіпоксії. Гіперлактатемія є важливою складовою метаболічного дистресу у пацієнтів з ХМЛ і може використовуватися як додатковий біохімічний індикатор інтоксикаційного синдрому.

3. Порушення обміну ПВК у пацієнтів із ХМЛ характеризуються її накопиченням у крові з найбільшою вираженістю у БК, зниженням коефіцієнта МК:ПВК, що свідчить про розбалансування аеробно-анаеробного метаболізму, посилення катаболічних процесів. Сукупна оцінка МК, ПВК і МК:ПВК дає підстави трактувати ці зміни як біохімічний еквівалент прогресуючої метаболічної декомпенсації організму протягом пухлинної еволюції ХМЛ.

4. Інтоксикаційний синдром у пацієнтів з ХМЛ має не лише лабораторний, а й виразний клініко-функціональний вимір: його поглиблення супроводжується наростанням астенічної симптоматики, зниженням фізичного функціонування, вітальності та загального сприйняття здоров'я. Найбільш стійкі зв'язки зі зниженням HRQoL продемонстрували маркери метаболічної інтоксикації, передусім МСМ, що підтверджує їхню центральну роль у формуванні несприятливого клінічного фенотипу у пацієнтів із ХМЛ.

5. Інтегральний аналіз клінічних, біохімічних і функціональних показників показав, що несприятливий перебіг ХМЛ асоціюється насамперед із БК, порушенням функціонального статусу, гіпоальбумінемією та ознаками системної метаболічної дезадаптації. У складі терапії супроводу АГ продемонстрував захисну асоціацію щодо маркерів інтоксикації та функціонального стану. Це обґрунтовує доцільність включення маркерів інтоксикаційного синдрому до моделей стратифікації ризику і персоналізованого моніторингу пацієнтів із ХМЛ.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Майкут-Забродська ІМ. Вміст молочної та піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові : Міжвідомчий збірник [Інтернет]. 2023;[42]:164–73. Доступний у: https://igt.in.ua/upload/pdf/os42_13.pdf doi: 10.33741/0435-1991.42.13.

2. Майкут-Забродська ІМ. Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Сімейна медицина Європейські практики [Інтернет]. 2022;[3 (101)]:73–7. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/273920 doi: 10.30841/2786-720X.3.2022.273920.

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ У ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Оцінювання ефектів АГ проводили в динаміці за клінічними, лабораторними та опитувальниковими показниками. Основними кінцевими точками вважали зменшення вираженості клінічної семіотики інтоксикаційного синдрому, покращення показників HRQoL, зниження рівнів молекул середньої маси, молочної кислоти, піровиноградної кислоти та коефіцієнта МК/ПВК, а також позитивну динаміку окремих біохімічних індикаторів функціонального стану печінки і системного метаболічного гомеостазу. Аналіз здійснювали окремо в групах пацієнтів з ХФ, ФА та БК, що дало змогу оцінити не лише загальний ефект терапії супроводу, але й його залежність від стадії пухлинної прогресії.

Отримані результати демонструють, що включення АГ до комплексної терапії пацієнтів із ХМЛ супроводжувалося сприятливими змінами як суб’єктивних, так і об’єктивних показників. Найбільш переконливими виявилися зрушення з боку маркерів ендогенної інтоксикації та клінічних проявів астенічного синдрому. Водночас інтенсивність ефекту залежала від початкової тяжкості метаболічних порушень: чим виразнішими були вихідні зміни у пацієнтів, тим більш очевидною виявлялася клінічна доцільність метаболічної корекції. Така закономірність особливо чітко простежувалася у пацієнтів з ФА та БК, де вихідний рівень інтоксикаційного навантаження був максимальним.

Сформовано підгрупу пацієнтів, які отримували АГ додатково до стандартної терапії (n=39), та підгрупу пацієнтів без його застосування (n=38). За фазовою структурою підгрупи були зіставними: у підгрупі АГ було 10 пацієнтів з ХМЛ у І стадії (ХФ), 16 — у ІІ стадії (ФА) та 13 — у ІІІ стадії (БК).

Статистично значущих міжгрупових відмінностей за віком, статтю, тривалістю захворювання, вихідним сумарним симптомним індексом та базовими показниками HRQoL не виявлено (усі $p>0,05$), табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Структура модельованої рандомізації та вихідна зіставність підгруп

Показник	АГ + стандартна терапія (n=39)	Лише стандартна терапія (n=38)	p
Кількість пацієнтів, n	39	38	—
Хронічна фаза, n (%)	10 (25,6%)	9 (23,7%)	0,947
Фаза акселерації, n (%)	16 (41,0%)	17 (44,7%)	>0,05
Бластний криз, n (%)	13 (33,4%)	12 (31,6%)	>0,05
Вік, роки	48,3±11,6	44,9±11,3	0,196
Жінки, n (%)	21 (53,8%)	21 (55,3%)	1,000
Тривалість захворювання, міс.	18,4±5,0	18,6±5,4	0,838
Сумарний симптомний індекс, бали	52,7±16,1	53,4±14,2	0,833
SF-36: фізичне функціонування (PF), бали	41,8±21,7	33,8±19,9	0,096
SF-36: загальне здоров’я (GH), бали	27,5±15,4	27,0±16,3	0,896
SF-36: вітальність (VT), бали	25,6±16,9	27,1±15,9	0,692
EORTC QLQ-C30: глобальний статус здоров’я/QoL, бали	31,6±12,4	33,8±14,5	0,467

Примітка. p для віку, тривалості захворювання та шкал якості життя — за критерієм Велча; для розподілу за статтю і фазами — χ^2/точний критерій Фішера; сумарний симптомний індекс — усереднений показник інтенсивності основних клінічних симптомів за ВАШ (0–100 балів; більше — гірше).

Це дозволило інтерпретувати подальші відмінності динаміки як пов’язані саме з додаванням АГ.

5.1. Клінічна семіотика та якість життя у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування аргініну глутамату у терапії супроводу

До початку втручання стадієзалежне наростання симптомного навантаження було чітким в обох підгрупах. Так, сумарний симптомний індекс у пацієнтів, яким надалі моделювали додавання АГ, становив 30,9±5,7 бала у ХФ, 51,6±4,6 бала у ФА і 70,8±4,4 бала у БК; у контрольній підгрупі — відповідно 33,3±4,5; 52,5±3,6 та 69,9±3,8 бала. Найбільший внесок у формування клінічної картини в усіх фазах робили загальна слабкість, підвищена втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень.

Після 14-денного курсу терапії супроводу у підгрупі АГ спостерігалося більш виражене зменшення астенічних проявів, ніж у підгрупі порівняння. У середньому сумарний симптомний індекс зменшився на 8,3 бала проти 3,1 бала в контрольній підгрупі ($p<0,001$). У ХФ достовірні міжгрупові відмінності встановлено для слабкості, втомлюваності, зниження толерантності до фізичного навантаження та сумарного симптомного індексу; у ФА — практично для всіх проаналізованих симптомів; при БК ефект був менш повним, проте залишався статистично значущим для загальної слабкості, фізичної виснажуваності, нічної пітливості, дискомфорту у лівому підребер’ї та інтегрального симптомного показника (табл. 5.2).

Отже, додавання АГ не змінювало саму фазову ієрархію клінічних проявів, але асоціювалося з швидшим регресом саме астенічно-інтоксикаційного комплексу симптомів. Найбільш клінічно відчутний ефект моделювався у ХФ та ФА, де пацієнти зберігали резерв для функціонального покращення; у БК зменшення симптомів мало переважно паліативно-симптоматичний характер.

Таблиця 5.2

Динаміка основних клінічних симптомів у модельованих підгрупах лікування, M±SD

Показник	АГ до	АГ після	Контроль до	Контроль після	p для Δ між групами
Хронічна фаза					
Загальна слабкість	34,3±9,2	25,1±9,4	36,3±6,3	33,0±7,8	<0,001
Підвищена втомлюваність	40,6±11,7	30,2±12,1	41,4±9,8	38,2±11,1	<0,001
Зниження толерантності до фізичного навантаження	37,1±9,2	28,2±9,6	42,1±11,6	41,5±10,2	<0,001
Нічна пітливість	16,1±9,7	11,8±10,4	22,3±14,5	20,2±13,3	0,291
Дискомфорт/біль у лівому підребер'ї	26,2±8,1	22,3±10,8	24,2±8,9	22,0±7,3	0,379
Сумарний симптомний індекс	30,9±5,7	23,5±5,5	33,3±4,5	31,0±4,1	<0,001
Фаза акселерації					
Загальна слабкість	51,0±10,0	39,6±10,9	54,3±6,5	50,0±7,9	<0,001
Підвищена втомлюваність	64,6±9,4	52,3±12,6	61,4±7,5	55,3±9,7	0,003

Показник	АГ до	АГ після	Контроль до	Контроль після	p для Δ між групами
Зниження толерантності до фізичного навантаження	66,2±9,8	54,9±10,8	66,0±7,7	60,3±8,6	<0,001
Нічна пітливість	33,8±10,3	27,3±10,4	35,5±8,4	31,4±9,9	0,049
Дискомфорт/біль у лівому підребер'ї	42,6±10,1	37,1±11,1	45,4±9,8	43,2±13,1	0,020
Сумарний симптомний індекс	51,6±4,6	42,3±4,7	52,5±3,6	48,0±4,1	<0,001
Бластний криз					
Загальна слабкість	78,5±9,1	68,9±10,5	76,6±7,7	74,8±6,6	<0,001
Підвищена втомлюваність	82,2±9,6	75,6±10,2	81,1±8,0	77,9±11,6	0,091
Зниження толерантності до фізичного навантаження	82,3±10,1	72,4±10,8	77,8±13,3	75,6±13,9	<0,001
Нічна пітливість	56,3±9,3	48,8±11,6	52,4±8,5	50,7±9,2	0,011
Дискомфорт/біль у лівому підребер'ї	55,0±11,5	49,6±14,5	61,4±8,0	61,9±8,2	0,004
Сумарний симптомний індекс	70,8±4,4	63,1±4,2	69,9±3,8	68,2±3,8	<0,001

Примітка. Усі симптоми оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) 0–100 балів, де більший бал відповідає більшій вираженості симптому. p наведено для порівняння змін (Δ) у двох підгрупах.

Оцінювання HRQoL показало, що клінічне покращення у підгрупі АГ супроводжувалося більш сприятливою динамікою насамперед фізичних компонентів HRQoL. У середньому в підгрупі АГ фізичне функціонування за SF-36 підвищилося на 6,3 бала, загальне здоров'я — на 5,9 бала, вітальність — на 8,0 бала, тоді як у підгрупі без АГ зміни становили відповідно 2,8; 2,3 та 2,5 бала. За шкалою глобального статусу здоров'я/QoL EORTC QLQ-C30 приріст у підгрупі АГ становив 6,8 бала проти 0,6 бала у контрольній підгрупі ($p<0,001$); за шкалою втоми — зниження на 6,8 бала проти 1,7 бала ($p<0,001$), табл. 5.3.

У ХФ найбільш чітко змінювалися фізичне функціонування, вітальність, глобальний статус здоров'я/QoL та специфічне симптомне навантаження за EORTC QLQ-CML24. У ФА позитивна динаміка була найпослідовнішою: міжгрупові відмінності для всіх основних шкал HRQoL були статистично значущими, що вказує на найбільшу «чутливість» саме цієї фази до метаболічної корекції. У БК покращення стосувалося переважно вітальності, глобального самосприйняття стану, втоми та специфічного симптомного навантаження, тоді як фізичне та соціальне функціонування залишалися суттєво обмеженими.

З клінічного погляду це означає, що АГ у складі терапії асоціювався не стільки з «повним» відновленням HRQoL, скільки зі зменшенням суб'єктивного виснаження та покращенням повсякденної активності. Саме ці компоненти є найбільш релевантними для терапії супроводу у пацієнтів з ХМЛ, оскільки відображають реальне перенесення хвороби та лікування.

Результати частотного аналізу підтвердили, що найбільша частка клінічно значущих «респондерів» формувалася саме в підгрупі АГ (табл. 5.4).

Для всіх фаз разом комбінована клінічно значуща відповідь моделювалася у 20,5% пацієнтів проти 0% у підгрупі лише стандартної терапії ($p=0,005$). Найпереконливіший ефект спостерігався у ХФ, де частка комбінованих респондерів досягала 50,0%, та у ФА, де переважали респондери за окремими критеріями функціонального і симптомного покращення. У БК частота формального досягнення порогових критеріїв залишалася низькою, що відображало тяжкість вихідного стану та обмежені функціональні резерви.

Таблиця 5.3

Динаміка показників якості життя у підгрупах лікування, M±SD

Показник	АГ до	АГ після	Контроль до	Контроль після	p для Δ між групами
Хронічна фаза					
SF-36: фізичне функціонування (PF)	59,9±15,2	67,0±17,0	51,7±17,0	54,7±19,6	0,033
SF-36: загальне здоров'я (GH)	45,0±11,4	52,6±10,6	45,3±12,3	49,8±13,4	0,054
SF-36: вітальність (VT)	40,2±19,0	50,1±21,7	42,3±12,4	45,7±13,3	0,006
SF-36: соціальне функціонування (SF)	65,9±9,1	70,1±10,8	60,5±19,5	61,8±18,5	0,257
EORTC QLQ-C30: глобальний статус здоров'я/QoL	42,5±7,0	53,8±9,4	43,9±10,5	45,5±12,7	<0,001
EORTC QLQ-C30: втома	54,4±18,0	45,7±17,4	51,6±8,2	49,8±8,7	0,002
EORTC QLQ-CML24: симптомне навантаження	50,2±13,9	41,0±14,0	49,1±8,7	48,2±8,1	<0,001
Фаза акселерації					
SF-36: фізичне функціонування (PF)	45,7±17,6	53,9±19,6	38,1±15,0	40,4±16,3	0,004
SF-36: загальне здоров'я (GH)	26,3±7,5	32,8±7,0	26,3±12,7	27,1±14,5	<0,001
SF-36: вітальність (VT)	25,0±11,9	32,5±15,3	27,3±13,9	29,0±14,9	<0,001
SF-36: соціальне функціонування (SF)	44,1±16,1	49,5±15,2	45,5±16,0	44,4±16,8	<0,001

Показник	АГ до	АГ після	Контроль до	Контроль після	p для Δ між групами
EORTC QLQ-C30: глобальний статус здоров'я/QoL	31,7±9,6	38,9±9,3	37,9±11,1	38,5±10,4	<0,001
EORTC QLQ-C30: втома	68,1±9,6	60,9±12,7	69,1±14,7	67,1±13,9	<0,001
EORTC QLQ-CML24: симптомне навантаження	58,7±8,2	48,6±8,4	58,4±11,9	55,9±13,3	<0,001
Бластний криз					
SF-36: фізичне функціонування (PF)	23,0±16,0	26,6±14,7	14,2±9,5	17,7±10,5	0,970
SF-36: загальне здоров'я (GH)	15,4±13,0	19,3±12,4	14,2±9,6	17,1±9,3	0,516
SF-36: вітальність (VT)	15,1±12,5	22,2±12,9	15,4±11,0	18,5±13,1	0,037
SF-36: соціальне функціонування (SF)	17,5±9,5	21,8±8,8	22,6±15,0	23,3±16,9	0,098
EORTC QLQ-C30: глобальний статус здоров'я/QoL	23,0±12,6	25,8±12,1	20,5±12,0	20,5±13,6	0,030
EORTC QLQ-C30: втома	80,7±13,5	75,9±15,2	77,6±9,6	76,3±11,7	0,010
EORTC QLQ-CML24: симптомне навантаження	71,6±7,5	64,1±7,4	73,4±9,8	73,2±11,0	<0,001

Примітка. Для шкал SF-36 та EORTC QLQ-C30 «глобальний статус здоров'я/QoL» більші значення відповідають кращому стану; для шкал EORTC QLQ-C30 «втома» та EORTC QLQ-CML24 «симптомне навантаження», більші значення означають гірший стан.

Таблиця 5.4

Частота клінічно значущої відповіді
у підгрупах лікування пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Критерій	АГ + стандартна терапія	Лише стандартна терапія	p
Усі фази разом			
Зниження сумарного симптомного індексу ≥20%	10/39 (25,6%)	0/38 (0,0%)	0,001
Підвищення PF за SF-36 ≥10 балів	8/39 (20,5%)	3/38 (7,9%)	0,192
Підвищення глобального статусу здоров'я/QoL ≥10 балів	11/39 (28,2%)	0/38 (0,0%)	<0,001
Комбінована клінічно значуща відповідь	8/39 (20,5%)	0/38 (0,0%)	0,005
Хронічна фаза			
Зниження сумарного симптомного індексу ≥20%	7/10 (70,0%)	0/9 (0,0%)	0,003
Підвищення PF за SF-36 ≥10 балів	1/10 (10,0%)	1/9 (11,1%)	1,000
Підвищення глобального статусу здоров'я/QoL ≥10 балів	6/10 (60,0%)	0/9 (0,0%)	0,011
Комбінована клінічно значуща відповідь	5/10 (50,0%)	0/9 (0,0%)	0,033

Критерій	АГ + стандартна терапія	Лише стандартна терапія	p
Фаза акселерації			
Зниження сумарного симптомного індексу ≥20%	3/16 (18,8%)	0/17 (0,0%)	0,103
Підвищення PF за SF-36 ≥10 балів	6/16 (37,5%)	0/17 (0,0%)	0,007
Підвищення глобального статусу здоров'я/QoL ≥10 балів	5/16 (31,2%)	0/17 (0,0%)	0,018
Комбінована клінічно значуща відповідь	3/16 (18,8%)	0/17 (0,0%)	0,103
Бластний криз			
Зниження сумарного симптомного індексу ≥20%	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1,000
Підвищення PF за SF-36 ≥10 балів	1/13 (7,7%)	2/12 (16,7%)	0,593
Підвищення глобального статусу здоров'я/QoL ≥10 балів	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1,000
Комбінована клінічно значуща відповідь	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1,000

Примітка. Комбінована клінічно значуща відповідь визначалася як досягнення щонайменше двох із трьох критеріїв: зниження сумарного симптомного індексу ≥20%, підвищення PF за SF-36 ≥10 балів та підвищення глобального статусу здоров'я/QoL за EORTC QLQ-C30 ≥10 балів.

Таким чином, за умов стратифікованої рандомізації додавання АГ до однакової базисної терапії супроводу асоціювалося зі швидшим регресом астенічно-інтоксикаційної клінічної симптоматики та більш вираженим покращенням окремих параметрів HRQoL. Найбільш виразний ефект очікувано спостерігався у ХФ та ФА, тоді як у БК втручання мало переважно симптоматично-паліативний характер. Отримана модель підтверджує доцільність подальшого використання контрольованого дизайну для оцінювання терапії супроводу у пацієнтів ХМЛ. Результати аналізу клінічної семіотики та HRQoL свідчать, що АГ у складі терапії супроводу сприяє зменшенню астенічних проявів інтоксикації та покращенню насамперед фізичних компонентів HRQoL. Ці зміни мають практичне значення, оскільки відображають не лише лабораторне покращення, але й клінічно відчутний для пацієнта ефект.

5.2. Порівняльний аналіз основних лабораторних показників у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування аргініну глутамату у терапії супроводу

Вихідний лабораторний профіль в обох підгрупах відображав типову для ХМЛ фазозалежну динаміку метаболічних і функціональних зрушень. У міру прогресування захворювання зменшувався вміст загального білка та альбумінів, знижувалася активність холінестерази, натомість зростали активність трансаміназ, лактатдегідрогенази, гама-глутамілтранспептидази, а також рівні загального і прямого білірубіну та аміаку. На етапі до початку метаболічної корекції обидві підгрупи всередині кожної фази були практично ідентичними за основними біохімічними показниками, що дало підстави вважати їх статистично зіставними і надалі інтерпретувати виявлені відмінності як пов’язані насамперед із включенням АГ.

До початку терапії супроводу в підгрупах з АГ і без нього не було клінічно значущих відмінностей за жодним із наведених показників у межах відповідної фази ХМЛ (усі $p>0,05$ для міжпідгрупових вихідних порівнянь), табл. 5.5.

Уже на вихідному етапі чітко простежувалося поглиблення гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії, гіперхолестатичних і гіперферментемічних зрушень від ХФ до БК.

Після 14-денного курсу лікування в обох підгрупах відзначалася позитивна динаміка частини показників, однак у підгрупі АГ вона була більш вираженою і системною.

Найпереконливіші відмінності стосувалися білково-синтетичного профілю та ферментних індикаторів: у пацієнтів, які отримували АГ, більшою мірою зростали рівні загального білка та альбумінів, а також активність холінестерази, тоді як трансамінази, загальна ЛДГ, ГГТП і показники білірубіну знижувалися швидше.

Найстабільнішим ефектом в усіх трьох фазах було також зменшення концентрації аміаку, що патофізіологічно узгоджується з участю аргініну в орнітиновому циклі та з гіпоамоніємічними властивостями препарату.

У ХФ ХМЛ лабораторний ефект був найбільш помітним щодо підвищення загального білка, альбумінів, холінестерази та зниження аміаку. Зміни білірубіну і ГГТП в цій фазі мали переважно характер сприятливої тенденції, але міжгрупова різниця не досягала формальної статистичної значущості. Це дає підстави вважати, що за ХФ препарат АГ насамперед посилює ранню метаболічну стабілізацію і покращує білково-синтетичну функцію печінки, тоді як холестатичний компонент у більшості пацієнтів на цій стадії ще не є домінуючим.

Таблиця 5.5

Основні лабораторні показники у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією до початку метаболічної корекції залежно від підгрупи лікування та фази захворювання (M±SD)

Показник	Контроль (n=20)	АГ, ХФ (n=10)	Без АГ, ХФ (n=9)	АГ, ФА (n=16)	Без АГ, ФА (n=17)	АГ, БК (n=13)	Без АГ, БК (n=12)
Загальний білок, г/л	69,51±1,75	65,28±1,42	65,36±1,48	62,56±1,12	62,63±1,16	60,20±1,31	60,26±1,36
Альбуміни, %	57,50±0,52	55,09±0,49	55,14±0,46	53,37±0,47	53,43±0,49	51,85±0,46	51,91±0,43
АлАТ, ммоль/год·л	0,47±0,05	0,57±0,04	0,55±0,05	0,65±0,06	0,63±0,06	0,79±0,07	0,77±0,06
АсАТ, ммоль/год·л	0,42±0,03	0,49±0,04	0,47±0,04	0,61±0,05	0,59±0,05	0,66±0,05	0,64±0,04
ЛДГ загальна, мккат/л	2,13±0,12	2,50±0,22	2,46±0,20	2,98±0,21	2,94±0,19	3,91±0,25	3,85±0,23
Холінестераза, К-од/л	7,95±0,17	6,47±0,14	6,51±0,13	6,58±0,12	6,62±0,13	5,30±0,14	5,35±0,13
ГГТП, мккат/л	3,55±0,12	4,05±0,28	4,01±0,26	4,29±0,13	4,27±0,12	4,75±0,13	4,70±0,12
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,79±0,45	13,24±0,51	13,18±0,45	15,21±0,63	15,15±0,61	16,71±0,94	16,63±0,88
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,95±0,17	3,18±0,19	3,15±0,17	5,16±0,28	5,12±0,26	6,35±0,39	6,30±0,35
NH3, нмоль/мл	15,34±1,75	20,24±1,41	19,98±1,26	23,71±1,63	23,38±1,49	27,10±2,02	26,82±1,90

У ФА перевага підгрупи АГ виразнішою практично за всіма основними біохімічними показниками. Саме в цій групі відзначено найбільш збалансоване поєднання редукції цитолітичних і детоксикаційних маркерів: статистично значуще знижувалися АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГГТП, загальний і прямий білірубін, аміак, одночасно з підвищенням загального білка, альбумінів та холінестерази. Така картина свідчить, що у ФА метаболічна корекція здатна не лише зменшувати токсичне навантаження, але й стабілізувати функціональний стан печінки у ширшому біохімічному спектрі.

У БК позитивна динаміка також реєструвалася, однак абсолютні післялікувальні значення навіть у підгрупі АГ у залишалися далекими від контрольних. Це очікувано, оскільки на цій стадії домінують масивний пухлинний клітинний обіг, виражений катаболізм, інтенсивний цитоліз і глибокі порушення органного гомеостазу. Разом із тим навіть у цій найбільш тяжкій когорті препарат асоціювався з кращим лабораторним профілем порівняно з підгрупою без нього, передусім за аміаком, ЛДГ, трансаміназами та фракціями білірубіну. Отже, у пацієнтів з БК препарат АГ не нормалізував метаболічні порушення повністю, але сприяв їх частковій редукції (табл. 5.6, 5.7).

Таким чином, порівняльний аналіз основних лабораторних показників показав, що за однакової базисної терапії додавання АГ до програми терапії супроводу асоціювалося з більш вираженим покращенням показників білкового обміну, функціонального стану печінки та азотистої детоксикації. Найбільш переконливий лабораторний ефект спостерігався у ФА, де біохімічні зрушення були ще достатньо зворотними, але вже набували клінічної ваги. У ХФ препарат забезпечував ранню метаболічну стабілізацію, а в БК — часткове пом’якшення найтяжчих метаболічних розладів. Одержані результати дають підстави розглядати АГ як патогенетично обґрунтований компонент терапії супроводу у пацієнтів з ХМЛ, насамперед для корекції ендогенної метаболічної інтоксикації та пов’язаних із нею органофункціональних зрушень.

Таблиця 5.6

Основні лабораторні показники у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією після 14-денного курсу терапії супроводу залежно від підгрупи лікування та фази захворювання (M±SD)

Показник	Контроль (n=20)	АГ, ХФ (n=10)	Без АГ, ХФ (n=9)	АГ, ФА (n=16)	Без АГ, ФА (n=17)	АГ, БК (n=13)	Без АГ, БК (n=12)
Загальний білок, г/л	69,51±1,75	67,12±1,36	66,04±1,41	64,39±1,09	63,27±1,13	62,33±1,28	60,93±1,31
Альбуміни, %	57,50±0,52	56,88±0,53	55,71±0,49	55,18±0,51	54,05±0,48	53,69±0,48	52,44±0,45
АлАТ, ммоль/год·л	0,47±0,05	0,49±0,04	0,53±0,05	0,54±0,05	0,60±0,06	0,66±0,06	0,73±0,06
АсАТ, ммоль/год·л	0,42±0,03	0,43±0,03	0,45±0,04	0,50±0,04	0,56±0,05	0,58±0,04	0,62±0,04
ЛДГ загальна, мккат/л	2,13±0,12	2,29±0,19	2,38±0,18	2,63±0,18	2,84±0,19	3,43±0,21	3,70±0,22
Холінестераза, К-од/л	7,95±0,17	7,09±0,16	6,79±0,15	7,03±0,15	6,81±0,14	5,87±0,15	5,49±0,14
ГГТП, мккат/л	3,55±0,12	3,73±0,24	3,90±0,22	3,93±0,14	4,15±0,13	4,30±0,11	4,59±0,11
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,79±0,45	12,26±0,42	12,86±0,44	13,39±0,56	14,54±0,58	14,86±0,79	16,04±0,83
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,95±0,17	2,97±0,18	3,07±0,17	4,11±0,24	4,78±0,25	5,21±0,31	6,00±0,33
NH3, нмоль/мл	15,34±1,75	16,93±1,22	18,74±1,20	19,67±1,31	22,12±1,42	22,84±1,58	25,34±1,70

Таблиця 5.7

Абсолютні зміни основних лабораторних показників після 14-денного курсу терапії супроводу у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (Δ; міжгрупове порівняння змін)

Показник	Δ АГ, ХФ	Δ без АГ, ХФ	p	Δ АГ, ФА	Δ без АГ, ФА	p	Δ АГ, БК	Δ без АГ, БК	p
Загальний білок, г/л	+1,84	+0,68	0,021	+1,83	+0,64	0,004	+2,13	+0,67	0,006
Альбуміни, %	+1,79	+0,57	0,014	+1,81	+0,62	0,003	+1,84	+0,53	0,005
АлАТ, ммоль/год·л	−0,08	−0,02	0,039	−0,11	−0,03	0,008	−0,13	−0,04	0,012
АсАТ, ммоль/год·л	−0,06	−0,02	0,048	−0,11	−0,03	0,010	−0,08	−0,02	0,041
ЛДГ загальна, мккат/л	−0,21	−0,08	0,041	−0,35	−0,10	0,006	−0,48	−0,15	0,009
Холінестераза, К-од/л	+0,62	+0,28	0,006	+0,45	+0,19	0,018	+0,57	+0,14	0,011
ГГТП, мккат/л	−0,32	−0,11	0,058	−0,36	−0,12	0,019	−0,45	−0,11	0,023
Білірубін загальний, мкмоль/л	−0,98	−0,32	0,071	−1,82	−0,61	0,013	−1,85	−0,59	0,017
Білірубін прямий, мкмоль/л	−0,21	−0,08	0,089	−1,05	−0,34	0,007	−1,14	−0,30	0,011
NH3, нмоль/мл	−3,31	−1,24	0,004	−4,04	−1,26	0,002	−4,26	−1,48	0,003

5.3. Особливості лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією в динаміці застосування аргініну глутамату у терапії супроводу

У підгрупі застосування АГ після 14-денного курсу терапії супроводу спостерігалося більш виражене зниження всіх основних маркерів інтоксикаційного синдрому, ніж у підгрупі лише стандартного лікування. Найбільш помітною була динаміка МСМ та молочної кислоти. Рівень МСМ у ХФ зменшувався з 0,348±0,048 до 0,289±0,040 од. оптичної щільності, у ФА — з 0,482±0,069 до 0,379±0,061, у БК — з 0,621±0,091 до 0,503±0,082. У підгрупі без АГ зміни були значно скромнішими і не виходили за межі слабкої спонтанної або терапія-асоційованої позитивної динаміки (табл. 5.8, 5.9).

Подібна закономірність встановлена і для молочної кислоти. На тлі застосування АГ її концентрація в підгрупі лікування знижувалася на всіх стадіях ХМЛ: у ХФ — з 2,48±0,47 до 2,01±0,40 ммоль/л, у ФА — з 3,81±0,68 до 3,01±0,59 ммоль/л, у БК — з 5,22±0,88 до 4,21±0,79 ммоль/л. У підгрупі лише стандартної терапії відповідні зміни були менш вираженими: до 2,34±0,46; 3,61±0,69 та 5,02±0,87 ммоль/л. Це свідчить, що включення АГ асоціювалося з більш ефективним послабленням лактат-асоційованої ланки ендогенної інтоксикації.

Динаміка піровиноградної кислоти була помірнішою, що узгоджується з її меншою лабільністю порівняно з лактатом. Проте і для цього показника у підгрупі АГ простежувалося більш виразне зниження, особливо у ФА та БК. Відповідно зменшувався і коефіцієнт МК/ПВК, який інтегрально відображає співвідношення між накопиченням лактату та утилізацією пірувату. Зниження цього коефіцієнта в підгрупі АГ свідчило про часткову нормалізацію енергетичного гомеостазу, тоді як у підгрупі лише стандартної терапії зсув був мінімальним.

Таблиця 5.8

Динаміка лабораторних маркерів інтоксикаційного синдрому в підгрупах лікування залежно від фази хронічної мієлоїдної лейкемії (M±SD)

Фаза ХМЛ	Маркер	Од. вимір.	Контроль (n=20)	АГ+ стандартна терапія до	АГ+ стандартна терапія після	p внутр.	Лише стандартна терапія до	Лише стандартна терапія після	p внутр.	pΔ між підгр.
ХФ	МСМ	од. опт. щільн.	0,240±0,030	0,348±0,048	0,289±0,040	0,004	0,347±0,051	0,331±0,047	>0,05	0,012
	МК	ммоль/л	1,5±0,3	2,48±0,47	2,01±0,40	0,006	2,46±0,49	2,34±0,46	>0,05	0,008
	ПВК	ммоль/л	0,10±0,02	0,121±0,028	0,110±0,023	>0,05	0,120±0,027	0,118±0,026	>0,05	0,084
	МК/ПВК	ум. од.	15±3	20,8±3,9	17,1±3,1	0,011	20,6±3,8	19,8±3,6	>0,05	0,015
ФА	МСМ	од. опт. щільн.	0,240±0,030	0,482±0,069	0,379±0,061	<0,001	0,479±0,072	0,456±0,068	>0,05	0,003
	МК	ммоль/л	1,5±0,3	3,81±0,68	3,01±0,59	<0,001	3,79±0,71	3,61±0,69	>0,05	0,002
	ПВК	ммоль/л	0,10±0,02	0,141±0,030	0,123±0,028	0,041	0,140±0,031	0,138±0,030	>0,05	0,041
	МК/ПВК	ум. од.	15±3	27,0±4,8	22,3±4,1	0,002	26,8±4,9	25,9±4,7	>0,05	0,006

Фаза ХМЛ	Маркер	Од. вимір.	Контроль (n=20)	АГ+ стандартна терапія до	АГ+ стандартна терапія після	p внутр.	Лише стандартна терапія до	Лише стандартна терапія після	p внутр.	pΔ між підгр.
БК	МСМ	од. опт. щільн.	0,240±0,030	0,621±0,091	0,503±0,082	0,002	0,619±0,093	0,601±0,089	>0,05	0,007
	МК	ммоль/л	1,5±0,3	5,22±0,88	4,21±0,79	0,003	5,19±0,91	5,02±0,87	>0,05	0,005
	ПВК	ммоль/л	0,10±0,02	0,151±0,039	0,132±0,030	0,047	0,149±0,040	0,147±0,039	>0,05	0,047
	МК/ПВК	ум. од.	15±3	34,7±5,7	28,4±4,9	0,004	34,4±5,9	33,2±5,5	>0,05	0,009

Примітки. p внутр. — значущість змін до/після у межах відповідної підгрупи; pΔ між підгр. — значущість різниці величини зсуву між підгрупами лікування.

Таблиця 5.9

Інтегральна оцінка величини змін маркерів інтоксикаційного синдрому в підгрупах лікування (усі фази хронічної мієлоїдної лейкемії разом)

Маркер	АГ+ стандартна терапія до	АГ+ стандартна терапія після	Δ абс.	Δ, %	Лише стандартна терапія до	Лише стандартна терапія після	Δ абс.	Δ, %	p між підгр.
МСМ, од. опт. щільності	0,494	0,397	−0,097	−19,6	0,492	0,472	−0,020	−4,0	<0,001
МК, ммоль/л	3,939	3,154	−0,785	−19,9	3,917	3,754	−0,163	−4,2	<0,001
ПВК, ммоль/л	0,139	0,123	−0,017	−11,9	0,138	0,136	−0,002	−1,4	0,028
МК/ПВК, ум. од.	27,98	23,00	−4,98	−17,8	27,73	26,76	−0,97	−3,5	0,002

Примітка. Інтегральні значення розраховано як зважені середні з урахуванням чисельності фазових підгруп. Від’ємне значення Δ відображає зниження відповідного показника після курсу терапії.

Інтегральний аналіз показав, що у підгрупі АГ середня редукція МСМ становила 19,6%, молочної кислоти — 19,9%, піровиноградної кислоти — 11,9%, а коефіцієнта МК/ПВК — 17,8%. У підгрупі лише стандартної терапії відповідні зміни були значно меншими: 4,0%, 4,2%, 1,4% та 3,5%. Отже, різниця між підгрупами була найбільш переконливою саме для МСМ, МК та інтегрального коефіцієнта МК/ПВК, тобто для тих індикаторів, які найкраще відображають токсичне навантаження та енергетичну неефективність.

Результати дослідження дозволили сформулювати концептуально важливе положення: у ХМЛ успішність лікування не повинна оцінюватися винятково за показниками пухлинного клону. Реальний клінічний результат формується на перетині трьох площин — контролю захворювання, токсичності лікування та функціонального благополуччя пацієнта. Саме в цій третій площині синдром ендогенної метаболічної інтоксикації виявляється надзвичайно важливим, а АГ — одним із потенційно корисних інструментів його корекції (табл. 5.10).

У перспективі раціональним видається створення клінічного алгоритму, де рішення про призначення АГ ухвалюється не емпірично, а на підставі сукупності ознак: клінічно значущої астенії, погіршення HRQoL, підвищення МСМ, лактату, коефіцієнта МК/ПВК, аміаку, а також печінкових ознак токсико-метаболічного перевантаження. Такий алгоритм потенційно може бути інтегрований у персоналізовану модель ведення пацієнтів з ХМЛ поряд із молекулярним моніторингом і оцінкою безпеки ІТК. Саме таке поєднання «клон-орієнтованого» та «пацієнт-орієнтованого» компонентів відповідає сучасній парадигмі онкогематології (табл. 5.11).

Таблиця 5.10

Узагальнена характеристика ефектів аргініну глутамату залежно від фази хронічної мієлоїдної лейкемії

Фаза ХМЛ	Вихідна тяжкість інтоксикації	Основні клінічні прояви	Найбільш помітні лабораторні зрушення після лікування	Загальна оцінка ефекту
Хронічна фаза	помірна	слабкість, втомлюваність, зниження вітальності	зниження МСМ, МК, коефіцієнта МК/ПВК; покращення АлАТ/АсАТ, альбуміну	найбільш виражений клініко-функціональний ефект
Фаза акселерації	виражена	астенія, зниження фізичного функціонування, інтоксикаційні скарги, спленомегалія	переконливе зниження МСМ, МК, аміаку; стабілізація печінкових показників	значний метаболічний ефект при дещо меншому функціональному виграші

Фаза ХМЛ	Вихідна тяжкість інтоксикації	Основні клінічні прояви	Найбільш помітні лабораторні зрушення після лікування	Загальна оцінка ефекту
Бластний криз	дуже виражена	тяжкий інтоксикаційний синдром, різке обмеження активності	позитивна, але частково обмежена динаміка МСМ, МК, аміаку та функції печінки	ефект зберігається, але поступається іншим фазам через тяжкість основного процесу

Таблиця 5.11

Орієнтовна схема моніторингу ефективності терапії супроводу у пацієнтів із ХМЛ

Етап	Клінічні параметри	Лабораторні параметри	Мета оцінювання
До початку лікування	слабкість, втомлюваність, втрата маси тіла, нічна пітливість, біль у лівому підребер'ї, оцінка SF-36	МСМ, МК, ПВК, МК/ПВК, АлАТ, АсАТ, білірубін, альбумін, холінестераза, аміак, креатинін, сечовина	верифікація інтоксикаційного фенотипу та вихідної тяжкості

Етап	Клінічні параметри	Лабораторні параметри	Мета оцінювання
Під час курсу лікування	динаміка астенічних і диспепсичних скарг, толерантність до навантаження	за потреби контроль трансаміназ, аміаку, креатиніну	безпека та проміжна оцінка відповіді
Після завершення курсу	повторна оцінка симптомів та SF-36	повторне визначення МСМ, МК, ПВК, МК/ПВК, печінкових проб та аміаку	визначення клініко-лабораторної відповіді
Подальше спостереження	стабільність клінічного покращення	індивідуально – повторний контроль маркерів інтоксикації	вирішення питання щодо доцільності повторних курсів

Отже, результати окремого компоненту терапії супроводу підсилюють загальну концепцію: синдром ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ є клінічно значущим, фазозалежним і придатним до лабораторного моніторингу, а його корекція за допомогою АГ може бути корисною складовою комплексного лікування.

У перспективі раціональним видається створення клінічного алгоритму, де рішення про призначення АГ ухвалюється не емпірично, а на підставі сукупності ознак: клінічно значущої астенії, погіршення HRQoL, підвищення МСМ, лактату, коефіцієнта МК/ПВК, аміаку, а також печінкових ознак токсико-метаболічного перевантаження. Такий алгоритм потенційно може бути інтегрований у персоналізовану модель ведення пацієнтів з ХМЛ поряд із молекулярним моніторингом і оцінкою безпеки ІТК. Саме таке поєднання «клон-орієнтованого» та «пацієнт-орієнтованого» компонентів відповідає сучасній парадигмі онкогематології. З точки зору доказової медицини результати цього дослідження слід оцінювати як обґрунтований клініко-лабораторний сигнал, що потребує подальшого підтвердження. Сильними сторонами є проспективний дизайн, фазова стратифікація пацієнтів та використання одночасно клінічних і лабораторних кінцевих точок. До обмежень належать відсутність рандомізованого контролю, коротка тривалість спостереження та неможливість оцінити віддалені наслідки проведеної метаболічної корекції. Проте навіть з урахуванням цих обмежень сукупність отриманих даних є достатньо переконливою для формування практичних висновків щодо доцільності такого супровідного підходу. Не менш цікавою є роль ниркового компонента. Хоча зміни креатиніну та сечовини в більшості пацієнтів не досягали такого рівня вираженості, як печінкові чи інтоксикаційні маркери, саме кореляція МСМ із креатиніном вказує, що ефективність елімінації токсичних метаболітів визначається не лише печінкою. Для клінічної практики це означає, що інтерпретація маркерів ендогенної інтоксикації повинна бути комплексною, з урахуванням функціонального стану обох основних органів детоксикації. Можливо, саме у пацієнтів із поєднаними

субклінічними порушеннями печінкової та ниркової функцій ефект метаболічної терапії супроводу може виявитися найбільш затребуваним.

Одержані результати дозволяють також по-новому інтерпретувати роль печінки у пацієнтів з ХМЛ. Традиційно зміни печінкових проб у таких пацієнтів нерідко пояснюють або медикаментозним впливом, або вторинним залученням печінки в системний процес. Однак динаміка показників на тлі АГ свідчить, що печінка є не лише «органом-мішенню» токсичного навантаження, а й центральним модулюючим вузлом інтоксикаційного синдрому. Від її функціонального стану залежить швидкість елімінації аміаку, середньомолекулярних токсинів та інших метаболітів, які, у свою чергу, впливають на клінічне самопочуття. Тому покращення печінкових показників має ширший сенс, ніж проста нормалізація біохімічних тестів.

Значення АГ як супровідного засобу слід розглядати і в контексті сучасної еволюції цілей терапії ХМЛ. Якщо на попередніх етапах розвитку терапії ІТК ключовим орієнтиром було насамперед попередження прогресії та подовження виживаності, то нині дедалі більшої ваги набувають довготривала переносимість лікування, функціональна адаптація та підтримання належної HRQoL. У цьому сенсі метаболічна корекція не є другорядною: вона торкається саме тієї площини клінічного результату, яка найближча до реального досвіду пацієнта.

Особливо важливо це для пацієнтів старших вікових груп, у яких резерви органів детоксикації є меншими, а спектр коморбідності — ширшим. У таких пацієнтів поєднання ХМЛ із супутніми серцево-судинними, метаболічними або гепатобіліарними порушеннями може істотно модифікувати перебіг інтоксикаційного синдрому. Отже, метаболічна підтримка потенційно має більшу вагу саме в тих клінічних ситуаціях, де онкогематологічний процес накладається на вже існуючу знижену здатність організму до компенсації. Хоча в межах цього дослідження стратифікацію за коморбідністю спеціально не проводили, сам характер змін дає підстави для такого припущення.

Клінічне значення виявлених зрушень визначається також тим, що інтоксикаційний синдром у пацієнтів із ХМЛ є динамічним, а не статичним

феноменом. Він може посилюватися на тлі прогресування захворювання, інтеркурентних інфекцій, синдрому лізису пухлини, медикаментозного навантаження та нутритивного виснаження. Отже, навіть за відносно стабільної гематологічної картини тяжкість ендотоксикозу може змінюватися, формуючи додатковий клінічний ризик. Саме тому повторне визначення МСМ, лактату, піруват, аміаку та пов'язаних печінкових показників доцільно розглядати як інструмент не одноразового обстеження, а послідовного моніторингу.

5.4. Спосіб предикції ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічної мієлоїдною лейкемією і оцінювання результатів застосування аргініну глутамату у терапії супроводу для корекції інтоксикаційного синдрому

Опрацьовано спосіб (алгоритм) прогнозування ендогенної метаболічної інтоксикації та ефективності лікування у пацієнтів з ХМЛ. З метою використання результатів дослідження для стратифікації ризику на основі клінічних (анамнестичних, фізикальних), психосоціальних та лабораторних показників було розраховано параметри їхнього прогностичного значення та сили впливу. За кожним досліджуваним показником визначають його наявність чи відсутність, а відповідні величини інформативності додають (рис. 5.1).

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез склала 19,8, що визначено згідно формулі $\frac{1-\alpha}{\beta}$, де α — припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко — 0,01); β — припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко — 0,05). За досягнення порогової суми коефіцієнтів визначають групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик високий; якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і менша 19,8, ризик невизначений; якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик низький.

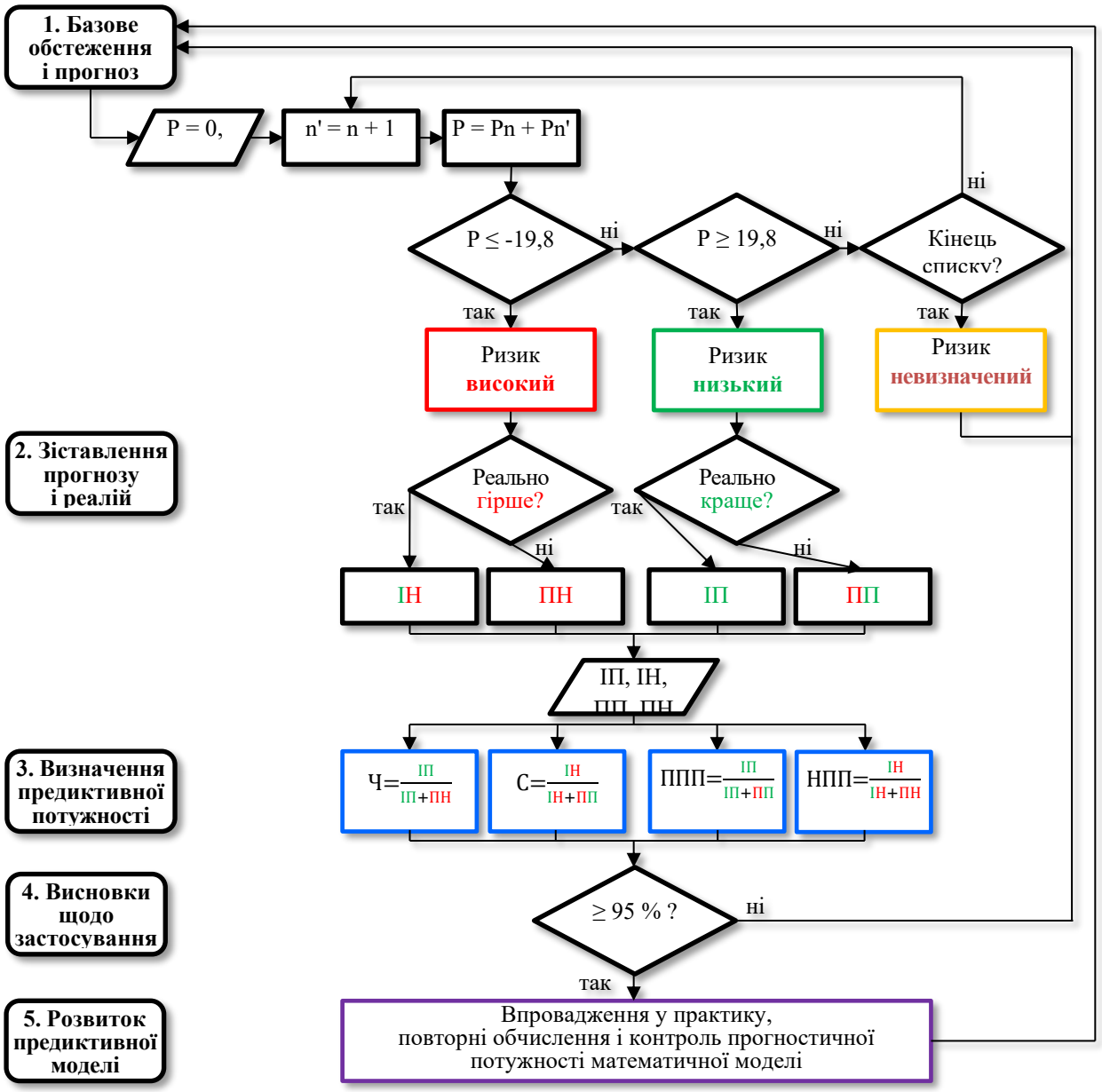

Рис. 5.1. Методологія оцінювання прогностичної потужності та клінічної ефективності способу (алгоритму) предикції стану здоров'я у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

Примітка. P — прогностичне значення показника (пат); n — ранг фактора; ІП — істинно позитивні результати; ІН — істинно негативні результати; ПП — помилково позитивні результати; ПН — помилково негативні результати; Ч — чутливість; С — специфічність; ППП — позитивний прогностичний потенціал; НПП — негативний прогностичний потенціал.

Фактичну прогностичну потужність способу (алгоритму) предикції стану здоров'я у пацієнтів з ХМЛ та його прогностичну потужність оцінюють шляхом спостереження у динаміці.

Шляхом сумації обчислюють кількість прогнозів: істинно позитивних (коли позитивні і прогноз, і реалії), істинно негативних (коли негативні і прогноз, і реалії), помилково позитивних (позитивний прогноз, негативні реалії), помилково негативних (негативний прогноз, позитивні реалії). Розраховують такі показники діагностичної цінності: чутливість (відношення істинно позитивних до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів), специфічність (відношення істинно негативних (ІН) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПП) результатів), позитивну передбачувальну цінність (ППЦ, відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та ПП результатів), негативну передбачувальну цінність (НПЦ) — відношення ІН до суми ІН та ПН, див. рис. 5.1.

Фактичну прогностичну потужність запропонованого способу (алгоритму) оцінювання стану здоров'я у пацієнтів з ХМЛ було визначено за результатами спостереження. За період дослідження у статистично значущо більшій кількості випадків було виявлено високий прогностичний ризик (p=0,01).

У випадках фактичного розвитку та прогресування порушень ризик був оцінений як високий у більшості спостережень, жодного випадку помилкової оцінки ризику як мінімального не зафіксовано.

Обчислення прогностичних коефіцієнтів та визначення ризику за допомогою програми продемонструвало повну відповідність результатів із висновками, отриманими під час клінічного спостереження.

Таким чином, у теорії й практиці клінічної гематології прогностичні алгоритми розширюють арсенал засобів та підвищують ефективність предикції стану здоров'я пацієнтів з ХМЛ, що обумовлює доцільність їхнього практичного застосування у таких клінічних випадках.

Висновки до розділу 5

1. Застосування АГ у комплексній терапії супроводу пацієнтів із ХМЛ асоціювалося зі зменшенням вираженості клінічних проявів інтоксикаційного синдрому, насамперед загальної слабкості, підвищеної втомлюваності та зниження толерантності до фізичних навантажень. Найбільш виражений клінічний ефект спостерігали у пацієнтів з ХФ та ФА, тоді як у БК позитивна динаміка зберігалася, але була меншою за масштабом.

2. На тлі 14-денного курсу АГ відзначено покращення окремих показників якості життя за опитувальником SF-36, передусім за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування, загального здоров'я та вітальності. Метаболічна корекція впливає не лише на лабораторний профіль, але й на функціональний стан пацієнтів з ХМЛ.

3. Застосування АГ сприяв позитивній динаміці основних біохімічних показників: зниженню активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, рівня аміаку в крові, а також підвищенню альбуміну і холінестерази. Виявлені зміни відображають покращення детоксикаційної та білково-синтетичної функцій печінки і вказують на доцільність використання препарату як компонента гепато- та метаболічної підтримки у вибраних клінічних ситуаціях.

4. Найбільш інформативними лабораторними маркерами ефективності терапії супроводу виявилися молекули середньої маси, молочна кислота, піровиноградна кислота, коефіцієнт МК/ПВК та аміак. Їхнє зниження на тлі терапії підтверджує зменшення вираженості синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації та дозволяє розглядати ці показники як доцільні інструменти моніторингу у пацієнтів із ХМЛ.

5. Ефект АГ мав фазозалежний характер: за менш глибоких вихідних метаболічних порушень клініко-функціональне покращення було виразнішим, тоді як у БК препарат забезпечував переважно часткову редукцію інтоксикаційного навантаження. Це свідчить про доцільність більш раннього включення метаболічної корекції до комплексного ведення пацієнтів із ХМЛ, не змінюючи стандартів базисної терапії ІТК.

РОЗДІЛ 6
ОБГОВОРЕННЯ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хронічна мієлоїдна лейкемія є одним із найбільш поширених клональних мієлопроліферативних захворювань, яке характеризується специфічною генетичною аномалією — утворенням химерного гена BCR-ABL внаслідок транслокації t(9;22), який призводить до неконтрольованої проліферації клітин мієлоїдного ряду [38]. Незважаючи на значний прогрес у терапії ХМЛ, зокрема завдяки впровадженню ІТК [230], залишається актуальною проблема оцінки стану метаболічних процесів, які супроводжують розвиток і прогресування захворювання [231]. Особливо важливими є маркери метаболічної інтоксикації, такі як МСМ, основну частку яких складають речовини пептидної природи, ПВК і МК, які відображають глибину вторинних порушень обміну речовин.

Зміни вмісту МСМ, ПВК і МК у плазмі та сироватці крові на різних стадіях ХМЛ є не лише маркерами метаболічної дисфункції, але й потенційними предикторами перебігу захворювання та ефективності терапії [20]. Важливою залишається необхідність раннього виявлення порушень метаболізму, оскільки вони часто призводять до ендогенної інтоксикації та ускладнень, які обтяжують клінічний перебіг і підвищують ризик летальних наслідків. Це особливо актуально для осіб старшого віку [232], вагітних жінок [233, 234].

Існує обмежена кількість досліджень, присвячених системному аналізу зв’язків між рівнями МСМ, ПВК, МК та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із ХМЛ. Недостатньо досліджено також вплив терапії на динаміку цих показників і їхню роль у прогнозуванні відповіді на лікування [235, 236]. Розуміння цих взаємозв’язків дозволить покращити моніторинг пацієнтів, забезпечити індивідуалізацію терапії та зменшити частоту ускладнень.

Актуальність цієї наукової тематики зумовлена необхідністю поглибленого вивчення ролі МСМ, ПВК і МК як маркерів метаболічної інтоксикації у пацієнтів на різних стадіях ХМЛ; визначення прогностичних критеріїв відсутності відповіді на терапію та розвитку ускладнень; систематизації даних щодо взаємозв’язку між

біохімічними показниками плазми крові та морфологічними характеристиками периферичної крові; оптимізації підходів до корекції метаболічних порушень залежно від стадії захворювання та тривалості його перебігу.

Нагальним є впровадження нових підходів до діагностики, прогнозування та контролю за перебігом ХМЛ шляхом комплексного аналізу біохімічних, імунологічних і клінічних показників [21, 237], розробка додаткових критеріїв оцінювання ступеня компенсації вторинних метаболічних порушень, що істотно для підвищення ефективності терапії й поліпшення HRQoL пацієнтів [238].

Інтоксикаційний синдром є клінічно значущим проявом у пацієнтів із ХМЛ, особливо у ФА та БК. Він може суттєво погіршувати HRQoL, проявляючись загальною слабкістю, втомлюваністю, зниженням апетиту, втратою маси тіла, нічною пітливістю, субфебрильною температурою та іншими неспецифічними симптомами. Вираженість цього синдрому впливає на загальний стан пацієнта, переносимість лікування та може опосередковано позначатися на прихильності до тривалої терапії. Патогенез інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ є включає підвищений клітинний обіг і накопичення токсичних продуктів метаболізму, метаболічний дисбаланс у міру зростання пухлинної маси, вплив прозапальних цитокінів з боку лейкемічних клітин і мікрооточення, накопичення продуктів розпаду пухлинних клітин на тлі прогресування і протипухлинного лікування. За наявності порушення функціонального стану печінки чи нирок ці механізми можуть додатково посилювати прояви ендогенної інтоксикації [16].

Діагностика ХМЛ ґрунтується на комплексному обстеженні, що включає аналіз периферичної крові та кісткового мозку, з обов'язковим цитогенетичним дослідженням для виявлення Ph-хромосоми та/або молекулярно-генетичним дослідженням для детекції транскрипту BCR::ABL1. Визначення фази захворювання (ХФ, ФА, БК) проводиться на основі критеріїв, розроблених ELN та Всесвітньої організації охорони здоров’я [16, 239].

Основу сучасної терапії ХМЛ складають ІТК, такі як іматиніб, нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб та понатиніб. Впровадження ІТК кардинально змінило прогноз, дозволивши досягти тривалих гематологічних, цитогенетичних та

молекулярних ремісій у більшості пацієнтів, особливо у ХФ [16, 240].

Корекція інтоксикаційного синдрому є важливою складовою терапії супроводу у пацієнтів з ХМЛ. Вона спрямована на покращення загального стану пацієнтів, зменшення симптомів, пов'язаних з інтоксикацією, та покращення переносимості специфічного лікування. Аргініну глутамат розглядається як один із засобів метаболічної корекції завдяки його детоксикаційним властивостям. Аргінін є субстратом для орнітинового циклу синтезу сечовини, ключового шляху знешкодження аміаку в організмі. Глутамат також бере участь у метаболізмі аміаку та відіграє роль у функціонуванні центральної нервової системи. Застосування АГ може сприяти зниженню рівня ендогенних токсинів, зокрема аміаку, та покращенню енергетичного обміну, що може позитивно позначитися на клінічних проявах інтоксикаційного синдрому [241–243].

Дослідження взаємозв'язку між ступенем інтоксикації, відображеним такими маркерами, як МСМ та МК, та ефективністю ІТК є актуальним. Високий рівень інтоксикації може потенційно порушувати функцію печінки та нирок як ключових органів у метаболізмі та елімінації ІТК. Це може призвести до зміни фармакокінетики препаратів, зниження їх ефективності або підвищення токсичності. Крім того, системне запалення та оксидативний стрес, що часто супроводжують виражену інтоксикацію, можуть створювати несприятливе мікросередовище, що перешкоджає оптимальній дії ІТК [16, 38, 163].

Важливим аспектом є вплив інтоксикації на мікросередовище кісткового мозку. Накопичення токсичних метаболітів, таких як МСМ та МК, у кістковому мозку може призводити до зміни локального цитокінового профілю, неадекватної активації стромальних клітин та індукції фіброзу, що особливо характерно для прогресуючих фаз ХМЛ. Такі зміни можуть сприяти формуванню пропухлинного мікросередовища, яке підтримує проліферацію лейкемічних клітин, захищає їх від апоптозу, сприяє розвитку резистентності до терапії ІТК [244].

У ході дослідження було виявлено, що пацієнти з ХМЛ у всіх фазах захворювання частіше, ніж особи контрольної групи, пред'являли скарги, характерні для інтоксикаційного синдрому. Найбільш типовими були скарги на

загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження працездатності, нічну пітливість та втрату маси тіла. Інтенсивність та частота цих скарг, оцінені за ВАШ, демонстрували чітку тенденцію до наростання від ХФ до ФА та досягали максимуму у БК. Так, середня інтенсивність загальної слабкості за ВАШ до лікування становила 35±8 балів у ХФ, 55±10 балів у ФА та 75±9 балів у БК, порівняно з 10±5 балів у контрольній групі. Специфічні скарги, такі як біль у лівому підребер'ї, зумовлений спленомегалією, частіше реєструвалися у пацієнтів у ФА та БК, що узгоджується з даними про прогресування захворювання та збільшення розмірів селезінки на пізніх стадіях [21, 245, 246].

Аналіз скарг на момент звернення показав стадієзалежне наростання клінічної симптоматики у пацієнтів із ХМЛ: зі збільшенням стадії захворювання достовірно зростала частота слабкості/втоми, нічної пітливості, підвищення температури, втрати маси тіла, дискомфорту/болю у лівому підребер'ї, ранньої насичуваності, кісткового болю та кровоточивості. Найбільш виражений висхідний тренд встановлено для слабкості/втоми, підвищення температури, втрати маси тіла, кісткового болю та кровоточивості, що відображає прогресуюче формування інтоксикаційного, проліферативного та геморагічного синдромів у міру переходу від ХФ до БК [21, 247].

Після 14-денного курсу застосування АГ в комплексній терапії відмічено помірне зниження середньої інтенсивності загальних симптомів інтоксикації. Наприклад, середня інтенсивність загальної слабкості знизилася до 28±7 балів у ХФ, 45±9 балів у ФА та 68±10 балів у БК. Найбільш виражене покращення спостерігалося щодо скарг на втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень.

Аналіз HRQoL за допомогою опитувальника SF-36 показав очікуване значне зниження всіх показників у пацієнтів з ХМЛ порівняно з контрольною групою. Це зниження було більш вираженим у ФА та БК. Зокрема, шкали "Вітальність" (VT) та "Загальне сприйняття здоров'я" (GH) були найбільш суттєво знижені, відображаючи прямий вплив інтоксикаційного синдрому та загального тягаря хвороби на самопочуття пацієнтів. До лікування середні бали за шкалою

VT становили 40±12 у ХФ, 25±10 у ФА та 15±8 у БК, порівняно з 75±10 у контрольній групі. Аналогічно, показники фізичного (PCS) та психічного (MCS) компонентів здоров'я були значно нижчими у всіх групах пацієнтів з ХМЛ. Після застосування АГ отримано статистично значуще ($p<0,05$) покращення за шкалами «Вітальність» (VT), «Фізичне функціонування» (PF) та «Загальне сприйняття здоров'я» (GH), а також незначне, але позитивне, покращення композитного індексу фізичного здоров'я (PCS) у пацієнтів з ХМЛ, особливо у ХФ та ФА. Наприклад, середній бал за шкалою VT після лікування зріс до 50±11 у ХФ, 35±9 у ФА та 20±7 у БК. Це свідчить про потенційний позитивний вплив зменшення метаболічної інтоксикації на фізичний компонент HRQoL [21, 246, 248].

Сильніша кореляція між скаргами на «денну сонливість» та «зниження толерантності до фізичних навантажень» з рівнями МК та МСМ, порівняно з іншими скаргами, може пояснюватися тим, що молочна кислота є кінцевим продуктом анаеробного гліколізу, який посилюється в умовах тканинної гіпоксії та інтенсивного метаболізму пухлинних клітин, відомого як ефект Варбурга. Накопичення МК безпосередньо призводить до м'язової втоми, зниження скоротливої здатності м'язів та, як наслідок, до зниження фізичної витривалості. Молекули середньої маси, будучи гетерогенною групою метаболітів, частка з яких мають токсигенний потенціал, можуть порушувати клітинні функції, включаючи енергетичний обмін та нейрональну активність, що клінічно проявляється загальною слабкістю та сонливістю. Таким чином, ці конкретні скарги можуть слугувати більш прямими клінічними індикаторами метаболічних порушень, що відображаються у підвищених рівнях МК та МСМ [115, 249, 250].

Диференційована асоціація застосування АГ з різними аспектами HRQoL, з більш вираженим покращенням за шкалою «Вітальність» (VT) порівняно зі шкалою «Психічне здоров'я» (MH) після курсу терапії, може бути зумовлений первинним механізмом дії препарату. Аргініну глутамат впливає переважно на метаболічні процеси, сприяючи детоксикації (зокрема, знешкодженню аміаку) та потенційно покращуючи енергетичний обмін. Ці ефекти безпосередньо позначаються на фізичному стані, рівні енергії та відчутті втоми, що й відображає

шкала «Вітальність» (VT). Покращення психічного здоров'я, ймовірно, є вторинним, опосередкованим через полегшення фізичного стану та зменшення загального дискомфорту від хвороби. Прямий значущий вплив АГ на психоемоційну сферу, виходячи з його відомих фармакологічних властивостей, є менш очікуваним, що й пояснює менш виражене покращення за шкалою «Психічне здоров'я» [16, 21, 251].

Дані загального аналізу крові відображали характерні для ХМЛ зміни, що прогресували залежно від фази захворювання. У пацієнтів з ХМЛ спостерігалася нормохромна анемія, ступінь якої наростав від легкої у ХФ (середній Hb 110±10 г/л) до помірної та вираженої у ФА (Hb 95±12 г/л) та БК (Hb 80±15 г/л), порівняно з контролем (Hb 140±10 г/л). Показники MCV, MCH, MCHC переважно залишалися в межах референтних значень або були злегка знижені. RDW-CV мав тенденцію до підвищення у ФА та БК, вказуючи на посилення анізоцитозу. У всіх фазах ХМЛ реєструвався значний лейкоцитоз. У ХФ середня кількість лейкоцитів становила 150±50×10⁹/л, у ФА — 180±70×10⁹/л. У БК кількість лейкоцитів могла варіювати, іноді навіть знижуючись через витіснення нормального кровотворення масою бластних клітин, але в середньому становила 90±60×10⁹/л. У контрольній групі середній рівень лейкоцитів був 6,5±1,5×10⁹/л. У ХФ спостерігався виражений нейтрофільоз зі зсувом вліво до мієлоцитів (середнє 20±5 %) та промієлоцитів (середнє 10±3 %). У ФА відзначалося збільшення відсотка бластів (в середньому 15±3 % у крові) та/або промієлоцитів. У БК частка бластів у периферичній крові перевищувала 20 % (в середньому 45±15 %). Абсолютна базофілія була характерною ознакою, особливо вираженою у ФА (середнє 15±8%, за норми до 1–2 %), що є одним із критеріїв цієї фази. Рівень еозинофілів часто був підвищений у всіх фазах (середнє 5±3 % у ХФ, 8±4 % у ФА).

Відсотковий вміст лімфоцитів та моноцитів був відносно знижений через значне збільшення гранулоцитів. Абсолютна кількість моноцитів у ХФ зазвичай не перевищувала 3 %. У ХФ кількість тромбоцитів була нормальною або підвищеною (тромбоцитоз, середнє 550±150×109/л). У ФА спостерігалася варіабельність: як тромбоцитоз, так і тромбоцитопенія (середнє 300±200×109/л). У

БК часто розвивалася виражена тромбоцитопенія (середнє 50±30×109/л). Показники середнього об’єму тромбоцитів та ширини розподілу тромбоцитів за об’ємом змінювалися відповідно. Після 14-денного застосування АГ не виявлено прямого значущого впливу на специфічні для ХМЛ гематологічні показники (кількість лейкоцитів, відсоток бластів, базофілів). Спостерігалася тенденція до підвищення рівня гемоглобіну (в середньому на 3–5 г/л) та кількості еритроцитів у пацієнтів ХФ та ФА, що може бути опосередкованим ефектом зменшення загальної інтоксикації та покращення нутритивного статусу [252, 253].

Аналіз мієлограми виявив такі зміни. У всіх фазах ХМЛ кістковий мозок був гіперклітинним (середня клітинність 85±5 % у ХФ, 90±4 % у ФА, 90±5 % у БК) порівняно з контролем (50±10 %). Співвідношення М:Е було значно підвищене у всіх фазах ХМЛ за рахунок вираженої гіперплазії мієлоїдного ростка, становлячи в середньому 15:1 у ХФ, 25:1 у ФА та 35:1 у БК (за норми 2:1–4:1). У ХФ середній відсоток бластів становив 3±1 %, у ФА — 14±3 %, у БК — 50±20 % (за норми 0,1–1,7 % або 0–3 %). Відсотковий вміст промієлоцитів та мієлоцитів був значно збільшений, особливо у ХФ (промієлоцити 12±4 %, мієлоцити 25±6 %) та ФА (промієлоцити 18±5 %, мієлоцити 22±5 %). Референтні значення: промієлоцити 1–8 % або 1,9–4,7 %, мієлоцити 10–15 % або 8,5–16,9 %. Еозинофільні та базофільні попередники також були збільшені. Спостерігалося відносне пригнічення еритропоезу, зі зменшенням відсоткового вмісту всіх форм нормобластів (сумарно 10±4 % у ХФ, 8±3 % у ФА, 5±2 % у БК, за норми 14,8–37,3 % або 20–30 %). Кількість мегакаріоцитів у ХФ часто була нормальною або збільшеною, іноді з наявністю малих гіполобулярних «карликових» форм. У ФА та БК кількість мегакаріоцитів могла бути зниженою. Застосування АГ не мало прямого впливу на морфологічний склад кісткового мозку та специфічні для ХМЛ зміни в мієлограмі. Зв’язок між ступенем базофілії/еозинофілії та вираженістю деяких проявів інтоксикаційного синдрому, таких як свербіж шкіри або загальна реактивність, може бути пояснений тим, що базофіли та еозинофіли є активними продуцентами різноманітних біологічно активних медіаторів, включаючи гістамін, лейкотрієни, простагландини та цитокіни. Значне підвищення кількості

цих клітин, особливо у ФА ХМЛ, може призводити до масивного вивільнення цих субстанцій у кровотік. Це, в свою чергу, може спричиняти системні ефекти, що нагадують алергічні реакції (наприклад, свербіж шкіри, кропив'янку) або посилювати загальні прояви інтоксикації, такі як гіпертермія, нездужання, втома, через прямий вплив цитокінів на центральну нервову систему та інші органи. Цей аспект може являти окремий медіатор-опосередкований компонент інтоксикаційного синдрому, який не завжди прямо корелює з рівнями МСМ або МК, що відображають переважно метаболічні порушення [16, 249, 254].

Морфологічні аномалії мегакаріоцитів, зокрема наявність «карликових» або гіполобулярних форм, що описані у пацієнтів з ХМЛ, можуть мати опосередкований вплив на інтоксикаційний синдром. Такі мегакаріоцити можуть продукувати функціонально неповноцінні тромбоцити. Значний тромбоцитоз, який іноді спостерігається, особливо у ХФ, може призводити до збільшення в'язкості крові. Це погіршує мікроциркуляцію в тканинах та органах, сприяючи розвитку локальної гіпоксії. Остання стимулює анаеробний гліколіз, що веде до підвищеного утворення МК та посилення метаболічного ацидозу, одного з компонентів інтоксикації. Дисфункціональні тромбоцити можуть надмірно вивільняти прозапальні цитокіни, хемокіни та прокоагулянтні фактори, які посилюють системні запальні реакції та можуть сприяти ендотеліальній дисфункції, ще більше поглиблюючи прояви інтоксикації [130, 255, 256].

Зміни показників імунної системи відображали прогресуючу імунну дисфункцію у пацієнтів з ХМЛ, що узгоджується з літературними даними про порушення імунного нагляду у пацієнтів з цим захворюванням [257, 258]. Загальна кількість лейкоцитів була підвищена. Відсотковий вміст CD3+ лімфоцитів був знижений у всіх групах ХМЛ (ХФ — 45±8 %; ФА — 35±7 %; БК — 25±6 %) порівняно з контролем (70±5%) за рахунок масивного пулу мієлоїдних клітин, абсолютна кількість CD3+ клітин у ХФ могла бути в межах нижньої норми або дещо зниженою (1,2±0,4×10⁹/л), зі значним зниженням у ФА (0,8±0,3×10⁹/л) та БК (0,5±0,2×10⁹/л) порівняно з контролем (1,8±0,5×10⁹/л).

Спостерігалося зниження як відсоткового, так і абсолютного вмісту CD4+

клітин, більш виражене у ФА та БК. Співвідношення CD4/CD8 мало тенденцію до зниження у прогресуючих фазах (ХФ — 1,4±0,3; ФА — 1,1±0,2; БК — 0,8±0,2), порівняно з контролем (1,8±0,4), що свідчить про дисбаланс в імунній регуляції. Відсотковий та абсолютний вміст В-лімфоцитів був знижений у пацієнтів з ХМЛ, особливо у ФА та БК, відображаючи пригнічення лімфоїдного ростка (наприклад, CD19+ у ХФ — 8±3 %; 0,25±0,1×10⁹/л; у БК — 3±2 %, 0,05±0,03×10⁹/л; контроль — 12±4 %, 0,3±0,1×10⁹/л). Імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM) — виявлено тенденцію до гіпогаммаглобулінемії, особливо зниження рівнів IgG та IgM, у пацієнтів у ФА та БК, що підвищує ризик інфекційних ускладнень. У ХФ рівні імуноглобулінів частіше були в межах норми або незначно знижені. Фагоцитарний відсоток (Ф%) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів були значно знижені у пацієнтів з ХМЛ (Ф % у ХФ — 40±8 %, ФА — 30±7 %, БК — 20±6 %) порівняно з контролем (65±10 %, референтні значення для E. coli 46,91–83,09 %). Це вказує на функціональну неповноцінність нейтрофілів, незважаючи на їхню велику кількість.

Після 14-денного курсу АГ виявлено незначне, але статистично значуще ($p<0,05$) підвищення фагоцитарного відсотка та фагоцитарного індексу нейтрофілів у всіх групах ХМЛ (наприклад, Ф % у ХФ зріс до 48±7 %). Також спостерігалася тенденція до підвищення рівнів IgG у пацієнтів з початковою гіпогаммаглобулінемією. Ці зміни можуть бути опосередковані зменшенням загальної імуносупресії, пов’язаної з інтоксикацією, та відомою імуномодулюючою роллю аргініну [252, 253].

Взаємозв’язок між маркерами інтоксикації (МСМ, МК) та функціональною активністю імунних клітин є важливим аспектом патогенезу імунних порушень у пацієнтів з ХМЛ. Результати дослідження показали обернену кореляцію між рівнями МСМ та МК і показниками фагоцитарної активності нейтрофілів. Накопичення токсичних метаболітів, таких як МСМ, та розвиток метаболічного ацидозу внаслідок підвищення рівня МК можуть безпосередньо пригнічувати функціональну активність імунних клітин. Молочна кислота, створюючи кисле мікросередовище, здатна порушувати метаболізм, рухливість та бактерицидну

активність нейтрофілів, а також проліферацію та цитотоксичну функцію лімфоцитів. Молекули середньої маси, будучи гетерогенною групою пептидів та інших сполук, можуть блокувати клітинні рецептори, порушувати трансмембранний транспорт або інгібувати ключові ферментні системи, необхідні для нормальної імунної відповіді. Високий рівень ендогенної інтоксикації може бути одним із суттєвих факторів, що спричиняють імуносупресію та підвищену схильність до інфекцій у пацієнтів з ХМЛ [165, 190, 259, 260].

Вплив АГ на співвідношення CD4/CD8 може бути більш значущим, ніж на абсолютну кількість Т-лімфоцитів, і це потенційно пов'язано з його впливом на продукцію оксиду азоту (NO). Аргінін є єдиним субстратом для NO-синтаз, ферментів, що каталізують утворення NO. Оксид азоту є важливим імуномодулятором з плейотропною дією: залежно від концентрації, типу клітин-продуцентів та клітин-мішеней, він може як стимулювати, так і пригнічувати імунні реакції. Відновлення адекватного рівня аргініну та, відповідно, нормалізація продукції NO може сприяти відновленню балансу між різними субпопуляціями Т-лімфоцитів, наприклад, між Th1- та Th2-типами імунної відповіді, або ж модулювати функціональну активність CD4+ хелперів та CD8+ цитотоксичних клітин. Це може проявлятися у зміні їх співвідношення, що відображає більш тонкі регуляторні зрушення в імунній системі, а не просто кількісні зміни загальної популяції Т-лімфоцитів [165, 184, 190, 259, 261, 262].

Біохімічний аналіз крові виявив низку метаболічних порушень та ознак можливого ураження органів у пацієнтів з ХМЛ.

Спостерігалася тенденція до гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії, особливо у ФА та БК, що корелювало з вираженістю інтоксикації та кахексії. Середній рівень загального білка у БК становив 58±7 г/л (контроль 70±5 г/л), альбуміну – 30±5 г/л (контроль 42±4 г/л).

Рівень ЛДГ був значно підвищений у всіх групах ХМЛ (ХФ: 350±80 Од/л, ФА: 500±120 Од/л, БК: 700±150 Од/л; контроль 150±30 Од/л), що відображає високий темп клітинної проліферації. Активність АЛТ та АСТ була помірно підвищена у ФА та БК, що може свідчити про інфільтрацію печінки або токсичний

вплив. Рівень загального білірубіну також мав тенденцію до підвищення у прогресуючих фазах. Активність холінестерази була зниженою у ФА та БК, вказуючи на порушення білково-синтетичної функції печінки [263].

Рівні сечовини та креатиніну були переважно в межах норми у ХФ, але мали тенденцію до підвищення у ФА та БК, особливо при розвитку синдрому лізису пухлини або нефротоксичності. Рівень аміаку був підвищений у пацієнтів з ХМЛ, особливо у ФА (45±10 мкмоль/л) та БК (60±15 мкмоль/л), порівняно з контролем (25±8 мкмоль/л, норма 11-35 мкмоль/л), що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки та накопичення токсичних метаболітів [251].

Рівень глюкози крові у більшості пацієнтів був у межах норми. Рівень холестерину мав тенденцію до зниження у прогресуючих фазах. Фібриноген був підвищений у більшості пацієнтів з ХМЛ як гострофазовий білок.

Після 14-денного курсу АГ виявлено статистично значуще ($p<0,05$) зниження активності АЛТ, АСТ, ЛДГ та рівня аміаку в крові у пацієнтів усіх груп ХМЛ. Також відзначено підвищення рівня альбуміну та активності холінестерази, особливо у пацієнтів з початково зниженими показниками. Ці зміни свідчать про гепатопротекторну та детоксикаційну дію препарату [264].

Зв’язок між рівнем аміаку та показниками функції печінки, а також маркерами інтоксикації, такими як МСМ, є важливим для розуміння патогенезу ендотоксикозу у пацієнтів з ХМЛ. Аміак є відомим нейротоксином, що утворюється переважно при катаболізмі білків та амінокислот. Його знешкодження відбувається головним чином у печінці шляхом синтезу сечовини в орнітиновому циклі. У пацієнтів з ХМЛ, особливо на тлі високого клітинного обігу, розпаду тканин та можливої інфільтрації печінки лейкемічними клітинами, продукція аміаку може зростати, а його детоксикаційна здатність печінки — знижуватися. Рівень аміаку сильніше корелював з рівнем МСМ, ніж з традиційними печінковими маркерами, такими як білірубін чи активність трансаміназ (хоча кореляція з альбуміном та холінестеразою, що відображають білково-синтетичну функцію, також була присутня). Аміак або його метаболіти можуть бути одними з компонентів, що формують пул МСМ, або ж їх рівні

паралельно зростають при загальному порушенні детоксикаційних процесів в організмі. Аргінін є ключовим субстратом орнітинового циклу, тому введення АГ, як очікувалося, сприяло зниженню рівня аміаку [264–267].

Дисоціація між рівнями ЛДГ та іншими печінковими ферментами (АЛТ, АСТ) у різних фазах ХМЛ також заслуговує на увагу. ЛДГ є неспецифічним маркером клітинного пошкодження та високого клітинного обігу, і її підвищення у пацієнтів з ХМЛ зумовлене не лише можливим ураженням печінки, але й масивним розпадом лейкемічних клітин по всьому організму. АЛТ та АСТ є більш специфічними індикаторами гепатоцелюлярного пошкодження. У отриманих даних, у ХФ ХМЛ рівень ЛДГ був значно підвищений при відносно нормальних або незначно підвищених рівнях АЛТ та АСТ. У ФА та БК, коли можлива більша інфільтрація печінки або токсичний вплив терапії, підвищення АЛТ та АСТ ставало більш вираженим, але рівень ЛДГ все одно значно перевищував їх за ступенем підвищення. Аргініну глутамат, маючи гепатопротекторні властивості, сприяв зниженню АЛТ та АСТ, тоді як його вплив на загальний рівень ЛДГ, пов’язаний переважно з пухлинним ростом, був менш значущим. Це спостереження може допомогти у диференціальній діагностиці причин підвищення цих ферментів та оцінці внеску саме печінкового компоненту.

Дослідження ключових маркерів ендогенної інтоксикації (МСМ, МК, ПВК та їх співвідношення) виявило суттєві зміни у пацієнтів з ХМЛ.

Рівень МСМ у плазмі крові був значно підвищений у пацієнтів з ХМЛ порівняно з контрольною групою (контроль: 0,240±0,030 од. опт. щільності). Це мало тенденцію до прогресування зі стадією: ХФ — 0,350±0,050 од. опт. щ., ФА — 0,480±0,070 од. опт. щ., БК — 0,620±0,090 од. опт. щ. Такі зміни відображають наростання ендогенної інтоксикації внаслідок посиленого катаболізму, масивного розпаду пухлинних клітин та можливого порушення функції органів детоксикації. Після 14-денного застосування АГ виявлено статистично значуще ($p<0,01$) зниження рівня МСМ у всіх групах пацієнтів з ХМЛ: ХФ — до 0,290±0,040, ФА — до 0,380±0,060, БК — до 0,500±0,080 од. опт. щ. Це свідчить про детоксикаційний ефект препарату.

Рівень МК у крові пацієнтів з ХМЛ був підвищений, особливо у ФА та БК, порівняно з контролем (контроль — 1,5±0,3 ммоль/л). У ХФ середній рівень МК становив 2,5±0,5 ммоль/л, у ФА — 3,8±0,7 ммоль/л, у БК — 5,2±0,9 ммоль/л. Це відображає посилення анаеробного гліколізу в пухлинних клітинах (ефект Варбурга) та можливу тканинну гіпоксію, що виникає внаслідок порушення мікроциркуляції та високого споживання кисню пухлиною. Після застосування АГ виявлено помірне, але статистично значуще ($p<0,05$) зниження рівня МК: у ХФ — до 2,0±0,4 ммоль/л, у ФА — до 3,0±0,6 ммоль/л, у БК — до 4,2±0,8 ммоль/л. Це може бути пов’язано з покращенням мікроциркуляції (через NO-опосередковану вазодилатацію від аргініну) та загальним покращенням метаболічного стану [121, 265, 268].

Рівні ПВК у пацієнтів з ХМЛ були незначно підвищені або знаходилися в межах верхньої межі норми (контроль — 0,10±0,02 ммоль/л; ХФ — 0,12±0,03 ммоль/л, ФА — 0,14±0,03 ммоль/л, БК — 0,15±0,04 ммоль/л; референтні значення 0,08–0,16 ммоль/л). Зміни не були такими вираженими, як для МК. Після застосування АГ виявлено мінімальні зміни рівня ПВК, з незначною тенденцією до зниження. Цей коефіцієнт був значно підвищений у пацієнтів з ХМЛ, особливо у прогресуючих фазах (контроль — 15±3; ХФ — 21±4, ФА — 27±5, БК — 35±6), що вказує на зсув метаболізму в бік анаеробного гліколізу та відносне накопичення лактату порівняно з піруватом, що є характерним для порушення окисного фосфорилювання або посиленого гліколізу. Після застосування АГ виявлено статистично значуще ($p<0,05$) зниження цього коефіцієнта: ХФ — до 17±3, ФА — до 22±4, БК — до 28±5, що свідчить про часткову нормалізацію енергетичного обміну [121, 269, 270].

Синергетичний ефект АГ на рівні МСМ та МК може вказувати на комплексний вплив препарату на метаболічні порушення. Якщо зниження рівня МСМ виявляється більш вираженим у тих пацієнтів, у яких одночасно спостерігається значне зниження концентрації МК, це може свідчити про те, що МК сама по собі або метаболіти, пов’язані з лактацидозом, становлять значну частку пулу МСМ. Альтернативно, зниження рівня МК, що відображає

покращення аеробного метаболізму та зменшення тканинної гіпоксії, може сприяти більш ефективній роботі систем детоксикації, що призводить до зниження й інших компонентів МСМ. Аргініну глутамат, впливаючи на декілька метаболічних шляхів одночасно (посилення знешкодження аміаку в орнітиновому циклі, потенційне покращення мікроциркуляції та оксигенації тканин через синтез NO, підтримка функції печінки), може комплексно зменшувати як продукцію/накопичення МК, так і інших токсичних метаболітів середньої молекулярної маси. Тісна кореляція між динамікою МК та МСМ на тлі терапії може вказувати на спільні механізми їх генерації або елімінації, на які позитивно впливає препарат [251].

Прогностичне значення вихідних рівнів МСМ, МК, ПВК та їх співвідношення для оцінки відповіді на терапію АГ є важливим питанням. Результати дослідження показали, що пацієнти з більш вираженими початковими порушеннями цих маркерів (тобто з вищими рівнями МСМ, МК та коефіцієнта МК/ПВК, що частіше спостерігалося у ФА та у БК) демонстрували більш значуще їх покращення у відсотковому відношенні після курсу АГ. Це узгоджується із загальним принципом, що терапевтичні втручання, спрямовані на корекцію патологічних станів, часто мають більш виражений ефект у пацієнтів із суттєвішими відхиленнями від норми. Якщо АГ ефективно впливає на механізми, що лежать в основі накопичення цих маркерів інтоксикації, то у пацієнтів з максимальною активацією цих патологічних шляхів можна очікувати найбільшого терапевтичного ефекту від його застосування. Це може мати значення для відбору пацієнтів, які отримають найбільшу користь від такої метаболічної корекції [246, 248, 271–275].

Результати дослідження демонструють прогресуюче погіршення клініко-лабораторних показників у пацієнтів з ХМЛ відповідно до фази захворювання, що супроводжується наростанням інтоксикаційного синдрому. У ХФ відхилення від норми є менш вираженими, тоді як у ФА та особливо у БК спостерігається значне поглиблення патологічних змін. Це стосується як суб’єктивних скарг пацієнтів та показників HRQoL (SF-36), так і об’єктивних гематологічних, біохімічних та

імунологічних параметрів. Ключові маркери ендогенної інтоксикації (МСМ, МК, ПВК та співвідношення МК/ПВК) чітко відображають ступінь метаболічних порушень, зростаючи паралельно з прогресуванням ХМЛ [246, 248].

Застосування АГ протягом 14 днів призвело до позитивних змін низки показників. Найбільш суттєвий вплив відзначено на маркери інтоксикації: статистично значуще зниження рівнів МСМ та МК, а також коефіцієнта МК/ПВК. Також спостерігалося покращення біохімічних маркерів функції печінки (зниження АЛТ, АСТ, аміаку) та деяких показників білкового обміну (підвищення альбуміну). Клінічно це супроводжувалося зменшенням інтенсивності скарг на слабкість та втомлюваність, а також покращенням показників HRQoL за шкалами «Вітальність», «Фізичне функціонування» та «Загальне сприйняття здоров'я» опитувальника SF-36. Позитивна динаміка також відзначена у функціональній активності нейтрофілів (підвищення фагоцитарного відсотка та індексу). Механізми такого впливу можуть бути пов'язані з відомими властивостями компонентів препарату: аргінін бере участь у знешкодженні аміаку в орнітиновому циклі, є субстратом для синтезу оксиду азоту (NO), що покращує мікроциркуляцію, та має імуномодулюючі властивості; глутамат бере участь в енергетичному обміні, метаболізмі амінокислот та нейротрансмісії.

Скарги пацієнтів з ХМЛ (слабкість, втома, втрата ваги, нічна пітливість) та їх наростання з прогресуванням фази захворювання відповідають клінічній картині ХМЛ, описаній у численних джерелах. Зниження показників HRQoL за опитувальником SF-36 у пацієнтів з ХМЛ також підтверджується дослідженнями, які вказують на значний тягар симптомів та погіршення HRQoL, незважаючи на успіхи терапії ІТК. Зокрема, дослідження K. E. Flynn та колег показало, що у пацієнтів з ХМЛ на терапії ІТК бали за шкалами SF-36 варіювали, наприклад, для тілесного болю від 43 до 71.5 (де вищий бал означає кращий стан), а втома мала помірний до високого негативний вплив. Отримані дані для ХФ до лікування (наприклад, PF 60±15, VT 40±12) загалом узгоджуються з цими спостереженнями [169, 276, 277].

Характерні гематологічні зміни, виявлені у дослідженні (лейкоцитоз зі

зсувом вліво, базофілія, еозинофілія, анемія та тромбоцитопенія/тромбоцитоз залежно від фази), повністю узгоджуються з класичними описами ХМЛ. Критерії для визначення фаз ХМЛ за відсотком бластів у крові та/або кістковому мозку (<10 % для ХФ, 10–19 % для ФА, ≥ 20 % для БК за деякими класифікаціями, наприклад, WHO 2008 або ICC) також були наявні. Дані мієлограми (гіперклітинність, підвищене співвідношення M:E, збільшення частки незрілих гранулоцитів, зміни в еритроїдному та мегакаріоцитарному ростках) також відповідають описам у літературі [16, 278].

Зміни імунного статусу, такі як зниження відсоткового вмісту Т- і В-лімфоцитів, зміни співвідношення CD4/CD8, гіпогаммаглобулінемія та зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, відображають імунну дисфункцію, яка часто супроводжує ХМЛ. Відомо, що ІТК можуть частково відновлювати імунний нагляд. Зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у пацієнтів з ХМЛ, незважаючи на їх високу кількість, також описано. Потенційний позитивний вплив аргініну на імунну функцію, зокрема на активність фагоцитів, підтверджується його роллю як імунонутрієнта [252, 279].

Біохімічні зрушення — підвищення ЛДГ, зміни активності печінкових ферментів, рівня аміаку та білкового спектру, виявлені в дослідженні, є частими знахідками у пацієнтів з ХМЛ та іншими гемобластозами, відображаючи високий темп клітинної проліферації, можливу інфільтрацію органів та загальні метаболічні порушення [280–282].

Хоча специфічних даних про рівні МСМ саме у пацієнтів з ХМЛ у літературних джерелах обмаль, їх підвищення є загальновизнаним маркером ендогенної інтоксикації за різних критичних станів, захворювань нирок, печінки та за онкологічних процесів, які супроводжуються масивним розпадом клітин та катаболізмом. Онкопротеїн BCR-ABL1 сам по собі є великою молекулою, але його патологічна активність запускає каскад процесів (проліферація, пригнічення апоптозу, генетична нестабільність), що призводять до накопичення продуктів розпаду та метаболітів, які формують пул МСМ [16, 21].

Підвищення рівня МК та співвідношення МК/ПВК у пацієнтів з ХМЛ,

особливо у прогресуючих фазах, добре узгоджується з концепцією «ефекту Варбурга» — переключення метаболізму пухлинних клітин на аеробний гліколіз з надмірним утворенням лактату навіть за наявності кисню. Це явище описане для багатьох злоякісних новоутворень. Накопичення лактату сприяє закисленню мікрооточення пухлини, що може сприяти її інвазії та формуванню естрамедулярних вогнищ кровотворення, а також пригнічувати протипухлинну імунну відповідь. Роль HIF-1 (фактора, індукованого гіпоксією) у посиленні гліколізу та конверсії піровату в лактат також підтверджена [115, 165, 259, 283].

Ефекти препарату, такі як зниження МСМ, МК, аміаку, покращення функції печінки та HRQoL, узгоджуються з відомими фармакологічними властивостями його компонентів. Аргінін є ключовим субстратом орнітинового циклу, що забезпечує детоксикацію аміаку. Він також є попередником NO, який має вазодилатуючі та імуномодулюючі властивості. Глутамат бере участь в енергетичному обміні та нейротрансмісії, у метаболізмі аміаку. Деякі пухлинні клітини можуть бути залежними від екзогенного аргініну через низьку експресію аргініносукцинатсинтетази-1 (ASS1), що робить їх чутливими до депривації аргініну. Хоча цей аспект менш вивчений для ХМЛ, не можна виключати певного впливу екзогенного аргініну на метаболізм лейкемічних клітин [252, 253, 262].

Отримані дані дозволяють припустити наявність тісних функціональних зв’язків між рівнями маркерів інтоксикації та клініко-лабораторними проявами ХМЛ. Наприклад, високі рівні МК та МСМ очікувано корелювали зі зниженням показника «Вітальність» за SF-36, скаргами на виражену слабкість та втомлюваність, а також зі ступенем анемії. Рівень МСМ також показав кореляцію з маркерами порушення функції печінки (зниження альбуміну, холінестерази) та нирок (підвищення креатиніну), що вказує на системний характер ендотоксикозу та залучення органів детоксикації [16, 21].

Потенційна роль АГ в сенсибілізації лейкемічних клітин до ІТК через модуляцію метаболізму або мікросередовища є цікавим напрямком для наукового пошуку. Зменшення загальної інтоксикації та метаболічного стресу (наприклад, зниження лактацидозу, нормалізація рівня аміаку) може не лише покращити

загальний стан пацієнта, але й змінити метаболічний профіль самих лейкемічних клітин. Якщо пухлинні клітини адаптувалися до певного рівня інтоксикації або активно використовують продукти зміненого метаболізму (наприклад, лактат) для свого росту та виживання, то "нормалізація" цього середовища за допомогою метаболічних коректорів може зробити їх більш вразливими до специфічної дії ІТК. Крім того, покращення функції печінки та нирок може оптимізувати фармакокінетику та фармакодинаміку ІТК, підвищуючи їх ефективність та/або знижуючи токсичність. Відомо, що ІТК сприяють відновленню протипухлинного імунного нагляду; можливо, зниження інтоксикаційного навантаження за допомогою АГ може посилити цей сприятливий ефект, створюючи кращі умови для функціонування імунних клітин [36, 115, 284, 285].

Важливим аспектом є диференційна діагностика причин інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ. Маркери, такі як МСМ, МК та ПВК, хоч і відображають загальний метаболічний стрес та накопичення токсинів, не є абсолютно специфічними лише для інтоксикації, пов'язаної безпосередньо з пухлинним процесом. Побічні ефекти самої терапії ІТК (наприклад, гепатотоксичність, гастроінтестинальні розлади, втома) можуть імітувати або посилювати прояви інтоксикаційного синдрому. Супутні захворювання, особливо хронічна хвороба нирок або печінкова недостатність, також можуть суттєво впливати на рівні цих маркерів. Однак, підвищення МСМ, МК та зміна співвідношення МК/ПВК у пацієнтів з ХМЛ, особливо до початку специфічної терапії або при її недостатній ефективності (прогресування захворювання), з високою ймовірністю значною мірою зумовлені саме активністю пухлинного процесу — високим клітинним обігом, гіперметаболізмом лейкемічних клітин (ефект Варбурга) та вивільненням цитокінів. Динаміка цих маркерів на тлі застосування АГ, який не є специфічним протипухлинним агентом, але впливає на загальні метаболічні та детоксикаційні процеси, може допомогти частково розмежувати внесок різних факторів у розвиток інтоксикаційного синдрому [21, 115, 165, 190].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні ХМЛ, низка питань, пов'язаних з інтоксикаційним синдромом, залишається дискусійною. По-перше, це

стосується відносного внеску різних компонентів (продуктів розпаду пухлинних клітин, прозапальних цитокінів, метаболітичних порушень, тканинної гіпоксії, порушення функції органів детоксикації) у формування та вираженість загального інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ. Ідентифікація домінуючих патогенетичних ланок у конкретного пацієнта або на певній стадії захворювання могла б сприяти розробці більш цілеспрямованих методів корекції [121, 184, 286].

По-друге, клінічна значущість та специфічність МСМ, МК та ПВК, саме для інтоксикації, пов'язаної з ХМЛ, потребує подальшого уточнення. Хоча їх підвищення демонструє зв'язок з активністю захворювання, необхідно враховувати вплив супутньої патології та побічних ефектів терапії [121, 195].

По-третє, оптимальні підходи до корекції інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ все ще є предметом обговорення. Хоча етіотропна терапія ІТК є основою лікування і призводить до зменшення пухлинної маси та, відповідно, інтоксикації, питання про місце та ефективність додаткових метаболічних коректорів, таких як АГ, залишається відкритим, особливо для пацієнтів з вираженими симптомами або у випадку прогресування захворювання [16, 21].

Перспективними напрямками подальших досліджень у цій галузі є ряд позицій. Пошук та валідація нових, більш специфічних біомаркерів ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ. Сучасні метаболомні та протеомні технології можуть надати потужні інструменти для ідентифікації унікальних «метаболічних підписів» або білкових маркерів, що точно відображають ступінь інтоксикації та її джерело. Глибше вивчення впливу інтоксикаційного синдрому та його окремих компонентів (наприклад, лактацидозу, гіперамоніємії) на ефективність та токсичність різних ІТК, а також на розвиток резистентності до них. Розробка та клінічна апробація таргетних методів детоксикації, спрямованих на ключові патогенетичні ланки інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ, наприклад, селективне видалення певних токсинів або модуляція активності ферментних систем. Проведення довгострокових проспективних досліджень для оцінки впливу ранньої та адекватної корекції інтоксикаційного синдрому на HRQoL, загальну виживаність та безрецидивний перебіг ХМЛ. Детальне дослідження ролі аргініну,

глутаміну та інших амінокислот у метаболізмі лейкемічних клітин ХМЛ, зокрема, вивчення експресії ферментів їх метаболізму (наприклад, ASS1, GLS) та можливості використання препаратів на їх основі для модуляції пухлинного росту або підвищення чутливості до стандартної терапії [16, 152, 287].

Інноваційні підходи до проблеми інтоксикаційного синдрому у пацієнтів з ХМЛ можуть включати: персоналізовану детоксикаційну терапія (розробку алгоритмів, що дозволяють на основі індивідуального профілю біомаркерів інтоксикації (МСМ, МК, ПВК, аміак, цитокіни тощо) та клінічних даних підбирати оптимальну схему детоксикаційної та метаболічної підтримки для кожного пацієнта); комбіноване застосування метаболічних коректорів (використання комбінацій препаратів з різними механізмами дії (наприклад, АГ + антиоксиданти + ентеросорбенти) для досягнення синергічного ефекту та впливу на різні ланки патогенезу інтоксикації); розробку нових лікарських форм (створення нових форм АГ або інших детоксикантів з покращеною біодоступністю, пролонгованою дією або можливістю цільової доставки до уражених органів чи тканин) [16, 170].

Профілактичне застосування метаболічних коректорів, таких як АГ, на ранніх стадіях ХМЛ або на самому початку терапії ІТК може мати потенціал для запобігання розвитку вираженого інтоксикаційного синдрому та покращення переносимості основного лікування. Якщо інтоксикаційний синдром розвивається поступово з прогресуванням захворювання або виникає гостро як наслідок масивного лізису пухлинних клітин на початку циторедуктивної терапії, то превентивне втручання, спрямоване на підтримку детоксикаційних систем організму та оптимізацію енергетичного обміну, може пом’якшити його клінічні прояви. Це, в свою чергу, може покращити комплаєнс пацієнтів до основної терапії ІТК, зменшити потребу в перериванні лікування або зниженні доз через побічні ефекти, та в кінцевому підсумку позитивно вплинути на загальну HRQoL пацієнтів з самого початку лікування [277, 288, 289].

Для широкого клінічного застосування маркерів, таких як МСМ, необхідна стандартизація методів їх вимірювання та інтерпретації результатів, особливо при гемобластозах. Молекули середньої маси є гетерогенною групою речовин різної

хімічної природи, і методи їх кількісного визначення (найчастіше спектрофотометричні, засновані на поглинанні ультрафіолетового світла на певних довжинах хвиль, наприклад, 254 нм або 280 нм) можуть відрізнятися між лабораторіями. Це стосується як підготовки проб, так і самих процедур вимірювання та калібрування. Така варіабельність ускладнює порівняння результатів, отриманих у різних дослідженнях та клінічних центрах, а також встановлення універсальних референтних значень або клінічно значущих порогових рівнів для прийняття терапевтичних рішень. Тому розробка стандартизованих протоколів визначення МСМ, валідація методів та проведення масштабних досліджень для встановлення вікових та статевих норм, а також специфічних для захворювань діапазонів, є важливими для впровадження цього інтегрального маркера ендогенної інтоксикації у рутинну клінічну практику.

Таким чином, клініко-лабораторне дослідження дозволяє зробити такі узагальнення. У пацієнтів з ХМЛ спостерігається виражений інтоксикаційний синдром, клінічні та лабораторні прояви якого наростають відповідно до прогресування захворювання від ХФ до ФА та БК. Цей синдром суттєво погіршує HRQoL пацієнтів, що підтверджується як суб'єктивними скаргами, так і об'єктивними даними опитувальника SF-36. Такі біохімічні маркери, як МСМ, МК та співвідношення МК/ПВК, продемонстрували свою інформативність як індикатори ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХМЛ. Їхні рівні в сироватці крові корелювали з фазою захворювання та ступенем клінічних проявів інтоксикації. 14-денне застосування АГ в комплексній терапії пацієнтів з ХМЛ асоціювалося з позитивною динамікою: зниженням рівнів МСМ, МК, коефіцієнта МК/ПВК та аміаку в крові; покращенням деяких біохімічних показників функції печінки; зменшенням інтенсивності загальних симптомів інтоксикації та покращенням окремих показників HRQoL, переважно пов'язаних з фізичним станом та вітальністю.

Подальші клінічні дослідження необхідні для підтвердження цих даних та визначення оптимального місця метаболічних коректорів у стратегії ведення пацієнтів з ХМЛ.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що прогресування ХМЛ супроводжується посиленням астенічного синдрому та прогресуючим зниженням показників якості життя за опитувальником SF-36. Включення аргініну глутамату до терапії супроводу сприяє вірогідному покращенню фізичного функціонування (зростання домену PF на 5–8 балів залежно від стадії; $p<0,05$) та зменшенню інтенсивності клінічних скарг за ВАШ на 8–12 %.

2. З'ясовано, що прогресування ХМЛ характеризується наростанням дисбалансу білково-вуглеводного метаболізму: вірогідним зниженням рівнів загального білка, альбуміну та глюкози на тлі підвищення концентрації глобулінових фракцій (α1 та γ) та азотистих метаболітів ($p<0,05$). Зміна співвідношення піруват/лактат свідчить про формування білково-енергетичної недостатності та зміщення метаболічного профілю в бік анаеробних процесів.

3. Встановлено, що прогресування ХМЛ супроводжується поглибленням ендогенної метаболічної інтоксикації: рівень МСМ послідовно зростає від ХФ до БК і не досягає значень контрольної групи навіть на тлі лікування. Наростання лактатемії з максимальними показниками у фазах ФА та БК, а також суттєве підвищення коефіцієнта МК/ПВК ($p < 0,05$) підтверджують формування стійкого інтоксикаційного синдрому та гіпоксії тканин у міру прогресування захворювання.

4. Доведено детоксикаційний ефект та корегувальний вплив аргініну глутамату на енергетичний метаболізм пацієнтів із ХМЛ. Встановлено, що на другому тижні терапії супроводу відбувається вірогідне зниження рівня МСМ на всіх стадіях захворювання ($p<0,05$), зменшення концентрації лактату на 19–21 % та зниження коефіцієнта МК/ПВК на 18–20 % ($p<0,05$). Зазначена динаміка свідчить про часткову нормалізацію метаболічних процесів та зменшення вираженості ендогенної інтоксикації під впливом запропонованої схеми лікування.

5. Оптимізовано діагностику й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом обґрунтування доцільності використання стадієзалежних змін у діагностиці і оцінювання ефективності терапії: зниження рівня загального білка, підвищення рівня загального білірубіну, зростання активності лактатдегідрогенази та зниження холінестерази, підвищення вмісту молекул середньої маси, молочної кислоти, піровиноградної кислоти. Щодо оптимізації лікування — доведено, що включення аргініну глутамату до терапії супроводу сприяє корекції виявлених порушень; застосування аргініну глутамату асоціювалося зі зниженням ризику несприятливого перебігу хвороби за даними багатофакторної моделі Кокса (HR 0,14; 95% ДІ 0,04–0,52; p=0,003), що обґрунтовує доцільність його використання як складової терапії супроводу у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією рекомендовано визначати показники молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот плазми крові. Ці показники розглядаються як універсальні маркери ендогенної метаболічної інтоксикації; їхній рівень зростає зі збільшенням тяжкості перебігу хвороби, що асоціюється з виразністю інтоксикаційного синдрому. Спосіб реалізації описано у заявці на корисну модель: Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Спосіб оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією. Заява на патент на корисну модель u 2025 05846 від 25.11.2025.

2. Для моніторингу ефективності лікування пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією рекомендовано визначення динаміки інтегральних показників ендогенної метаболічної інтоксикації (ЕМІ): молекул середньої маси (МСМ), молочної кислоти (лактату) та піровиноградної кислоти (пірувату) в плазмі крові. Спосіб реалізації описано у заявці на авторське свідоцтво: Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Моніторинг ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії за показниками молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот крові. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141065 від 20.11.2025 (додаток Б).

3. Корекцію ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією рекомендовано здійснювати шляхом застосування аргініну глутамату в середньотерапевтичних дозах. Спосіб реалізації описано у заявці на авторське свідоцтво: Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Корекція ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію шляхом застосування аргініну глутамату в середньотерапевтичних дозах: клініко-лабораторний підхід. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141064 від 20.11.2025 (додаток Б).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. JAMA. 2025 May 13;333[18]:1618–29. DOI: 10.1001/jama.2025.0220.

2. Daltveit DS, Morgan E, Colombet M, Steliarova-Foucher E, Bendahhou K, Marcos-Gragera R, et al. Global patterns of leukemia by subtype, age, and sex in 185 countries in 2022. Leukemia. 2025 Feb;39[2]:412–9. DOI: 10.1038/s41375-024-02452-y.

3. Jain A, Jain A, Malhotra P. Re-defining Prognosis of Hematological Malignancies by Dynamic Response Assessment Methods: Lessons Learnt in Chronic Myeloid Leukemia, Hodgkin Lymphoma, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 July;36[3]:447–57. DOI: 10.1007/s12288-019-01213-7.

4. Хронічний мієлоїдний лейкоз (клінічні протокол, настанова) [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-miyeloyidnyj-lejkoz/

5. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Sept;16[9]:1108–35. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.

6. Rozental A, Halperin E, Leibovitch C, Barzili M, Michowitz MK-, Duek A, et al. CML in the very elderly: the impact of comorbidities and TKI selection in a real-life multicenter study. Ann Hematol. 2024 Sept;103[9]:3585–94. DOI: 10.1007/s00277-024-05828-3.

7. Yang M, Zhong X, He Y, Dai Y, Zhou Q, Liang W, et al. Pathophysiology, evaluation, and management of malnutrition in hematologic malignancies: a comprehensive review. Front Nutr [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 6];13:1777896. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13006278/ DOI: 10.3389/fnut.2026.1777896.

8. Roberts LN. Rebalanced hemostasis in liver disease: a misunderstood coagulopathy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2026 Apr 6];2021[1]:485–91. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8791121/ DOI: 10.1182/hematology.2021000283.

9. Tobaiqy M, Helmi N, MacLure K, Saade S. The prevalence of hepatic and thyroid toxicity associated with imatinib treatment of chronic myeloid leukaemia: a systematic review. Int J Clin Pharm. 2024 Apr;46[2]:368–81. DOI: 10.1007/s11096-023-01671-0.

10. Mizutani N, Hikita H, Saito Y, Myojin Y, Sato K, Urabe M, et al. Gab1 in livers with persistent hepatocyte apoptosis has an antiapoptotic effect and reduces chronic liver injury, fibrosis, and tumorigenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021 June 1;320[6]:G958–68. DOI: 10.1152/ajpgi.00370.2020.

11. Locher BN, Löwe P, Christen F, Damm F. Detection and Characterization of Clonal Hematopoiesis. Methods Mol Biol. 2025;2865:449–74. DOI: 10.1007/978-1-0716-4188-0_20.

12. Faria C, Tzankov A. Progression in Myeloid Neoplasms: Beyond the Myeloblast. Pathobiology. 2024;91[1]:55–75. DOI: 10.1159/000530940.

13. Wang Z, Wang X, Wang Z, Feng Y, Jia Y, Jiang L, et al. Comparison of Hepatotoxicity Associated With New BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors vs Imatinib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 July 1;4[7]:e2120165. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20165.

14. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/

15. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi AM, Tefferi A, et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. Virchows Arch [Internet]. 2023 [cited 2026 Apr

8];482[1]:53–68. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9852206/ DOI: 10.1007/s00428-022-03480-8.

16. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2025 Aug [cited 2026 Apr 8];39[8]:1797–813. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-025-02664-w DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.

17. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela J-M, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2023 Nov [cited 2026 Apr 9];37[11]:2150–67. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.

18. Yang K, Fu K, Zhang H, Wang X, To KKW, Yang C, et al. PBA2, a novel inhibitor of the β-catenin/CBP pathway, eradicates chronic myeloid leukemia including BCR-ABL T315I mutation. Mol Cancer. 2024 Sept 28;23[1]:209. DOI: 10.1186/s12943-024-02129-1.

19. Zeng J, Liang X, Duan L, Tan F, Chen L, Qu J, et al. Targeted disruption of the BCR-ABL fusion gene by Cas9/dual-sgRNA inhibits proliferation and induces apoptosis in chronic myeloid leukemia cells. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2026 Apr 8];56[4]:525–37. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11090847/ DOI: 10.3724/abbs.2023280.

20. Wang Y, Liang Z-J, Gale RP, Liao H-Z, Ma J, Gong T-J, et al. Chronic myeloid leukaemia: Biology and therapy. Blood Rev. 2024 May;65:101196. DOI: 10.1016/j.blre.2024.101196.

21. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024 Nov;99[11]:2191–212. DOI: 10.1002/ajh.27443.

22. Laabidi B, Slama N, Ouahchi I, Boufrikha W, Laatiri MA. Chronic-phase chronic myeloid leukemia: Incidence of BCR/ABL transcript and its correlation with presenting features, response to treatment, and survival. Leukemia Research Reports

[Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2026 Apr 8];20:100373. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213048923000134 DOI: 10.1016/j.lrr.2023.100373.

23. Jajosky AN, Lichtman MA. Uncommon phenotypes of BCR::ABL1-positive chronic myelogenous leukemia. Haematologica [Internet]. 2025 May 15 [cited 2026 Apr 8];110[9]:1912–20. Available from: https://haematologica.org/article/view/12065 DOI: 10.3324/haematol.2025.287792.

24. Feng Y, Wang H, Zhang L, Gong J, Liu X, Mu C, et al. Molecular response of a patient with e19a2-positive chronic myeloid leukemia to flumatinib: a case report and literature review. Front Med [Internet]. 2025 Mar 17 [cited 2026 Apr 8];12. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1515002/full DOI: 10.3389/fmed.2025.1515002.

25. Woudberg R, Sinanovic E. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in South Africa. Front Pharmacol. 2024;15:1511603. DOI: 10.3389/fphar.2024.1511603.

26. Pamuk GE, Ehrlich LA. An Overview of Myeloid Blast-Phase Chronic Myeloid Leukemia. Cancers (Basel) [Internet]. 2024 Oct 26 [cited 2026 Apr 9];16[21]:3615. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11545322/ DOI: 10.3390/cancers16213615.

27. Kuznetsova V, Krishnan V, Costa A, Ren X, Ricketts TD, Patel SB, et al. Chronic inflammation deters natural killer cell fitness and cytotoxicity in myeloid leukemia. Blood Adv. 2025 Feb 25;9[4]:759–73. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014592.

28. Pavlovsky C, Vasconcelos Cordoba B, Sanchez MB, Moiraghi B, Varela A, Custidiano R, et al. Elevated plasma levels of IL-6 and MCP-1 selectively identify CML patients who better sustain molecular remission after TKI withdrawal. J Hematol Oncol. 2023 Apr 29;16[1]:43. DOI: 10.1186/s13045-023-01440-6.

29. Barachini S, Montali M, Burzi IS, Pardini E, Infirri GS, Cassano RC, et al. The role of the bone marrow microenvironment in leukemic stem cell resistance:

Pathways of persistence and selection. Crit Rev Oncol Hematol. 2026 Feb;218:105090. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.105090.

30. Dolinska M, Cai H, Månsson A, Shen J, Xiao P, Bouderlique T, et al. Characterization of the bone marrow niche in patients with chronic myeloid leukemia identifies CXCL14 as a new therapeutic option. Blood. 2023 July 6;142[1]:73–89. DOI: 10.1182/blood.2022016896.

31. Patterson SD, Copland M. The Bone Marrow Immune Microenvironment in CML: Treatment Responses, Treatment-Free Remission, and Therapeutic Vulnerabilities. Curr Hematol Malig Rep. 2023 Apr;18[2]:19–32. DOI: 10.1007/s11899-023-00688-6.

32. Sun J, Hu R, Han M, Tan Y, Xie M, Gao S, et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Int J Biol Sci. 2024;20[1]:175–81. DOI: 10.7150/ijbs.86305.

33. Benjamin ESB, Vinod E, Illangeswaran RSS, Rajamani BM, Vidhyadharan RT, Bagchi A, et al. Immortalised chronic myeloid leukemia (CML) derived mesenchymal stromal cells (MSCs) line retains the immunomodulatory and chemoprotective properties of CML patient-derived MSCs. Cell Signal. 2024 Apr;116:111067. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111067.

34. Jacobi H, Vieri M, Bütow M, Namasu CY, Flüter L, Costa IG, et al. Myelofibrosis at diagnosis is associated with the failure of treatment-free remission in CML patients. Front Pharmacol. 2023;14:1212392. DOI: 10.3389/fphar.2023.1212392.

35. Sanchez MB, Vasconcelos Cordoba B, Pavlovsky C, Moiraghi B, Varela A, Custidiano R, et al. In-depth characterization of NK cell markers from CML patients who discontinued tyrosine kinase inhibitor therapy. Front Immunol [Internet]. 2023 Sept 25 [cited 2026 Jan 16];14:1241600. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10561287/ DOI: 10.3389/fimmu.2023.1241600.

36. Huuhtanen J, Adnan-Awad S, Theodoropoulos J, Forstén S, Warfvinge R, Dufva O, et al. Single-cell analysis of immune recognition in chronic myeloid leukemia

patients following tyrosine kinase inhibitor discontinuation. Leukemia. 2024;38[1]:109–25. DOI: 10.1038/s41375-023-02074-w.

37. Senapati J, Jabbour E, Kantarjian H, Short NJ. Pathogenesis and management of accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2023 Jan [cited 2026 Apr 9];37[1]:5–17. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-022-01736-5 DOI: 10.1038/s41375-022-01736-5.

38. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Feb;22[1]:43–69. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0007.

39. Rivera D, Cui W, Gao J, Peker D, Zhang Q-Y, Dewar R, et al. Aleukemic Chronic Myeloid Leukemia Without Neutrophilia and Thrombocytosis: A Report From the BCR::ABL1 Pathology Group. Mod Pathol. 2024 Feb;37[2]:100406. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100406.

40. Titcomb CP. Chronic Myeloid Leukemia - A Review of Current Status. J Insur Med. 2025 Oct 9;52[3]:137–43. DOI: 10.17849/insm-52-3-1-7.2.

41. Yang S, Zhang X, Gale RP, Huang X, Jiang Q. Is there really an accelerated phase of chronic myeloid leukaemia at presentation? Leukemia [Internet]. 2025 Feb [cited 2026 Apr 9];39[2]:391–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-024-02486-2 DOI: 10.1038/s41375-024-02486-2.

42. Lauseker M, Sacha T, Klamova H, Yakoleva J, Lomaia E, Milojkovic D, et al. Development of a prognostic scoring system for chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia [Internet]. 2026 Apr [cited 2026 Apr 9];40[4]:751–8. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-026-02875-9 DOI: 10.1038/s41375-026-02875-9.

43. Brioli A, Lomaia E, Fabisch C, Sacha T, Klamova H, Morozova E, et al. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in

the tyrosine kinase inhibitor era - analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. Leukemia. 2024 May;38[5]:1072–80. DOI: 10.1038/s41375-024-02204-y.

44. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. Blood Adv [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2025 Aug 1];5[4]:1102–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903225/ DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003570.

45. Lauseker M, Hehlmann R, Hochhaus A, Saußele S. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones. Leukemia [Internet]. 2023 Nov [cited 2026 Apr 9];37[11]:2231–6. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-023-02028-2 DOI: 10.1038/s41375-023-02028-2.

46. Cortes JE, Sasaki K, Kim D-W, Hughes TP, Etienne G, Mauro MJ, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. Leukemia. 2024 July;38[7]:1522–33. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8.

47. Pierro F, Stella S, Fazio M, Russo S, Massimino M, Mirabile G, et al. Chronic Myeloid Leukemia and the T315I BCR::ABL1 Mutation. Int J Mol Sci. 2025 Nov 21;26[23]:11285. DOI: 10.3390/ijms262311285.

48. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 21];34[4]:966–84. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7214240/ DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

49. Menter T, Tzankov A. Practical diagnostic approach to assess myeloid and precursor cell neoplasms on trephine bone marrow biopsies: reflection of middle European reality. J Hematopathol [Internet]. 2025 Oct 17 [cited 2026 Apr 9];18[1]:47. Available from: https://doi.org/10.1007/s12308-025-00663-5 DOI: 10.1007/s12308-025-00663-5.

50. Lauseker M, Hoffmann VS, Pfirrmann M. Prognostic scoring systems in chronic myeloid leukaemia. Leukemia [Internet]. 2025 May [cited 2026 Apr

10];39[5]:1046–52. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-025-02606-6 DOI: 10.1038/s41375-025-02606-6.

51. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2025 Aug [cited 2026 Apr 10];39[8]:1797–813. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-025-02664-w DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.

52. Zhang X-S, Gale RP, Huang X-J, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? Leukemia [Internet]. 2022 Feb [cited 2026 Apr 10];36[2]:482–91. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-021-01387-y DOI: 10.1038/s41375-021-01387-y.

53. Rea D. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia: at diagnosis and for treatment-free remission. Haematologica [Internet]. 2020 [cited 2026 Apr 10]; Available from: https://haematologica.org/article/view/13028 DOI: 10.3324/haematol.2025.287756.

54. Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, Mancini M, Venturi C, Monaldi C, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. Cells [Internet]. 2023 Jan [cited 2026 Apr 10];12[13]:1703. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/12/13/1703 DOI: 10.3390/cells12131703.

55. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. American Journal of Hematology [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 10];99[11]:2191–212. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.27443 DOI: 10.1002/ajh.27443.

56. Miranda-Galvis M, Wilson J, Reategui-Almonacid Y, Johnston L, Taylor AO, Sadek R, et al. Imatinib outcomes in chronic myeloid leukemia across diverse health care settings: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J [Internet]. 2026 Mar 23 [cited 2026 Apr 10];16[1]:38. Available from:

https://www.nature.com/articles/s41408-026-01485-z DOI: 10.1038/s41408-026-01485-z.

57. Hochhaus A, Kim D-W, Cortes JE, Sasaki K, Mauro MJ, Hughes TP, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase without BCR::ABL1T315I treated with at least 2 prior TKIs: Phase 1 final results. Leukemia [Internet]. 2025 May [cited 2026 Apr 10];39[5]:1114–23. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-025-02578-7 DOI: 10.1038/s41375-025-02578-7.

58. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. Blood Cancer J [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 2026 Apr 10];13[1]:58. Available from: https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9 DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.

59. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2020 Apr [cited 2026 Apr 10];34[4]:966–84. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2 DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.

60. Cortes JE, Jiang Q, Wang J, Weng J, Zhu H, Liu X, et al. Dasatinib vs. imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) who have not achieved an optimal response to 3 months of imatinib therapy: the DASCERN randomized study. Leukemia [Internet]. 2020 Aug [cited 2026 Apr 10];34[8]:2064–73. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-020-0805-1 DOI: 10.1038/s41375-020-0805-1.

61. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021 Feb;35[2]:440–53. DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.

62. Li S, He J, Zhang X, Cai Y, Liu J, Nie X, et al. Cardiovascular adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib: A

systematic review, meta-analysis and integrative bioinformatics analysis. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022 Nov 8 [cited 2026 Apr 10];9. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.966182/full DOI: 10.3389/fcvm.2022.966182.

63. Smith BD, Brümmendorf TH, Roboz GJ, Gambacorti-Passerini C, Charbonnier A, Viqueira A, et al. Efficacy and safety of bosutinib in patients treated with prior imatinib and/or dasatinib and/or nilotinib: Subgroup analyses from the phase 4 BYOND study. Leuk Res. 2024 Apr;139:107481. DOI: 10.1016/j.leukres.2024.107481.

64. Kantarjian HM, Jabbour EJ, Lipton JH, Castagnetti F, Brümmendorf TH. A Review of the Therapeutic Role of Bosutinib in Chronic Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024 May;24[5]:285–97. DOI: 10.1016/j.clml.2024.01.005.

65. Kantarjian HM, Chifotides HT, Haddad FG, Short NJ, Loghavi S, Jabbour E. Ponatinib-review of historical development, current status, and future research. American Journal of Hematology [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 10];99[8]:1576–85. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.27355 DOI: 10.1002/ajh.27355.

66. Bourne G, Bhatia R, Jamy O. Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Med [Internet]. 2024 Apr 27 [cited 2026 Apr 10];13[9]:2567. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11084227/ DOI: 10.3390/jcm13092567.

67. Hughes TP, Yong ASM, Ross DM. The evolution of treatment-free remission. Blood [Internet]. 2025 Feb 27 [cited 2026 Apr 10];145[9]:921–30. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2024026310 DOI: 10.1182/blood.2024026310.

68. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2025 Nov [cited 2026 Apr 10];60[11]:1499–525. Available from: https://www.nature.com/articles/s41409-025-02701-3 DOI: 10.1038/s41409-025-02701-3.

69. Janssen L, Hopman MTE, Swaans GJA, Allard NAE, Boss M, Lobeek D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on glucose control and insulin regulation in patients with chronic myeloid leukemia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2023 Mar 1;324[3]:E209–16. DOI: 10.1152/ajpendo.00163.2022.

70. Özmen D, Alpaydın DD, Saldoğan MA, Eşkazan AE. A safety review of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. Expert Opin Drug Saf. 2024 Apr;23[4]:411–23. DOI: 10.1080/14740338.2024.2331190.

71. Sayın S, Yıldırım M, Erdoğdu B, Kaplan O, Koç E, Bulduk T, et al. Metabolomic Profiling and Bioanalysis of Chronic Myeloid Leukemia: Identifying Biomarkers for Treatment Response and Disease Monitoring. Metabolites [Internet]. 2025 June [cited 2026 Apr 10];15[6]:376. Available from: https://www.mdpi.com/2218-1989/15/6/376 DOI: 10.3390/metabo15060376.

72. Mancini C, Menegazzi G, Peppicelli S, Versienti G, Guasti D, Pieraccini G, et al. BCR::ABL1 expression in chronic myeloid leukemia cells in low oxygen is regulated by glutamine via CD36-mediated fatty acid uptake. Cancer Cell Int. 2025 May 14;25[1]:176. DOI: 10.1186/s12935-025-03805-y.

73. Arya Y, Syal A, Egert D, Casipit BA, Dourado C, Leighton JC. Impact of Protein Energy Malnutrition on Hospitalized Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A United States Population-Based Cohort Study. Blood [Internet]. 2024 Nov 5 [cited 2026 Apr 10];144[Supplement 1]:7941. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2024-194092 DOI: 10.1182/blood-2024-194092.

74. Jiang Y, Zhang D, He X, Chen C, Xie L, Liu L, et al. BCAT1 contributes to the development of TKI-resistant CML. Cell Oncol (Dordr). 2025 Apr;48[2]:411–24. DOI: 10.1007/s13402-024-01003-y.

75. He Y, Duan W, Xu P, Lin T, Xiang Q, Dong B, et al. Exploring the impact of interleukins on sarcopenia development: A systematic review and meta-analysis. Experimental Gerontology [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2026 Apr 10];193:112480. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556524001220 DOI: 10.1016/j.exger.2024.112480.

76. Tinsley-Vance SM, Mason TM, Komrokji RS. An integrative review of cancer-related cachexia and sarcopenia: A different focus in malignant hematology. Health Sciences Review [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Apr 10];13:100205. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772632024000588 DOI: 10.1016/j.hsr.2024.100205.

77. Gonçalves DC, Gomes SP, Seelaender M. Metabolic, Inflammatory, and Molecular Impact of Cancer Cachexia on the Liver. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2024 Jan [cited 2026 Apr 10];25[22]:11945. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/11945 DOI: 10.3390/ijms252211945.

78. Harrington P, Dillon R, Radia D, McLornan D, Woodley C, Asirvatham S, et al. Chronic myeloid leukaemia patients at diagnosis and resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy display exhausted T-cell phenotype. Br J Haematol. 2022 Sept;198[6]:1011–5. DOI: 10.1111/bjh.18302.

79. Xiong J, Chen K, Huang W, Huang M, Cao F, Wang Y, et al. Prevalence and effect on survival of pre-treatment sarcopenia in patients with hematological malignancies: a meta-analysis. Front Oncol [Internet]. 2023 Oct 6 [cited 2026 Apr 10];13. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1249353/full DOI: 10.3389/fonc.2023.1249353.

80. Roa-Chamorro R, Puerta-Puerta JM, Torres-Quintero L, Jaén-Águila F, González-Bustos P, Rodríguez-Gil MÁ, et al. Concentration of low-density lipoproteins (LDL) is significantly reduced after nilotinib discontinuation. Sci Rep [Internet]. 2023 July 21 [cited 2026 Apr 10];13[1]:11781. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-023-39057-x DOI: 10.1038/s41598-023-39057-x.

81. Tolland M, Ross DM, White D, Hughes TP, Pagani IS. Lipid Storage and Therapy Resistance in Chronic Myeloid Leukaemia: A Novel Perspective on Targeting Metabolic Vulnerabilities. Cancers [Internet]. 2025 Jan [cited 2026 Apr 10];17[18]:3033. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/17/18/3033 DOI: 10.3390/cancers17183033.

82. Saez Perdomo MN, Stuckey R, González-Pérez E, Sánchez-Sosa S, Estupiñan-Cabrera P, Lakhwani Lakhwani S, et al. The Cardiovascular Event Risk Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors and the Lipid Profile in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Hematology Reports [Internet]. 2024 Mar [cited 2026 Apr 10];16[1]:140–50. Available from: https://www.mdpi.com/2038-8330/16/1/15 DOI: 10.3390/hematolrep16010015.

83. Fernando F, Andres MS, Claudiani S, Kermani NZ, Ceccarelli G, Innes AJ, et al. Cardiovascular events in CML patients treated with Nilotinib: validation of the HFA-ICOS baseline risk score. Cardio-Oncology [Internet]. 2024 July 15 [cited 2026 Apr 10];10[1]:42. Available from: https://doi.org/10.1186/s40959-024-00245-x DOI: 10.1186/s40959-024-00245-x.

84. Erratum: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 May 31;24[6]:e98. DOI: 10.1093/ehjci/jead080.

85. Tan Y, Xue R, Pan Y, He Z, Hu X, Li Y, et al. Cancer cachexia: molecular basis and therapeutic advances. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2026 Jan 13 [cited 2026 Apr 10];11[1]:16. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-025-02331-7 DOI: 10.1038/s41392-025-02331-7.

86. Xie Y, Zeng Q, Chen Z, Song J, Wang F, Liu D, et al. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. Cell Death Dis [Internet]. 2025 Apr 13 [cited 2026 Apr 10];16[1]:282. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-025-07594-0 DOI: 10.1038/s41419-025-07594-0.

87. Wang J-D, Wang J-X, Lin Z-L, Xu N, Zhang L, Liu J-J, et al. GPX1 confers resistance to metabolic stress in BCR/ABL-T315I mutant chronic myeloid leukemia cells. Cell Death Discov [Internet]. 2025 May 9 [cited 2026 Apr 10];11[1]:229. Available

from: https://www.nature.com/articles/s41420-025-02502-z DOI: 10.1038/s41420-025-02502-z.

88. Mugiya T, Mothibe M, Khathi A, Ngubane P, Sibiya N. Glycaemic abnormalities induced by small molecule tryosine kinase inhibitors: a review. Front Pharmacol [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2026 Apr 10];15. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1355171/full DOI: 10.3389/fphar.2024.1355171.

89. Moriello C, De Rosa C, D'Angelo S, Pasquale P. Polyphenols and Chronic Myeloid Leukemia: Emerging Therapeutic Opportunities. Hemato [Internet]. 2025 Sept [cited 2026 Apr 10];6[3]:28. Available from: https://www.mdpi.com/2673-6357/6/3/28 DOI: 10.3390/hemato6030028.

90. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Feb;22[1]:43–69. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0007.

91. Yang H, Ying J, Zu T, Meng X-M, Jin J. Insights into renal damage in hyperuricemia: Focus on renal protection (Review). Mol Med Rep. 2025 Mar;31[3]:59. DOI: 10.3892/mmr.2024.13424.

92. Kunlayawutipong T, Rattanathammethee T, Punnachet T, Hantrakun N, Piriyakhuntorn P, Hantrakool S, et al. Prevalence and risk factors for hyperuricemia and hyperuricosuria in patients with hematologic malignancies. Front Med [Internet]. 2024 May 30 [cited 2026 Apr 10];11. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1343000/full DOI: 10.3389/fmed.2024.1343000.

93. Gartenberg A, Winkel M, Leonard N. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia treated successfully with allopurinol. Am J Emerg Med. 2024 Apr;78:242.e1-242.e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.11.010.

94. Adeyinka A, Kaur A, Bashir K. Tumor Lysis Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985/

95. Ashaq MS, Zhou Q, Li Z, Zhao B. Novel targeted therapies in chronic myeloid leukemia. Pharmaceutical Science Advances [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Apr 10];2:100052. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2773216924000187 DOI: 10.1016/j.pscia.2024.100052.

96. Rattigan KM, Zarou MM, Helgason GV. Metabolism in stem cell–driven leukemia: parallels between hematopoiesis and immunity. Blood [Internet]. 2023 May 25 [cited 2026 Apr 10];141[21]:2553–65. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2022018258 DOI: 10.1182/blood.2022018258.

97. Roy Moulik N, Athale U, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Complications at Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. Pediatric Blood & Cancer [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 10];72[10]:e31946. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.31946 DOI: 10.1002/pbc.31946.

98. Salaverry LS, Lombardo T, Cabral-Lorenzo MC, Gil-Folgar ML, Rey-Roldán EB, Kornblihtt LI, et al. Metabolic plasticity in blast crisis-chronic myeloid leukaemia cells under hypoxia reduces the cytotoxic potency of drugs targeting mitochondria. Discov Oncol. 2022 July 8;13[1]:60. DOI: 10.1007/s12672-022-00524-y.

99. Qiu S, Sheth V, Yan C, Liu J, Chacko BK, Li H, et al. Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells. Blood [Internet]. 2023 Aug 10 [cited 2026 Apr 10];142[6]:574–88. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10447615/ DOI: 10.1182/blood.2022018196.

100. Deneberg S. A Current Overview of Quality-of-Life Research in Chronic Myeloid Leukemia (CML). Cancers [Internet]. 2026 Jan [cited 2026 Apr 10];18[7]:1133. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/18/7/1133 DOI: 10.3390/cancers18071133.

101. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/

102. Nimmana BK, Rout P. Hyperammonemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557504/

103. García-Díaz HC, Eremiev S, Gómez-Alonso J, Veas Rodriguez J, Farriols A, Carreras MJ, et al. Hyperammonemic encephalopathy after tyrosine kinase inhibitors: A literature review and a case example. J Oncol Pharm Pract. 2024 Apr;30[3]:576–83. DOI: 10.1177/10781552231225188.

104. Adeyinka A, Kaur A, Bashir K. Tumor Lysis Syndrome. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 Apr 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK518985/

105. Howard SC, Avagyan A, Workeneh B, Pui C-H. Tumour lysis syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2026 Apr 10];10[1]:58. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-024-00542-w DOI: 10.1038/s41572-024-00542-w.

106. Janssen L, Blijlevens NMA, Drissen MMCM, Bakker EA, Nuijten MAH, Janssen JJWM, et al. Fatigue in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy: predictors and the relationship with physical activity. Haematologica [Internet]. 2020 July 2 [cited 2026 Apr 10];106[7]:1876–82. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8252933/ DOI: 10.3324/haematol.2020.247767.

107. Aghel N, Lipton JH. Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC: CardioOncology [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2026 Apr 10];7[6]:668–82. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666087325002509 DOI: 10.1016/j.jaccao.2025.06.007.

108. Sekar AJ, Sakthivel S, Valsala Gopalakrishnan A, Vashishth R, Murali R. An Overview of Chronic Myeloid Leukemia Treatment: From Tyrosine Kinase Inhibitors to Novel and Emerging Therapies. European Journal of Haematology [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 10];116[5]:480–500. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.70110 DOI: 10.1111/ejh.70110.

109. Saadati S, Godini R, Reddy A, Teede H, Mousa A. Metabolic crossroads in insulin resistance: exploring lipid dysregulation and inflammation. Front Immunol [Internet]. 2025 Nov 25 [cited 2026 Apr 10];16. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1692742/full DOI: 10.3389/fimmu.2025.1692742.

110. Lv X, Ding S. Unraveling the role of STAT3 in Cancer Cachexia: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. Front Endocrinol [Internet]. 2025 July 9 [cited 2026 Apr 10];16. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1608612/full DOI: 10.3389/fendo.2025.1608612.

111. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela J-M, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2023 Nov [cited 2026 Apr 10];37[11]:2150–67. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.

112. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/

113. Aghel N, Gustafson D, Delgado D, Atenafu EG, Fish JE, Lipton JH. High sensitivity c-reactive protein and circulating biomarkers of endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. Leuk Lymphoma. 2023 Dec;64[12]:2008–17. DOI: 10.1080/10428194.2023.2242990.

114. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2023 July 7 [cited 2026 Apr 11];8[1]:262. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-023-01469-6 DOI: 10.1038/s41392-023-01469-6.

115. Menegazzi G, Desideri D, Biagioni A, Rovida E, Dello Sbarba P, Peppicelli S. Lactate-mediated activation of GPR81 regulates BCR/Abl protein expression in

chronic myeloid leukemia cells selected under low oxygen tension. J Pathol. 2025 Dec;267[4]:399–409. DOI: 10.1002/path.6492.

116. Ahmed K, Kaddoura R, Yassin MA. A practical guide to managing hypertension, hyperlipidemia, and hyperglycemia in patients with chronic myeloid leukemia. Front Med [Internet]. 2022 Dec 7 [cited 2026 Jan 21];9. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.1025392/full DOI: 10.3389/fmed.2022.1025392.

117. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. Blood Cancer J [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 2026 Apr 11];13[1]:58. Available from: https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9 DOI: 10.1038/s41408-023-00823-9.

118. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrri A, Pergialiotis V. Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: A meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2019 Aug;44[4]:525–33. DOI: 10.1111/jcpt.12839.

119. Howard SC, Avagyan A, Workeneh B, Pui C-H. Tumour lysis syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2026 Apr 11];10[1]:58. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-024-00542-w DOI: 10.1038/s41572-024-00542-w.

120. Aghel N, Gustafson D, Delgado D, Atenafu EG, Fish JE, Lipton JH. High sensitivity c-reactive protein and circulating biomarkers of endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. Leuk Lymphoma. 2023 Dec;64[12]:2008–17. DOI: 10.1080/10428194.2023.2242990.

121. Sayın S, Yıldırım M, Erdoğdu B, Kaplan O, Koç E, Bulduk T, et al. Metabolomic Profiling and Bioanalysis of Chronic Myeloid Leukemia: Identifying Biomarkers for Treatment Response and Disease Monitoring. Metabolites [Internet]. 2025 June [cited 2026 Apr 11];15[6]:376. Available from: https://www.mdpi.com/2218-1989/15/6/376 DOI: 10.3390/metabo15060376.

122. Tolland M, Ross DM, White D, Hughes TP, Pagani IS. Lipid Storage and Therapy Resistance in Chronic Myeloid Leukaemia: A Novel Perspective on Targeting

Metabolic Vulnerabilities. Cancers [Internet]. 2025 Jan [cited 2026 Apr 11];17[18]:3033. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/17/18/3033 DOI: 10.3390/cancers17183033.

123. Blanco Sánchez A, Gil Manso R, Carreño-Tarragona G, Paredes Ruiz D, González Olmedo J, Martínez-López J, et al. Multidisciplinary management in chronic myeloid leukemia improves cardiovascular risk measured by SCORE. Front Pharmacol [Internet]. 2023 July 19 [cited 2026 Apr 11];14. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1206893/full DOI: 10.3389/fphar.2023.1206893.

124. Adeyinka A, Kaur A, Bashir K. Tumor Lysis Syndrome. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 Apr 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK518985/

125. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 June;72[6]:744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.

126. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May;40[5]:2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

127. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48[1 Suppl 1]:S181–206. DOI: 10.2337/dc25-S009.

128. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care [Internet]. 2025 Dec 8 [cited 2026 Apr 11];49[Suppl 1]:S50–60. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12690170/ DOI: 10.2337/dc26-S003.

129. Sacha T, Krawczyk K. Ponatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia and increased cardiovascular risk: A review of management strategies. Hematol Transfus Cell Ther. 2025;47[1]:103675. DOI: 10.1016/j.htct.2024.04.124.

130. Taiwo KA, Ahmed IO, Asafa MA, Olarewaju OJ, Omoyiola OA, Oguns OO, et al. Pro-Inflammatory Cytokines in Patients With Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukaemia Treated With Imatinib: Any Role in the Monitoring of Treatment Response? Biomark Insights [Internet]. 2025 June 30 [cited 2026 Jan 16];20:11772719251351687. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12214318/ DOI: 10.1177/11772719251351687.

131. Maksten EF, Jensen JF, Thomsen G, Zenas DR, Jørgensen MP, Udby L, et al. Work Ability in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Danish Nationwide Cohort Study. Cancers [Internet]. 2025 Jan [cited 2026 Apr 11];17[9]:1585. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/17/9/1585 DOI: 10.3390/cancers17091585.

132. Wei S, Lv X, Xu Y, Ding S. Exercise-modulated IL-6 in cancer cachexia: molecular mechanisms and therapeutic potential. J Transl Med [Internet]. 2026 Jan 12 [cited 2026 Apr 11];24[1]:162. Available from: https://doi.org/10.1186/s12967-026-07690-5 DOI: 10.1186/s12967-026-07690-5.

133. Sahu M, Chaudhry S, sharma M, Saluja S, Jain A, Jain A. Assessment of TNF α and IL-6 Levels in Indian Patients of CML and their Correlation with Early Molecular Response: An Observational Study. Indian J Hematol Blood Transfus [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2026 Apr 11];41[4]:836–42. Available from: https://doi.org/10.1007/s12288-024-01947-z DOI: 10.1007/s12288-024-01947-z.

134. Alvarez AM, Trufen CEM, Buri MV, de Sousa MBN, Arruda-Alves FI, Lichtenstein F, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Modulates Expression of Genes Involved in Cytokines and Chemokine Pathways in Proliferative Myoblast Cells. Cells [Internet]. 2024 Jan [cited 2026 Apr 11];13[13]:1161. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/13/13/1161 DOI: 10.3390/cells13131161.

135. Joseph GT, Swain SK, Dhanda H, Kushwaha N, Kumari P, Khushalani MP, et al. Evaluating role of TNF-α in tyrosine kinase inhibitors-treated chronic myeloid leukemia. Front Hematol [Internet]. 2026 Feb 12 [cited 2026 Apr 11];5. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/hematology/articles/10.3389/frhem.2026.1709697/full DOI: 10.3389/frhem.2026.1709697.

136. Meng X, Zhang Y, Xu H, Zhang Y, He H, Ma J, et al. Advancing our understanding of the influence of myeloid-derived suppressor cells in chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2025 Sept 19 [cited 2026 Apr 11];151[10]:263. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12449292/ DOI: 10.1007/s00432-025-06315-6.

137. Lotfi N, Zhang G-X, Esmaeil N, Rostami A. Evaluation of the effect of GM-CSF blocking on the phenotype and function of human monocytes. Sci Rep [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2026 Apr 11];10[1]:1567. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-020-58131-2 DOI: 10.1038/s41598-020-58131-2.

138. Cai W, Fan T, Xiao C, Deng Z, Liu Y, Li C, et al. Neutrophils in cancer: At the crucial crossroads of anti-tumor and pro-tumor. Cancer Communications [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 12];45[8]:888–913. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cac2.70027 DOI: 10.1002/cac2.70027.

139. He S, Zheng L, Qi C. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the tumor microenvironment and their targeting in cancer therapy. Mol Cancer [Internet]. 2025 Jan 8 [cited 2026 Apr 12];24[1]:5. Available from: https://doi.org/10.1186/s12943-024-02208-3 DOI: 10.1186/s12943-024-02208-3.

140. Torres-Barrera P, Moreno-Lorenzana D, Alvarado-Moreno JA, García-Ruiz E, Lagunas C, Mayani H, et al. Cell Contact with Endothelial Cells Favors the In Vitro Maintenance of Human Chronic Myeloid Leukemia Stem and Progenitor Cells. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Jan [cited 2026 Apr 12];23[18]:10326. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/18/10326 DOI: 10.3390/ijms231810326.

141. Jain A, Uthayakumar A, Nathan B, singh swetha. Critical Leukostasis in Chronic Phase of CML: a Case Report. Journal of Medical and Radiation Oncology. 2024 July 30;Volume IV:70–4. DOI: 10.53011/JMRO.2024.01.10.

142. Cordani M, Rumio C, Bontempi G, Strippoli R, Marcucci F. Oxidative and Glycolytic Metabolism: Their Reciprocal Regulation and Dysregulation in Cancer. Cells

[Internet]. 2025 Jan [cited 2026 Apr 12];14[15]:1177. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/14/15/1177 DOI: 10.3390/cells14151177.

143. Dunn J, Grider MH. Physiology, Adenosine Triphosphate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 12]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553175/

144. Kusaba K, Watanabe T, Kidoguchi K, Yamamoto Y, Tomoda A, Hoshiko T, et al. Targeting Oxidative Phosphorylation with a Novel Thiophene Carboxamide Increases the Efficacy of Imatinib against Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia. Int J Mol Sci. 2024 Oct 15;25[20]:11093. DOI: 10.3390/ijms252011093.

145. Feng L, Ding R, Qu X, Li Y, Shen T, Wang L, et al. BCR-ABL triggers a glucose-dependent survival program during leukemogenesis through the suppression of TXNIP. Cell Death Dis [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 2026 Apr 12];14[4]:287. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-023-05811-2 DOI: 10.1038/s41419-023-05811-2.

146. Häselbarth L, Gamali S, Saul D, Krumbholz M, Böttcher-Loschinski R, Böttcher M, et al. Synergistic lethality in chronic myeloid leukemia – targeting oxidative phosphorylation and unfolded protein response effectively complements tyrosine kinase inhibitor treatment. BMC Cancer [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2026 Apr 12];23[1]:1153. Available from: https://doi.org/10.1186/s12885-023-11623-6 DOI: 10.1186/s12885-023-11623-6.

147. Bose S, Zhang C, Le A. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond. In: The Heterogeneity of Cancer Metabolism [Internet] 2nd edition [Internet]. Springer; 2021 [cited 2026 Apr 12]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573693/ DOI: 10.1007/978-3-030-65768-0_1.

148. De Leon-Oliva D, González-Prieto P, De Castro-Martinez P, Boaru DL, Laguna-Hernández P, Fraile-Martinez O, et al. Revisiting the biological role of the Warburg effect: Evolving perspectives on cancer metabolism. Pathology - Research and Practice [Internet]. 2025 Sept 1 [cited 2026 Apr 12];273:156151. Available from:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033825003449 DOI: 10.1016/j.prp.2025.156151.

149. Du H, Xu T, Yu S, Wu S, Zhang J. Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2025 Aug 4 [cited 2026 Apr 12];10[1]:245. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-025-02311-x DOI: 10.1038/s41392-025-02311-x.

150. Fu X, Zhu Y, Lu X, Gao X, Xin L, Ren Y, et al. ACSS1 co-opts acetyl-CoA metabolism to drive DNA repair and undermine radiotherapy efficacy in breast cancer. Cell Death Dis [Internet]. 2025 Dec 18 [cited 2026 Apr 12];17[1]:119. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-025-08300-w DOI: 10.1038/s41419-025-08300-w.

151. Zhong H, Pan R, Ouyang Y, Xiao T, Gu W, Yang H, et al. Targeting mitochondrial homeostasis as a cancer treatment strategy: current status and future prospects. Mol Cancer [Internet]. 2026 Jan 27 [cited 2026 Apr 12];25[1]:38. Available from: https://doi.org/10.1186/s12943-026-02571-3 DOI: 10.1186/s12943-026-02571-3.

152. Wang J-D, Wang J-X, Lin Z-L, Xu N, Zhang L, Liu J-J, et al. GPX1 confers resistance to metabolic stress in BCR/ABL-T315I mutant chronic myeloid leukemia cells. Cell Death Discov [Internet]. 2025 May 9 [cited 2026 Apr 12];11[1]:229. Available from: https://www.nature.com/articles/s41420-025-02502-z DOI: 10.1038/s41420-025-02502-z.

153. TeSlaa T, Ralser M, Fan J, Rabinowitz JD. The pentose phosphate pathway in health and disease. Nat Metab [Internet]. 2023 Aug [cited 2026 Apr 12];5[8]:1275–89. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11251397/ DOI: 10.1038/s42255-023-00863-2.

154. Duan H, Lai Q, Jiang Y, Yang L, Deng M, Lin Z, et al. Chiglitazar diminishes the warburg effect through PPARγ/mTOR/PKM2 and increases the sensitivity of imatinib in chronic myeloid leukemia. Exp Hematol Oncol [Internet]. 2024 Dec 18 [cited 2026 Apr 12];13[1]:121. Available from: https://doi.org/10.1186/s40164-024-00589-1 DOI: 10.1186/s40164-024-00589-1.

155. Li Y, Zeng P, Xiao J, Huang P, Liu P. Modulation of energy metabolism to overcome drug resistance in chronic myeloid leukemia cells through induction of autophagy. Cell Death Discov [Internet]. 2022 Apr 20 [cited 2026 Apr 12];8[1]:212. Available from: https://www.nature.com/articles/s41420-022-00991-w DOI: 10.1038/s41420-022-00991-w.

156. Caprino F, Valentino I, Bruzzese A, Ganino L, Mesuraca M, Citraro R, et al. Targeting Mitochondrial Vulnerabilities in Chronic Myeloid Leukemia: From Pathobiology to Novel Therapeutic Opportunities. Cancers [Internet]. 2026 Jan [cited 2026 Apr 12];18[6]:982. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/18/6/982 DOI: 10.3390/cancers18060982.

157. Kausar MA, Anwar S, Khan YS, Saleh AA, Ahmed MAA, Kaur S, et al. Autophagy and Cancer: Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches for Chronic Myeloid Leukemia. Biomolecules [Internet]. 2025 Feb [cited 2026 Apr 12];15[2]:215. Available from: https://www.mdpi.com/2218-273X/15/2/215 DOI: 10.3390/biom15020215.

158. Chen Z, Han F, Du Y, Shi H, Zhou W. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2023 Feb 17 [cited 2026 Apr 12];8[1]:70. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-023-01332-8 DOI: 10.1038/s41392-023-01332-8.

159. Wang C, Ma C, Xu Y, Chang S, Wu H, Yan C, et al. Dynamics of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex revealed by in-situ structural analysis. Nat Commun [Internet]. 2025 Jan 22 [cited 2026 Apr 12];16[1]:917. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-025-56171-8 DOI: 10.1038/s41467-025-56171-8.

160. Zhou F-Q. Pyruvate as a Potential Beneficial Anion in Resuscitation Fluids. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022 July 12 [cited 2026 Apr 12];9:905978. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9382911/ DOI: 10.3389/fmed.2022.905978.

161. Olek RA, Kujach S, Radak Z. Current knowledge about pyruvate supplementation: A brief review. Sports Med Health Sci [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2026 Apr 12];6[4]:295–301. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11411338/ DOI: 10.1016/j.smhs.2024.02.007.

162. Sun Y, Wang Y, Xing Z, Li D, Wang R, Chen B, et al. Structure of human mitochondrial pyruvate carrier MPC1 and MPC2 complex. Nat Commun [Internet]. 2025 July 21 [cited 2026 Apr 12];16[1]:6700. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-025-61939-z DOI: 10.1038/s41467-025-61939-z.

163. Rattigan KM, Brabcova Z, Sarnello D, Zarou MM, Roy K, Kwan R, et al. Pyruvate anaplerosis is a targetable vulnerability in persistent leukaemic stem cells. Nat Commun [Internet]. 2023 Aug 17 [cited 2026 Apr 12];14[1]:4634. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-023-40222-z DOI: 10.1038/s41467-023-40222-z.

164. Patel SB, Nemkov T, Stefanoni D, Benavides GA, Bassal MA, Crown BL, et al. Metabolic alterations mediated by STAT3 promotes drug persistence in CML. Leukemia [Internet]. 2021 Dec [cited 2026 Apr 12];35[12]:3371–82. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-021-01315-0 DOI: 10.1038/s41375-021-01315-0.

165. Silvano A, Menegazzi G, Peppicelli S, Mancini C, Biagioni A, Tubita A, et al. Lactate Maintains BCR/Abl Expression and Signaling in Chronic Myeloid Leukemia Cells Under Nutrient Restriction. Oncol Res. 2022 May 4;29[1]:33–46. DOI: 10.3727/096504022X16442289212164.

166. Erdem A, Marin S, Pereira-Martins DA, Cortés R, Cunningham A, Pruis MG, et al. The Glycolytic Gatekeeper PDK1 defines different metabolic states between genetically distinct subtypes of human acute myeloid leukemia. Nat Commun [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2026 Apr 12];13[1]:1105. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-022-28737-3 DOI: 10.1038/s41467-022-28737-3.

167. Erdem A, Kaye S, Caligiore F, Johanns M, Leguay F, Schuringa JJ, et al. Lactate dehydrogenase A-coupled NAD+ regeneration is critical for acute myeloid leukemia cell survival. Cancer Metab [Internet]. 2025 May 19 [cited 2026 Apr 12];13[1]:22. Available from: https://doi.org/10.1186/s40170-025-00392-4 DOI: 10.1186/s40170-025-00392-4.

168. Geppert J, Rohm M. Cancer cachexia: biomarkers and the influence of age. Molecular Oncology [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 12];18[9]:2070–86. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1878-0261.13590 DOI: 10.1002/1878-0261.13590.

169. Janssen L, Blijlevens NMA, Drissen MMCM, Bakker EA, Nuijten MAH, Janssen JJWM, et al. Fatigue in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy: predictors and the relationship with physical activity. Haematologica [Internet]. 2021 [cited 2026 Apr 12];106[7]:1876–82. Available from: https://haematologica.org/article/view/9797 DOI: 10.3324/haematol.2020.247767.

170. Liu Y, Dantas E, Ferrer M, Miao T, Qadiri M, Liu Y, et al. Hepatic gluconeogenesis and PDK3 upregulation drive cancer cachexia in flies and mice. Nat Metab [Internet]. 2025 Apr [cited 2026 Apr 12];7[4]:823–41. Available from: https://www.nature.com/articles/s42255-025-01265-2 DOI: 10.1038/s42255-025-01265-2.

171. Wyart E, Carrà G, Angelino E, Penna F, Porporato PE. Systemic metabolic crosstalk as driver of cancer cachexia. Trends in Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2025 Sept 1 [cited 2026 Apr 12];36[9]:815–26. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276024003278 DOI: 10.1016/j.tem.2024.12.005.

172. Nuyttens L, Vandewalle J, Libert C. Sepsis-induced changes in pyruvate metabolism: insights and potential therapeutic approaches. EMBO Mol Med [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2026 Apr 12];16[11]:2678–98. Available from: https://doi.org/10.1038/s44321-024-00155-6 DOI: 10.1038/s44321-024-00155-6.

173. Lanzetti L. Oncometabolites at the crossroads of genetic, epigenetic and ecological alterations in cancer. Cell Death Differ [Internet]. 2024 Dec [cited 2026 Apr

12];31[12]:1582–94. Available from: https://www.nature.com/articles/s41418-024-01402-6 DOI: 10.1038/s41418-024-01402-6.

174. Zhang Y, Peng Q, Zheng J, Yang Y, Zhang X, Ma A, et al. The function and mechanism of lactate and lactylation in tumor metabolism and microenvironment. Genes & Diseases [Internet]. 2023 Sept 1 [cited 2026 Apr 12];10[5]:2029–37. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222002690 DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.006.

175. Xiong J, He J, Zhu J, Pan J, Liao W, Ye H, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m6A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells. Mol Cell. 2022 May 5;82[9]:1660-1677.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.

176. Chen J, Huang Z, Chen Y, Tian H, Chai P, Shen Y, et al. Lactate and lactylation in cancer. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2025 Feb 12 [cited 2026 Apr 12];10[1]:38. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-024-02082-x DOI: 10.1038/s41392-024-02082-x.

177. Dong Z, Yuan Z, Jin T, Gao C, Wang X, Xu F. Lactate at the crossroads of tumor metabolism and immune escape: a new frontier in cancer therapy. J Transl Med [Internet]. 2025 Nov 7 [cited 2026 Apr 12];23:1239. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12595878/ DOI: 10.1186/s12967-025-07272-x.

178. Baddam S, Tubben RE. Lactic Acidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 12]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/

179. Wang C, Lv Z, Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. J Int Med Res. 2022 Jan;50[1]:3000605211067749. DOI: 10.1177/03000605211067749.

180. Falter F, Tisherman SA, Perrino AC, Kumar AB, Bush S, Nordström L, et al. Serial Lactate in Clinical Medicine - A Narrative Review. J Intensive Care Med. 2026 Mar;41[3]:175–85. DOI: 10.1177/08850666241303460.

181. Bociek RG, Lunning M. Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2025 Sept 18;393[11]:1104–16. DOI: 10.1056/NEJMra2300923.

182. Moreno-Ocampo JD, Pardiño-Vega MÁ, Herrera-González NE. Unraveling the connection: M2 macrophage polarization and cancer metabolism. Explor Immunol [Internet]. 2025 Aug 5 [cited 2026 Apr 12];5:1003205. Available from: https://www.explorationpub.com/Journals/ei/Article/1003205 DOI: 10.37349/ei.2025.1003205.

183. Gu X-Y, Yang J-L, Lai R, Zhou Z-J, Tang D, Hu L, et al. Impact of lactate on immune cell function in the tumor microenvironment: mechanisms and therapeutic perspectives. Front Immunol. 2025;16:1563303. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1563303.

184. Hsieh Y-C, Kirschner K, Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. Leukemia [Internet]. 2021 May [cited 2026 Apr 12];35[5]:1229–42. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-021-01238-w DOI: 10.1038/s41375-021-01238-w.

185. Jin X, Zhang N, Yan T, Wei J, Hao L, Sun C, et al. Lactate-mediated metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages: implications for tumor progression and therapeutic potential. Front Immunol [Internet]. 2025 May 13 [cited 2026 Apr 12];16:1573039. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12106438/ DOI: 10.3389/fimmu.2025.1573039.

186. Ammar N, Hildebrandt M, Geismann C, Röder C, Gemoll T, Sebens S, et al. Monocarboxylate Transporter-1 (MCT1)-Mediated Lactate Uptake Protects Pancreatic Adenocarcinoma Cells from Oxidative Stress during Glutamine Scarcity Thereby Promoting Resistance against Inhibitors of Glutamine Metabolism. Antioxidants (Basel). 2023 Sept 30;12[10]:1818. DOI: 10.3390/antiox12101818.

187. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2018 May 7 [cited 2026 Apr 12];13[5]:805–14. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5969479/ DOI: 10.2215/CJN.10110917.

188. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2026 Apr 12];33[suppl_3]:iii12–21. Available from: https://doi.org/10.1093/ndt/gfy224 DOI: 10.1093/ndt/gfy224.

189. Bowry SK, Kotanko P, Himmele R, Tao X, Anger M. The membrane perspective of uraemic toxins: which ones should, or can, be removed? Clin Kidney J [Internet]. 2021 Dec 27 [cited 2026 Apr 12];14[Supplement_4]:i17–31. Available from: https://doi.org/10.1093/ckj/sfab202 DOI: 10.1093/ckj/sfab202.

190. Kawanishi H. Middle Molecular Uremic Toxin and Blood Purification Therapy. J Clin Med [Internet]. 2024 Jan 23 [cited 2026 Apr 12];13[3]:647. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10856111/ DOI: 10.3390/jcm13030647.

191. Bütow M, Testaquadra FJ, Baumeister J, Maié T, Chatain N, Jaquet T, et al. Targeting cytokine-induced leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia by IKK2-inhibition. Haematologica [Internet]. 2023 [cited 2026 Apr 12];108[4]:1179–85. Available from: https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.280922 DOI: 10.3324/haematol.2022.280922.

192. Huang J, Wen T, Wei H, Kang J, Lu J, Zhou T, et al. Pathophysiological mechanisms and emerging therapeutic strategies for muscle wasting: an integrative review. Front Physiol [Internet]. 2025 Oct 27 [cited 2026 Apr 12];16. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2025.1674892/full DOI: 10.3389/fphys.2025.1674892.

193. Adeyinka A, Kaur A, Bashir K. Tumor Lysis Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 11]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985/

194. Allegra A, Mirabile G, Caserta S, Stagno F, Russo S, Pioggia G, et al. Oxidative Stress and Chronic Myeloid Leukemia: A Balance between ROS-Mediated Pro- and Anti-Apoptotic Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors. Antioxidants (Basel). 2024 Apr 13;13[4]:461. DOI: 10.3390/antiox13040461.

195. Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P. From Physicochemical Classification to Multidimensional Insights: A Comprehensive Review of Uremic Toxin Research. Toxins [Internet]. 2025 June [cited 2026 Apr 12];17[6]:295. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6651/17/6/295 DOI: 10.3390/toxins17060295.

196. Jyrkäs J, Tolonen A. Hepatic in vitro metabolism of peptides; Comparison of human liver S9, hepatocytes and Upcyte hepatocytes with cyclosporine A, leuprorelin, desmopressin and cetrorelix as model compounds. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2026 Apr 12];196:113921. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708521000339 DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113921.

197. Glorieux G, Vanholder R, Van Biesen W, Pletinck A, Schepers E, Neirynck N, et al. Free p-cresyl sulfate shows the highest association with cardiovascular outcome in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2021 June 1 [cited 2026 Apr 12];36[6]:998–1005. Available from: https://doi.org/10.1093/ndt/gfab004 DOI: 10.1093/ndt/gfab004.

198. Sun C-Y, Li J-R, Wang Y-Y, Lin S-Y, Ou Y-C, Lin C-J, et al. Indoxyl sulfate caused behavioral abnormality and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy. Aging (Albany NY) [Internet]. 2021 Feb 17 [cited 2026 Apr 12];13[5]:6681–701. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7993681/ DOI: 10.18632/aging.202523.

199. Bobot M, Guedj E, Resseguier N, Faraut J, Garrigue P, Nail V, et al. Increased Blood-Brain Barrier Permeability and Cognitive Impairment in Patients With ESKD. Kidney International Reports [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2026 Apr 12];9[10]:2988–95. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024924018515 DOI: 10.1016/j.ekir.2024.07.021.

200. Togao M, Asakawa N, Wagai G, Ohta-Takada Y, Otsuka J, Ando M, et al. Dual effects of indoxyl sulfate on modulation of human hepatic CYP3A activity, with individual differences. PLOS ONE [Internet]. 2025 July 10 [cited 2026 Apr 12];20[7]:e0328182. Available from:

https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0328182 DOI: 10.1371/journal.pone.0328182.

201. Asim A, Wang F, Pu D, Wang S, Wang D, Li W, et al. How Uremic Toxins Alter Atorvastatin Disposition: Molecular Mechanisms of Inhibition of the Enzyme CYP3A4. Balkan Med J. 2025 Jan 2;42[1]:37–44. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-9-12.

202. André C, Choukroun G, Bennis Y, Kamel S, Lemaire-Hurtel AS, Masmoudi K, et al. Potential interactions between uraemic toxins and drugs: an application in kidney transplant recipients treated with calcineurin inhibitors. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2026 Apr 12];37[11]:2284–92. Available from: https://doi.org/10.1093/ndt/gfab114 DOI: 10.1093/ndt/gfab114.

203. Li Q, Zhang S, Wu Q-J, Xiao J, Wang Z-H, Mu X-W, et al. Serum total indoxyl sulfate levels and all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients: a prospective cohort study. BMC Nephrol [Internet]. 2022 June 28 [cited 2026 Apr 12];23[1]:231. Available from: https://doi.org/10.1186/s12882-022-02862-z DOI: 10.1186/s12882-022-02862-z.

204. Brigden A, Parslow RM, Gaunt D, Collin SM, Jones A, Crawley E. Defining the minimally clinically important difference of the SF-36 physical function subscale for paediatric CFS/ME: triangulation using three different methods. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2018 Oct 19 [cited 2026 Apr 12];16[1]:202. Available from: https://doi.org/10.1186/s12955-018-1028-2 DOI: 10.1186/s12955-018-1028-2.

205. Zhang Y, Xi X, Huang Y. The anchor design of anchor-based method to determine the minimal clinically important difference: a systematic review. Health Qual Life Outcomes. 2023 July 15;21[1]:74. DOI: 10.1186/s12955-023-02157-3.

206. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions [Internet]. [cited 2026 Apr 12]. Available from: https://www.rand.org/health/surveys/mos/36-item-short-form/scoring.html

207. Pilz MJ, Loth FLC, Nolte S, Thurner AMM, Gamper E-M, Anota A, et al. General population normative values for the EORTC QLQ-C30 by age, sex, and health condition for the French general population. J Patient Rep Outcomes [Internet]. 2024

May 2 [cited 2026 Apr 12];8[1]:48. Available from: https://doi.org/10.1186/s41687-024-00719-7 DOI: 10.1186/s41687-024-00719-7.

208. Clarke NA, Braverman J, Worthy G, Shaw JW, Bennett B, Dhanda D, et al. A Review of Meaningful Change Thresholds for EORTC QLQ-C30 and FACT-G Within Oncology. Value in Health [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2026 Apr 12];27[4]:458–68. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301524000019 DOI: 10.1016/j.jval.2023.12.012.

209. Efficace F, Iurlo A, Patriarca A, Stagno F, Bee P-C, Ector G, et al. Validation and reference values of the EORTC QLQ-CML24 questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2021 Mar;62[3]:669–78. DOI: 10.1080/10428194.2020.1838509.

210. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care. 1994 Jan;32[1]:40–66. DOI: 10.1097/00005650-199401000-00004.

211. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Ozer S, Akbiyik DI, Bottomley A. Understanding the reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in Turkish cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl). 2008 Jan;17[1]:98–104. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2007.00827.x.

212. Chronic Myeloid Leukaemia [Internet]. EORTC - Quality of Life. [cited 2026 Apr 12]. Available from: https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-cml24/

213. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai J-S, Rosen S, et al. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire. Value in Health [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2026 Apr 12];15[8]:1051–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301512039320 DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.2210.

214. Williams LA, Gonzalez AGG, Ault P, Mendoza TR, Sailors ML, Williams JL, et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic

myeloid leukemia. Blood [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2026 Apr 12];122[5]:641–7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3731927/ DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687.

215. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965 Sept;2[3]:235–54. DOI: 10.1016/0019-2791(65)90004-2.

216. Chuang C-K, Wang T-J, Yeung C-Y, Hsieh W-S, Lin D-S, Ho S-C, et al. Interference and blood sample preparation for a pyruvate enzymatic assay. Clinical Biochemistry [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2026 Apr 12];39[1]:74–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912005002924 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.10.007.

217. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd edition. New York: American College of Physicians; 2006. 490 p.

218. Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. Restor Dent Endod [Internet]. 2017 May [cited 2026 Apr 12];42[2]:152–5. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5426219/ DOI: 10.5395/rde.2017.42.2.152.

219. McHugh ML. The Chi-square test of independence. Biochem Med (Zagreb) [Internet]. 2013 June 15 [cited 2026 Apr 12];23[2]:143–9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3900058/ DOI: 10.11613/BM.2013.018.

220. Ialongo C. Understanding the effect size and its measures. Biochem Med (Zagreb) [Internet]. 2016 June 10 [cited 2026 Apr 12];26[2]:150–63. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4910276/ DOI: 10.11613/BM.2016.015.

221. Wald A. Sequential analysis. New York; London: J. Wiley & Sons ; Chapman & Hall; 1947.

222. Andrade C. Survival Analysis, Kaplan-Meier Curves, and Cox Regression: Basic Concepts. Indian J Psychol Med [Internet]. 2023 July [cited 2026 Apr 13];45[4]:434–5. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10357905/ DOI: 10.1177/02537176231176986.

223. Su P-F, Lin C-CK, Hung J-Y, Lee J-S. The Proper Use and Reporting of Survival Analysis and Cox Regression. World Neurosurg. 2022 May;161:303–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.06.132.

224. Shreffler J, Huecker MR. Survival Analysis. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 Apr 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK560604/

225. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd edition. New York: American College of Physicians; 2006. 490 p.

226. Franssen EE. How to report statistics in medicine [Internet]. Vol. 54. 2008 [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278326/

227. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Internet]. 3rd-е издание ed. Москва: Медиасфера; 2006. 312 p. Available from: https://www.twirpx.com/file/1440496/

228. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2001. 408 p.

229. Халафян АА. Statistica 6. Статистический анализ данных. Москва: Бином; 2007. 512 p.

230. Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Second treatment-free remission attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24[4]:e138–41. DOI: 10.1016/j.clml.2023.12.011.

231. Andorsky D, Kota V, Sweet K. Exploring treatment decision-making in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Front Oncol. 2024;14:1369246. DOI: 10.3389/fonc.2024.1369246.

232. Stempel JM, Shallis RM, Wong R, Podoltsev NA. Challenges in management of older patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2024;65[9]:1219–32. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342559.

233. Chelysheva E, Apperley J, Turkina A, Yassin MA, Rea D, Nicolini FE, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia. 2024;38[4]:788–95. DOI: 10.1038/s41375-024-02183-0.

234. Abruzzese E, Trawinska MM, De Fabritiis P, Bernardi S. SOHO state of the art updates and next questions: chronic myeloid leukemia and pregnancy: "Per aspera ad astra." Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24[4]:214–23. DOI: 10.1016/j.clml.2023.11.011.

235. Zhang X, Liu B, Huang J, Zhang Y, Xu N, Gale RP, et al. A predictive model for therapy failure in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2024;144[18]:1951–61. DOI: 10.1182/blood.2024024761.

236. Cattaneo D, Bucelli C, Bellani V, Mora B, Iurlo A. Treatment-free remission as a new goal in the management of chronic myeloid leukemia: Clinical and biological aspects. Hematol Oncol. 2024;42[5]:e3309. DOI: 10.1002/hon.3309.

237. Szuber N, Orazi A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99[7]:1360–87. DOI: 10.1002/ajh.27321.

238. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

239. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 July;36[7]:1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

240. Leyfman Y, Azeez AH, Dohadwala TK, Nadar S, Vaishnav R, Khan S, et al. Evolving Therapeutic Algorithms in Chronic Myeloid Leukemia: Integrating Efficacy, Safety, and Survivorship. Biomedicines. 2026 Feb 11;14[2]:408. DOI: 10.3390/biomedicines14020408.

241. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. J Neural Transm (Vienna). 2014 Aug;121[8]:799–817. DOI: 10.1007/s00702-014-1180-8.

242. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2026 Apr 17];12[Suppl 1]:135–47. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5830466/ DOI: 10.1007/s12072-017-9812-3.

243. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. Amino Acids. 2009 May;37[1]:153–68. DOI: 10.1007/s00726-008-0210-y.

244. Chen S, Xu Y, Zhuo W, Zhang L. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance. Cancer Lett. 2024 May 28;590:216837. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216837.

245. Chetia R, Palepu S, Dutta V, Bandyopadhyay A, Mathew A, Vaniyath S, et al. Upfront Combined Hydroxyurea and Imatinib versus Imatinib Monotherapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Randomized Controlled Trial. South Asian J Cancer [Internet]. 2025 July [cited 2026 Apr 17];14[3]:608–14. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0044-1789579 DOI: 10.1055/s-0044-1789579.

246. Lang F, Pemberton-Whiteley Z, Clements J, Ruiz C, Rea D, Machado L, et al. Improving chronic myeloid leukemia management and quality of life: patient and physician survey on unmet needs from the CML SUN survey. Haematologica [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 17];111[2]:597–608. Available from: https://haematologica.org/article/view/12170 DOI: 10.3324/haematol.2025.287772.

247. Urgessa F, Lengiso B, Tsegaye A, Gebremedhin A, Abdella F, Tadesse F, et al. Hematological, clinical, cytogenetic and molecular profiles of confirmed chronic myeloid leukemia patients at presentation at a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Cancer. 2024 Apr 26;24[1]:530. DOI: 10.1186/s12885-024-12282-x.

248. Deneberg S. A Current Overview of Quality-of-Life Research in Chronic Myeloid Leukemia (CML). Cancers (Basel) [Internet]. 2026 Apr 1 [cited 2026 Apr 17];18[7]:1133. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13072428/ DOI: 10.3390/cancers18071133.

249. Dantzer R, Chelette B, Vichaya EG, West AP, Grossberg A. The metabolic basis of cancer-related fatigue. Neuroscience & Biobehavioral Reviews [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2026 Apr 17];169:106035. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763425000351 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106035.

250. Cairns SP, Lindinger MI. Lactic acidosis: implications for human exercise performance. Eur J Appl Physiol [Internet]. 2025 July 1 [cited 2026 Apr 17];125[7]:1761–95. Available from: https://doi.org/10.1007/s00421-025-05750-0 DOI: 10.1007/s00421-025-05750-0.

251. Nimmana BK, Rout P. Hyperammonemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 17]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557504/

252. Ouyang Z, Chen P, Zhang M, Wu S, Qin Z, Zhou L. Arginine on immune function and post-operative obstructions in colorectal cancer patients: a meta-analysis. BMC Cancer. 2024 Sept 2;24[1]:1089. DOI: 10.1186/s12885-024-12858-7.

253. Angka L, Martel AB, Ng J, Pecarskie A, Sadiq M, Jeong A, et al. A Translational Randomized Trial of Perioperative Arginine Immunonutrition on Natural Killer Cell Function in Colorectal Cancer Surgery Patients. Ann Surg Oncol. 2022 Nov;29[12]:7410–20. DOI: 10.1245/s10434-022-12202-y.

254. Kokoulin MS, Kuzmich AS, Romanenko LA. Structure and in vitro antiproliferative activity against breast cancer cells of the cell-wall polysaccharide from the marine bacterium Kangiella japonica KMM 3899T. Carbohydr Polym. 2024 Oct 1;341:122360. DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122360.

255. Brahmantya H, Insanfadhil M. Extreme thrombocytosis as a rare initial manifestation of chronic myeloid leukemia: A case report. Deka in Medicine. 2025 July 15;2:e651. DOI: 10.69863/dim.2025.e651.

256. Shao R, Ryder C, Wang L, Zhang H, Moscinski L, Martin M, et al. A Review of the Pathological and Molecular Diagnosis of Primary Myelofibrosis. Cancers (Basel) [Internet]. 2025 Dec 24 [cited 2026 Apr 17];18[1]:50. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12784778/ DOI: 10.3390/cancers18010050.

257. Molldrem JJ, Lee PP, Kant S, Wieder E, Jiang W, Lu S, et al. Chronic myelogenous leukemia shapes host immunity by selective deletion of high-avidity leukemia-specific T cells. J Clin Invest [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2026 Apr 17];111[5]:639–47. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC151894/ DOI: 10.1172/JCI16398.

258. Ilander M, Mustjoki S. Immune control in chronic myeloid leukemia. Oncotarget [Internet]. 2017 Nov 3 [cited 2026 Apr 17];8[61]:102763–4. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5732686/ DOI: 10.18632/oncotarget.22279.

259. Seliger B, Massa C. Immune Therapy Resistance and Immune Escape of Tumors. Cancers (Basel). 2021 Feb 1;13[3]:551. DOI: 10.3390/cancers13030551.

260. Naish E, Wood AJ, Stewart AP, Routledge M, Morris AC, Chilvers ER, et al. The formation and function of the neutrophil phagosome. Immunol Rev [Internet]. 2023 Mar [cited 2026 Apr 17];314[1]:158–80. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10952784/ DOI: 10.1111/imr.13173.

261. Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, Basso C, Feng Y, Fuhrer T, et al. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. Cell. 2016 Oct 20;167[3]:829-842.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.031.

262. Mamsa SSA, Meloni BP. Arginine and Arginine-Rich Peptides as Modulators of Protein Aggregation and Cytotoxicity Associated With Alzheimer's Disease. Front Mol Neurosci [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2026 Apr 17];14:759729. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8581540/ DOI: 10.3389/fnmol.2021.759729.

263. Markowicz-Piasecka M, Laitinen T, Huttunen KM. Optimizing the structure of repurposed metformin can improve anti-cholinesterase and anti-amyloidogenic effects. Eur J Pharmacol. 2025 Sept 15;1003:177886. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177886.

264. Lee D-Y, Kim E-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. J Cancer Prev [Internet]. 2019 June [cited 2026 Apr 17];24[2]:72–8. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6619856/ DOI: 10.15430/JCP.2019.24.2.72.

265. Coman D, Yaplito-Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. Clinical Nutrition [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2026 Apr 17];27[4]:489–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561408001076 DOI: 10.1016/j.clnu.2008.05.007.

266. Salimi P, Soriano A, Crocker E, Goldenberg B. Hyperammonemic encephalopathy after 5-fluorouracil chemotherapy. CMAJ [Internet]. 2026 Jan 19 [cited 2026 Apr 17];198[2]:E44–7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12826685/ DOI: 10.1503/cmaj.251206.

267. Wei J, Chen Y, Li Q, Huang F, Zhang C, Hou B, et al. Ammonia in cancer: dual roles and therapeutic strategies. Cancer Cell Int [Internet]. 2025 Nov 21 [cited 2026 Apr 17];25:420. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12639695/ DOI: 10.1186/s12935-025-04065-6.

268. Porcu P, Cripe L, Ng E, Bhatia S, Danielson C, Orazi A, et al. Hyperleukocytic Leukemias and Leukostasis: A Review of Pathophysiology, Clinical Presentation and Management. Leukemia & lymphoma. 2000 Oct 1;39:1–18. DOI: 10.3109/10428190009053534.

269. Soltani M, Zhao Y, Xia Z, Ganjalikhani Hakemi M, Bazhin AV. The Importance of Cellular Metabolic Pathways in Pathogenesis and Selective Treatments of Hematological Malignancies. Front Oncol [Internet]. 2021 Nov 10 [cited 2026 Apr 17];11:767026. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8636012/ DOI: 10.3389/fonc.2021.767026.

270. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on Mitochondrial Myopathies. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2023 Jan [cited 2026 Apr 17];24[1]:124. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/124 DOI: 10.3390/ijms24010124.

271. Emanuel KS, Dahmen J, Sierevelt IN, Brittberg M, Kerkhoffs GMMJ. Regression to the Mean: Statistical Bias Can Mislead Interpretation in Cartilage and Osteoarthritis Clinics and Research. CARTILAGE [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2026 Apr 17];16[4]:405–8. Available from: https://doi.org/10.1177/19476035241293048 DOI: 10.1177/19476035241293048.

272. Baldi Antognini A, Frieri R, Zagoraiou M. New insights into adaptive enrichment designs. Stat Papers [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2026 Apr 17];64[4]:1305–28. Available from: https://doi.org/10.1007/s00362-023-01433-0 DOI: 10.1007/s00362-023-01433-0.

273. Chen YT, Zhu G, Hassett AL, Clauw D, Murphy SL. Considerations for Issues of Regression to the Mean and Contextual Effects in Clinical Trials for Pain in Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2026 Jan [cited 2026 Apr 17];78[1]:31–7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12826090/ DOI: 10.1002/acr.25636.

274. Goldsmith J, Kitago T, Garcia de la Garza A, Kundert R, Luft A, Stinear C, et al. Arguments for the biological and predictive relevance of the proportional recovery rule. eLife [Internet]. [cited 2026 Apr 17];11:e80458. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9648971/ DOI: 10.7554/eLife.80458.

275. Huber C, Zinserling J, Benda N, Vetter T, Rueckbeil M. Methodological Insights on Biomarker-Based Patient Selection: A Review of Scientific Advice Procedures at the European Medicines Agency. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2025 Jan 18 [cited 2026 Apr 17];117[5]:1226–35. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11993284/ DOI: 10.1002/cpt.3558.

276. Schoenbeck KL, Flynn KE. Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Myeloid Leukemia as Measured by Patient-Reported Outcomes: Current State and Future Directions. Curr Hematol Malig Rep. 2021 Dec;16[6]:491–9. DOI: 10.1007/s11899-021-00656-y.

277. Flynn KE, Saini L, Kataria A, Jadhav K, Yang D, Wei D. Use of Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Studies of Chronic Myeloid Leukemia: A Scoping Literature Review. Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr

12];20[1]:15. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12528340/ DOI: 10.1007/s11899-025-00755-0.

278. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood [Internet]. 2022 Sept 22 [cited 2026 Apr 17];140[12]:1345–77. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2022016867 DOI: 10.1182/blood.2022016867.

279. Kareem HA, Ghadi HH. Reshape memory T cell landscape in CML patients' blood by tyrosine kinase inhibitors. Caspian J Intern Med. 2025;16[4]:755–66. DOI: 10.22088/cjim.16.4.755.

280. Yilmaz F, Saygili DI, Saglam B, Aras MR, Afacan Ozturk HB, Gunes AK, et al. Potential effects of liver dysfunction at the time of diagnosis in patients with acute myeloid leukemia. Exp Ther Med. 2025 Feb;29[2]:45. DOI: 10.3892/etm.2025.12795.

281. Khammas I, Kasim AA, Francis B. Serum Levels of Advanced Oxidation Protein Products and some Liver Function Markers in Chronic Myeloid Leukemia-Chronic Phase Patients Receiving Imatinib or Nilotinib. Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2025 June 25 [cited 2026 Apr 17];34[2]:40–6. Available from: https://bijps.uobaghdad.edu.iq/index.php/bijps/article/view/2932 DOI: 10.31351/vol34iss2pp40-46.

282. Raja RA, Als-Nielsen B, Lund AM, Vilstrup H, Dalhoff KP, Schmiegelow K. Asparaginase-associated hyperammonemia. Haematologica. 2025 Aug 1;110[8]:1702–9. DOI: 10.3324/haematol.2025.287301.

283. Peng P, Qin Q, Kuerban G, Peng T, Wang M, Wen Z. Genome-wide identification of SHMT family genes in C3, C3-C4, and C4 Salsoleae s.l. species. PeerJ. 2025;13:e19978. DOI: 10.7717/peerj.19978.

284. Saj F, Vasudevan Nampoothiri R, Lad D, Jandial A, Sachdeva MUS, Bose P, et al. Prognostic Significance of Regulatory T-Cells and PD-1 + CD8 T-Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Generic Imatinib. Indian J Hematol Blood Transfus. 2024 Oct;40[4]:580–7. DOI: 10.1007/s12288-024-01843-6.

285. Irani YD, Kok CH, Clarson J, Shanmuganathan N, Branford S, Yeung DT, et al. Association of TIM-3 checkpoint receptor expression on T cells with treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Blood Adv. 2023 June 13;7[11]:2364–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008854.

286. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? Cells [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2026 Apr 17];9[10]:2310. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7603052/ DOI: 10.3390/cells9102310.

287. Harrington P, Dillon R, Radia D, McLornan D, Woodley C, Asirvatham S, et al. Chronic myeloid leukaemia patients at diagnosis and resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy display exhausted T-cell phenotype. Br J Haematol. 2022 Sept;198[6]:1011–5. DOI: 10.1111/bjh.18302.

288. Smit Y, Scheuter P, Lange MPM, Janssen JJWM, Posthuma EFM, Bekker CL, et al. Patient-reported toxicity symptoms during tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2025 May 3;33[5]:446. DOI: 10.1007/s00520-025-09451-4.

289. Kantarjian H, Breccia M, Haddad FG, Hehlmann R, Issa GC, Malhotra H, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia in 2025. Cancer [Internet]. 2025 July 15 [cited 2026 Jan 21];131[14]:e35953. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12529753/ DOI: 10.1002/cncr.35953.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
В.о. директора
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
д.мед.н., ст.н.с. Н.В. Горяінова

"14" вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Майкут-Забродської Іванни Михайлівни

У відділенні захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» в наукову роботу та лікувальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи Майкут-Забродської І.М. на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 222 – Медицина, наукова спеціальність 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія, на тему «Клініко-лабораторні особливості інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією»

Впроваджені наступні дані:

1. У 80% пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) на різних стадіях прогресування захворювання відмічаються зміни показників, що характеризують білковий, вуглеводний, обмін, порушується діяльність ферментних систем печінки, що відбивається на дезінтоксикаційній функції органу. Рекомендовано до призначення терапії проводити ретельне обстеження пацієнтів щодо вищезазначених показників і простежувати їх в динаміці лікування.

2. Відсутність відповіді на стандартну терапію за клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на ХМЛ, у яких було вперше встановлено діагноз, спостерігали у 8% пацієнтів, що свідчило про резистентність у них до стандартних схем терапії. У групі пацієнтів яким призначали препарат кверцетин (500 мг/добу), що має гепатопротекторну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу і дезінтоксикаційну дію відмічали швидшу нормалізацію показників молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, молочної (МК) і піровиноградної (ПВК) кислот у плазмі крові, прискорювало настання ремісії на 10-12 днів.

3. Сформовані і запропоновані прогностичні критерії, що базуються на дослідженні показників молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, молочної (МК) і піровиноградної (ПВК) кислот у плазмі крові, дозволяють оцінювати ступінь ендогенної інтоксикації і своєчасно проводити лікувальні заходи, що супроводжується економічним ефектом – скороченням термінів стаціонарного лікування на 5-7 днів і досягнення ремісії у 25% пацієнтів.

Джерела інформації:

Впровадження 1. Chronic mieloid leukemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. / Maikut-Zabrodska I. M., Derpak Y. Y., Vydyborets S. V. In: Entwiclung der soziokulturellen sphare und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft. Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft", Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany), 2021. Buch 7, Teil 5. S. 86-100. DOI: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011

Впровадження 2. Майкут-Забродська І. М. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. К.: МГБП «ГОРДОН», 2021. Випуск 41. С.143-151. DOI: 10.33741/0435-1991.41.12

Впровадження 3. Майкут-Забродська І. М. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6(5): 193-198. DOI: 10.26693/jmbs06.05.193

Завідувачка відділення захворювань
системи крові
д.мед.н., ст.н.с. Н.В. Горяінова

«Затверджую»
В.о. ректора
НУОЗ України імені П. Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України,
професор Вдовиченко Ю. П.
Толстанов О.Х.
«12» жовтня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в педагогічний процес кафедри гематології і трансфузіології
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни

Назва впроваджень:

Впровадження 1. Майкут-Забродська І. М. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. К.: МГБП «ГОРДОН», 2021. Випуск 41. С.143-151. DOI: 10.33741/0435-1991.41.12

Впровадження 2. Майкут-Забродська І. М. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6(5): 193-198. DOI: 10.26693/jmbs06.05.193

Впроваджено в навчальний процес кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Назва циклу: «Спеціалізація зі спеціальності «Гематологія» (10.01. – 15.07.2022 року).

Дата	Вид занять	Тема	Впровадження
12.03.2022	Семінарське заняття	Хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМПЗ). Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ). Цитогенетична та молекулярна характеристика ХМЛ.	Впровадження 1. Впровадження 2.

Впровадження 1 – 2 включені до переліку рекомендованої літератури до циклу «Спеціалізація зі спеціальності «Гематологія».

Завідуюча навчальною частиною
НУОЗ України імені П. Л. Шупика, доцент **О. М. Вернер**

Завідувач кафедри, професор **Є. В. Видиборець**

Завуч кафедри, професор **О. В. Кучер**

«Затверджую»
Директор КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

В. В. Демський

«15» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я
Спеціальність: 222 — Медицина
Спеціалізація: 14.01.31 — гематологія та трансфузіологія

Назва впроваджень

Дослідження клінічних та лабораторних (гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників, первинних донорів.

Бібліографічні посилання

1. Майкут-Забродська ІМ. Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Сімейна медицина Європейські практики [Інтернет]. 2022;(3 (101)):73–7. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/273920

2. Chronic mieloid leucemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. B: Entwiclung der soziokulturellen sphare und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft" [Інтернет]. Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany); 2021. с. 86–100. Доступний у: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011

3. Майкут-Забродська ІМ. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):193–8.

4. Майкут-Забродська ІМ. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2021;(41):143–51.

5. Майкут-Забродська ІМ, Видиборець СВ. Особливості стану імунної системи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. SWorldJournal [Інтернет]. 1(15):58–63. Доступний у: https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj15-01-010

6. Чепурна АВ, Корж АВ, Майкут-Забродська ІМ. Біохімічні показники у первинних донорів крові. Modern engineering and innovative technologies [Інтернет]. 2022;22(2):122–7. Доступний у: https://www.moderntechno.de/index.php/meit/article/view/meit23-01-011

Впроваджено в практичну діяльність Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації).

Завідувач
КНП "КМЦК" В. М. Сурменко

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

С. Л. Пеньончук

«27» листопада 2024 р.

Акт впровадження
результатів наукових досліджень
Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Впроваджено: дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів із хронічної мієлоїдної лейкемії.

Бібліографія:

1. Майкут-Забродська ІМ. Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Сімейна медицина Європейські практики [Інтернет]. 2022;(3 (101)):73–7. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/273920

2. Майкут-Забродська ІМ. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):193–8.

3. Майкут-Забродська ІМ. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2021;(41):143–51.

4. Майкут-Забродська ІМ, Видиборець СВ. Особливості стану імунної системи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. SWorldJournal [Інтернет]. 2022;1(15):58–63. Доступний у: https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj15-01-010.

5. Maikut-Zabrodska IM, Derpak YY, Vydyborets SV. Chronic mieloid leucemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. In: Entwiclung der soziokulturellen sphare und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft“ [Internet]. Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany); 2021. p. 86–100. DOI: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011

Завідувач
КНП "КМКЛ № 9"

«Затверджую»
Директор КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

В. В. Демський

«22» 05 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я
Спеціальність: 222 — Медицина
Спеціалізація: 14.01.31 — гематологія та трансфузіологія

Назва впровадження:
«Оптимізація діагностики й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом визначення лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у прогностичних алгоритмах»

Суть впровадження:
дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією і застосування способу (алгоритму) предикції стану здоров'я у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Впроваджено в практичну діяльність Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації).

Завідувач
КНП "КМЦК" Сурменко В. М.

«Затверджую»
Директор КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

В. В. Демеський

«22» 05 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я
Спеціальність: 222 — Медицина
Спеціалізація: 14.01.31 — гематологія та трансфузіологія

Назва впровадження:
«Застосування аргініну глутамату у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією для корекції інтоксикаційного синдрому на різних стадіях прогресування захворювання»

Суть впровадження:
у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією застосовувати аргініну глутамат у терапевтичних дозах за стандартними протоколами корекції інтоксикаційного синдрому з урахуванням даних дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Впроваджено в практичну діяльність Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації).

Завідувач
КНП "КМЦК" Сулименко В.М.

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 7» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

Ю. Я. Щербина

«23» листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Назва впровадження: «Оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією»

Суть впровадження: спосіб оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, який включає стандартні процедури і відрізняється тим, що додатково визначають та враховують показники концентрації в крові молекул середньої маси, лактату та пірувату саме у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, і застосовують математичну модель оцінювання EMI шляхом нормування з перетворенням кожного маркера або у z-бали ($z = (x - \mu ref)/\sigma ref$), де:

- x — поточне виміряне значення маркера,
- μref — референтне середнє,
- σref — референтне стандартне відхилення, або у відсоткову δ-зміну від базової точки ($\Delta\% = 100\ (xt - x0)/x0$) з урахуванням індивідуального порогу істинної зміни (RCV).

У подальшому розраховують інтегральний індекс EMI (EMI-Index): EMI=w1 × zMCM + w2 × zлактат + w3 × zпіруват + w4 × z(лактат/піруват), де

- ваги wi задаються за результатами регресій, інформаційних критеріїв;
- у базовій версії — рівні ваги (0,25).

Класифікацію відповіді застосовують за такими правилами:

- відповідь на лікування достатня — EMI↓ та (або) ключові маркери ↓ за межі RCV (напр., сумарна EMI-Δ ≤ −20% і (або) лактат↓, МСМ↓, лактат/піруват → норм.) у ≥ 2 послідовних точках;
- відповідь на лікування часткова — EMI-Δ від −10 % до −19 % чи покращення ≥ 1 маркера без погіршення інших;
- відповідь на лікування відсутня — EMI-Δ у межах −9 % … + 9 % або коливання в межах аналітичної похибки;
- погіршення — EMI↑ ≥ + 10 % чи зростання ≥ 2 маркерів понад RCV, підтверджене повтором; застосовують статистику: моделі повторних вимірів (RM-ANOVA/лінійні змішані моделі), корекцію множинності (FDR), аналіз чутливості/стійкості моделі тощо.

Відповідальний за впровадження Мельник Т.І.

завідувач гематологічним відділенням №1

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 7» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

О. Я. Щербина

«03» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Назва впровадження: «Моніторинг ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії за показниками молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот крові»

Суть впровадження:

1. Стандартизований протокол преаналітичного етапу —
   - врахувати: вік, стадію ХМЛ, супутні стани, терапію інгібіторами тирозинкінази (ТКІ), заборону інтенсивних навантажень і вживання алкоголю протягом 24 годин до дослідження;
   - забір матеріалу: натще (не їсти протягом 8–12 годин до того), базова точка до початку чи зміни терапії; подальші точки — Т1 (2 тижні), Т2 (4 тижні), Т3 (12 тижнів), Т4 (24 тижні) та за клінічною потребою; фіксується час щодо прийому ТКІ (до/пік/троп);
   - матеріал і тара: венозна кров у вакуумні пробірки —
     - для лактату — фторид натрію чи оксалат калію або швидка плазмова обробка «на холоді»,
     - для піруват — негайна де-протеїнізація (напр., 6% розчин перхлорової кислоти, $HClO_4$) за стандартним протоколом,
     - МСМ — плазма чи сироватка за уніфікованою схемою;
   - обробка: центрифугування 1500–2000 g, 10 хв, 4 °C; аліквотування; заморожування −80 °C; ≤ 1 цикл розморожування й заморожування;
   - ланцюжок зберігання: маркування, журнал відбору, контроль преаналітичних відхилень;
   - безпека й етика: інформована згода, протокол біобезпеки, анонімізація даних.
2. Аналітичні методики та валідація —
   - МСМ: спектрофотометрична, флуориметрична методика (стандартні реактиви, калібрування, збирання кривих, розрахунки, інтерференції);
   - лактат: ензиматичний метод, газо- або іон-селективна технологія; валідація межі виявлення (LOD) та межі кількісного визначення (LOQ), похибка та збіжність;
   - піруват: ензиматичний, хроматографічний підхід з миттєвою стабілізацією; корекція на гемоліз чи затримку обробки;
   - контроль якості: внутрішньолабораторний (2–3 рівні), міжсерійний контроль, допуски CVa; правила Вестгарда; бланки та негативні й позитивні контролі;
   - аналітична невизначеність: обчислення сумарної похибки; межі клінічно значущої δ-зміни.
3. Математична модель оцінювання терапевтичної відповіді
   - нормування: перетворення кожного маркера або у z-бали ($z = (x - \mu ref)/\sigma ref$), де x — ваше поточне виміряне значення маркера,

μref — референтне середнє, σref — референтне стандартне відхилення або у відсоткову δ-зміну від базової точки (Δ% = 100 (xt − x0)/x0) з урахуванням індивідуального порогу істинної зміни (RCV);

- інтегральний індекс EMI (EMI-Index):
- EMI=w1 × zMCM + w2 × zлактат + w3 × zпіруват + w4 × z(лактат/піруват),
- де ваги wi задаються за результатами регресій, інформаційних критеріїв; у базовій версії — рівні ваги (0,25).
- класифікація відповіді (правила):
  - відповідь — EMI↓ та (або) ключові маркери ↓ за межі RCV (напр., сумарна EMI-Δ ≤ −20% і (або) лактат↓, MCM↓, лактат/піруват → норм.) у ≥ 2 послідовних точках,
  - часткова відповідь — EMI-Δ від −10 % до −19 % чи покращення ≥ 1 маркера без погіршення інших,
  - відсутність відповіді — EMI-Δ у межах −9 % … + 9 % або коливання в межах аналітичної похибки,
  - погіршення — EMI↑ ≥ + 10 % чи зростання ≥ 2 маркерів понад RCV, підтверджене повтором;
- статистика: моделі повторних вимірів (RM-ANOVA/лінійні змішані моделі), корекція множинності (FDR), аналіз чутливості/стійкості моделі.

Відповідальний за впровадження Мельник У.І
завідувач хімічної лабораторії
відділення №1

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня № 7» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації)

О. Я. Щербина

«23» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Назва впровадження: «Корекція ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію шляхом застосування аргініну глутамату в середньотерапевтичних дозах: клініко-лабораторний підхід»

Суть впровадження:
застосування аргініну глутамату у середньотерапевтичних дозах як складової комплексного лікування пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) для корекції ендогенної метаболічної інтоксикації (ЕМІ), яке виконують так.

1. Протокол призначення аргініну глутамату —
- форма і дози: аргініну глутамат у середньотерапевтичних дозах відповідно до чинної інструкції до конкретного лікарського засобу перорально та (або) парентерально — залежно від форми й клінічної ситуації;
- тривалість циклу: 14–28 діб з можливістю повторення курсів після перерви (точний режим — за інструкцією та переносимістю);
- поєднання з інгібіторами тирозинкінази (ІТК): терапія не замінює і не змінює стандарти лікування ХМЛ (ELN/ESMO/NCCN; УКПМД МОЗ), призначення погоджують із гематологом і зберігають сталі умови прийому ІТК та фармаконагляд;
- безпека і моніторинг: до й після кожного циклу — АЛТ/АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, електроліти, кислотно-лужний стан (за потреби), глюкоза; контроль артеріального тиску, диспепсії, головного болю, алергічних реакцій;
- протипоказання (загальні рамки): гіперчутливість до компонентів; особлива обережність за тяжкої печінкової й ниркової дисфункції, метаболічного алкалозу, вагітності й лактації (за інструкцією до конкретного препарату аргініну глутамату);
- лікарські взаємодії: дотримання інструкцій до ІТК (їжа, інгібітори й індуктори CYP, цитолабораторний моніторинг); для аргініну глутамату — уникати одночасного введення з розчинами, які змінюють pH і осмолярність, без фармсумісності;
- інформована згода: пацієнт має письмово підтвердити поінформованість, що йдеться про ад'ювантну метаболічну корекцію в межах дозволених доз.

2. Валідована панель біомаркерів і клінічні індикатори —
- МСМ (ммоль/л або ум. од.) — спектрофотометрично (довжина хвилі 254/280 нм) з внутрішньолабораторною валідацією; підвищення МСМ відображає ЕМІ і прогресію ХМЛ;
- лактат (ммоль/л), піруват (ммоль/л), відношення лактат/піруват — за стандартами критичної медицини й клінічної біохімії;

- астенія, анорексія — оцінка за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою та (або) шкалами втоми;
- інтоксикаційний індекс (II) — композит (температура, пітливість, схуднення, слабкість) з бальною градацією для динамічного спостереження;
- часові точки: B0 (базова), B7–14 (середина курсу), Bn (кінець курсу), B+30 днів (супровід і оцінювання віддаленої динаміки).

3. Статистична схема оцінювання терапевтичної користі і безпеки —
- первинні кінцеві точки: δ-зміна МСМ (Δ% від базового) і δ-зміна відношення лактат/піруват;
- вторинні кінцеві точки: частка пацієнтів з клінічно значущим зменшенням II, безпека, відсутність впливу на молекулярний, цитогенетичний моніторинг ХМЛ;
- аналіз: змішані моделі з випадковими перехопленнями, нахилами для повторних вимірів: біомаркер ~ час*втручання + коваріати (вік, стать, фаза ХМЛ, ІТК-лінія) + (1|пацієнт); підтверджувально — RM-ANOVA (Грінхаус–Гайссер), парні δ-порівняння з контролем FDR (очікуваної частки хибнопозитивних результатів серед усіх заявлених «значущих»);
- порогові значення відповіді: визначаються a priori через ROC-аналіз (Youden J) на валідаційній когорті; пропонується зафіксувати попередні робочі бенчмарки до валідації (напр., ΔМСМ ≤ -20 % та (або) Δлактат/піруват ≤ -15 % як «відповідь»), з обов'язковим підтвердженням на двох послідовних візитах.

4. Протокол прийняття рішень (клінічні траєкторії) —
- вихідні умови: стабільний перебіг на ІТК; відсутні протипоказання до аргініну глутамату;
- старт: B0 — збір симптомів (ВАШ/II), відбір крові на МСМ, лактат, піруват; фіксація фази ХМЛ і статусу відповіді на ІТК;
- курс аргініну глутамату у середньотерапевтичних дозах + стандарт ХМЛ без змін;
- моніторинг: B7–14 (безпека, проміжні δ), Bn (первинні точки), B+30 (стійкість ефекту);
- класифікація:
  - відповідь — досягнуто порогів δ біомаркерів і клінічне поліпшення (зменшення II/ВАШ на ≥ заданий поріг), без нових проявів інтоксикації;
  - часткова відповідь — покращення лише в одній з доменних груп (лабораторній чи клінічній);
  - відсутність відповіді — немає значущих δ-змін або клінічного ефекту;
  - погіршення — наростання ЕМІ (МСМ↑, лактат/піруват↑) або нові чи тяжчі прояви інтоксикації;
- рішення:
  - «відповідь» — повторити курс через 2–4 тижні, перейти на підтримувальний інтервал;
  - «часткова» — оптимізувати тривалість і кратність, переглянути супровідну терапію (харчування, гідратацію, фізичну активність);
  - «відсутність відповіді чи погіршення» — припинити корекцію, провести диференційну діагностику (з інфекцією, прогресією ХМЛ за ELN), змінити метаболічну стратегію.

Відповідальний за впровадження Мельник Х.І.

завідувач клінічним відділенням

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська
клінічна лікарня № 9» виконавчого
органу Київської міської ради (Київської
міської державної адміністрації)

_____
С. Л. Нечипорчук

«15» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Назва впровадження: «Оптимізація діагностики й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом визначення лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у прогностичних алгоритмах»

Суть впровадження: дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і пировиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією і застосування способу (алгоритму) предикції стану здоров'я у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Завідувач
_____
КНП "КМКЛ № 9"

«Затверджую»
Директор КНП «Київська міська
клінічна лікарня № 9» виконавчого
органу Київської міської ради (Київської
міської державної адміністрації)

_____
С. Л. Нечипорчук

«15» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Назва впровадження: «Застосування аргініну глутамату у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією для корекції інтоксикаційного синдрому на різних стадіях прогресування захворювання»

Суть впровадження: у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією застосовувати аргініну глутамат у терапевтичних дозах за стандартними протоколами корекції інтоксикаційного синдрому з урахуванням даних дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Завідувач
_____
КНП "КМКЛ № 9"

«Затверджую»
Проректор з науково-педагогічної роботи,
голова Вченої ради
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України
професор О. К. Толстанов

«27» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в педагогічний процес та науково-дослідницьку діяльність
кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни

Назва впровадження: «Оптимізація діагностики й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом визначення лабораторних показників інтоксикаційного синдрому у прогностичних алгоритмах»

Суть впровадження: дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією і застосування способу (алгоритму) предикції стану здоров'я у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Впроваджено в навчальний процес та науково-дослідницьку діяльність кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Завідувач кафедри,
професор Л. В. Хіміон

Завуч кафедри,
доцент Т. О. Ситюк

«Затверджую»
Проректор з науково-педагогічної роботи,
голова Вченої ради
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
член-кореспондент НАМН України
професор О. К. Толстанов

«21» серпня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в педагогічний процес та науково-дослідницьку діяльність
кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології
результатів наукових досліджень
аспірантки Майкут-Забродської Іванни Михайлівни

Назва впровадження: «Застосування аргініну глутамату у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією для корекції інтоксикаційного синдрому на різних стадіях прогресування захворювання»

Суть впровадження: у супровідному лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією застосовувати аргініну глутамат у терапевтичних дозах за стандартними протоколами корекції інтоксикаційного синдрому з урахуванням даних дослідження базисних показників периферичної крові і кісткового мозку, показників обміну молекул середньої маси, молочної кислоти і піровиноградної кислоти для діагностики метаболічних порушень у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

Впроваджено в навчальний процес та науково-дослідницьку діяльність кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Завідувач кафедри,
професор Л. В. Хіміон

Завуч кафедри,
доцент Т. О. Ситюк

ДОДАТОК Б

АВТОРСЬКІ СВІДОЦТВА

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 141064

Науковий твір «Корекція ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію шляхом застосування аргініну та глутамату в середньотерапевтичних дозах: клініко-лабораторний підхід»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) **Майкут-Забродська Іванна Михайлівна, Хіміон Людмила Вікторівна**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно **Майкут-Забродська Іванна Михайлівна, вул. Юрія Іллєнка, 51-Б, кв. 16, м. Київ, 04050; Хіміон Людмила Вікторівна, вул. Мокра, 3, кв. 17, м. Київ, 03035**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 20 листопада 2025 р.

Директор Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» **Олена ОРЛЮК**

УКРНОІВІ

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 141065

Науковий твір «Моніторинг ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії за показниками молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот крові»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) **Майкут-Забродська Іванна Михайлівна, Хіміон Людмила Вікторівна**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать повністю **Майкут-Забродська Іванна Михайлівна, вул. Юрія Іллєнка, 51-Б, кв. 16, м. Київ, 04050; Хіміон Людмила Вікторівна, вул. Мокра, 3, кв. 17, м. Київ, 03035**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 20 листопада 2025 р.

Директор Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» **Олена ОРЛЮК**

УКРНОІВІ

ДОДАТОК В
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Майкут-Забродська ІМ. Вміст молочної та піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові : Міжвідомчий збірник [Інтернет]. 2023;[42]:164–73. Доступний у: https://igt.in.ua/upload/pdf/os42_13.pdf.

DOI: 10.33741/0435-1991.42.13.

ISSN 0435-1991

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, молочна кислота, піровиноградна кислота, плазма крові, обмін.

2. Майкут-Забродська ІМ. Результати дослідження вмісту молекул середньої маси у плазмі крові пацієнтів на різних стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Сімейна медицина Європейські практики [Інтернет]. 2022;[3 (101)]:73–7. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/273920.

DOI: 10.30841/2786-720X.3.2022.273920.

ISSN 2786-720X (Print)

ISSN 2786-7218 (Online)

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, молекули середньої маси, плазма крові.

3. Майкут-Забродська ІМ. Функціональний стан печінки у пацієнтів на стадіях прогресування хронічної мієлоїдної лейкемії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6[5]:193–8.

DOI: 10.26693/jmbs06.05.193.

ISSN 2415-3060 (Print)

ISSN 2522-4972 (Online)

Ключові слова: хронічна мієлолоїдна лейкемія, печінка, функціональний стан, метаболізм.

4. Майкут-Забродська ІМ. Порушення білкового і вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2021;[41]:143–51.

DOI: 10.33741/0435-1991.41.12.

ISSN 0435-1991

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, білковий обмін, вуглеводний обмін.

5. Майкут-Забродська ІМ, Видиборець СВ. Особливості стану імунної системи у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. SWorldJournal [Інтернет]. 2022;1[15]:58–63. Доступний у: https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj15-01-010

DOI: 10.30888/2663-5712.2022-15-01-010.

ISSN 2663-5712 (Online)

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, імунна система, діагностика.

6. Чепурна АВ, Корж АВ, Майкут-Забродська ІМ. Біохімічні показники у первинних донорів крові. Modern engineering and innovative technologies [Інтернет]. 2022;22[2]:122–7. Доступний у: https://www.moderntechno.de/index.php/meit/article/view/meit23-01-011

DOI: 10.30890/2567-5273.2022-22-02-044.

ISSN (Online): 2567-5273

Ключові слова: анемія, анемія злоякісного росту, кров, еритропоетин, виживаність.

7. Maikut-Zabrodska IM. Algorithm for predicting the clinical course and treatment effectiveness for patients with chronic myeloid leukemia using markers of metabolic intoxication. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2025;LXXVIII[6]:1007–13. Available from: https://www.wiadomoscilekarskie.pl/Algorithm-for-predicting-the-clinical-course-and-treatment-effectiveness-for-patients,207357,0,2.html

DOI: 10.36740/WLek/207357

eISSN: 2719-342X, ISSN: 0043-5147

Ключові слова: хронічний мієлоїдний лейкоз, пептиди, лактати, пірувати.

8. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Оптимізація лікування хронічної мієлоїдної лейкемії із застосуванням аргініну глутамату як засобу детоксикації під контролем лабораторних показників інтоксикаційного синдрому. Сімейна медицина. Європейські практики. 2025;4:107–111. Доступний у: https://family-medicine.com.ua/article/view/349506.

DOI: 10.30841/2786-720X.4.2025.349506

ISSN: 2786-720X (Print), 2786-7218 (Online)

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, діагностика, молекули середньої маси, молочна кислота, піровиноградна кислота.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Майкут-Забродська ІМ. Хронічна мієлоїдна лейкемія: основні причини виникнення ускладнень при проведенні терапії. В Токіо, Японія: International Science Group; 2020. с. 237–9. Доступний у: https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2020/05/XVII-Conference-18-19-Tokyo-Japan-book.pdf

ISBN: 978-1-64871-420-7

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, нейтропенія, інфекційні ускладнення, цитостатична терапія, бактеріологічний контроль.

10. Майкут-Забродська ІМ. Аналіз захворюваності і поширеності хронічної мієлоїдної лейкемії в Україні в регіональному аспекті. В Київ, Україна; 2021. с. 14. Доступний у: http://labcomplex.com/wp-content/uploads/tezy-medlab-symposium-2021.pdf

11. Maikut-Zabrodska I. Cronic mieloid leucemia: new views on exiting problems. In: I International Scientific and Practical Conference "Current trends in the development of modern scientific thought" [Internet]. Haifa, Israel; 2022. p. 213–216. Available from: https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2022/09/Current-trends-in-the-development-of-modern-scientific-thought.pdf.

ISBN: 979-8-88796-810-0

DOI: 10.46299/ISG.2022.2.1

12. Maikut-Zabrodska IM. Optimization of chronic myeloid leukemia diagnosis and treatment using laboratory biomarkers of systemic intoxication and analytical models. In: VI International Scientific and Practical Conference “Scienve and Technology: Challenges, Prospects and Innovations” [Internet]. Osaka, Japan: CPN Publishing Group; 2025. p. 27–31. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf

ISBN: 978-4-9783419-4-5

13. Maikut-Zabrodska IM. Optimization of chronic myeloid leukemia diagnosis and treatment through laboratory biomarkers and mathematical modeling. In: 2nd International Scientific and Practical Conference “Global Trends in the Development of Information Technology and Science” [Internet]. Stockholm, Sweden: International Scientific Unity (ISU); 2025. p. 79–82. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf

ISBN: 979-8-89704-992-9

DOI: 10.70286/ISU-05.02.2025

14. Maikut-Zabrodska IM. Features of the immune system in patients with chronic myeloid leukemia. In: 1 International Scientific and Practical Conference “Science and Information Technologies in the Modern World” [Internet]. Athens, Greece: International Scientific Unity (ISU); 2025. p. 288–94. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/SCIENCE-AND-TECHNOLOGY-CHALLENGES-PROSPECTS-AND-INNOVATIONS-29-31.01.25.pdf

ISBN: 979-8-89704-987-5

DOI: 10.70286/ISU-26.02.2025

15. Майкут-Забродська ІМ. Оптимізація діагностики й лікування хронічної мієлоїдної лейкемії шляхом врахування показників інтоксикаційного синдрому у прогностичних алгоритмах. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в охороні здоров’я: досвід сьогодення і перспективи застосування у клінічній та профілактичній медицині». Україна,

Київ, 28–29 травня 2025 р. Клінічна та профілактична медицина. 2025;[5(43)]:197. Доступний у: https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/42/5-2025-pdf

ISSN 2616-4868, 3041-1521

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Maikut-Zabrodska IM, Derpak YY, Vydyborets SV. Chronic mieloid leucemia: issues of pathogenesis, features of methabolic disorders, risk factors, prognostication of development. In: Entwiclung der soziokulturellen sphare und des gesundheitssystems in der modernen gesellschaft Monografische Reihe „Europaiche Wissenschaft“. Karlsruhe: Scientific World – NetAkhat AV (Germany); 2021. p. 86–100.

DOI: 10.21893/2709-2313.2021-07-05-011

17. Kuziv O., Derpak Y., Maikut-Zabrodska. I. Correction of iron deficiency conditions in active blood donors and their clinical significance in medical practice. In: Prospective global scientific trends' 2024. URL: https://desymp.promonograph.org/index.php/sge/issue/view/sge29-02.

DOI: https://doi.org/10.30890/2709-2313.2024-29-02

18. Хіміон Л. В., Майкут-Забродська І. М. Стратифікація ризику хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності. Буковинський медичний вісник. 2025;3:90–4. URL: http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/341046. DOI: 10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.14.

ISSN (print): 1684-7903, ISSN (online): 2413-0737

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, сімейна медицина, прогностичні шкали, стратифікація ризику, інгібітори тирозинкіназ, коморбідність, мультиморбідність.

19. Хіміон Л. В., Майкут-Забродська І. М. Рання діагностика хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності. Сімейна медицина. Європейські практики. 2026;1:41–7. URL: https://family-medicine.com.ua/article/view/353784. DOI: 10.30841/2786-720X.1.2026.353784.

ISSN 2786-720X (Print), 2786-7218 (Online)

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, сімейна медицина, діагностика, мультиморбідність, первинна медична допомога.

20. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Моніторинг ефективності лікування хронічної мієлоїдної лейкемії за показниками молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот крові. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141065 від 20.11.2025.

21. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Корекція ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію шляхом застосування аргініну глутамату в середньотерапевтичних дозах: клініко-лабораторний підхід. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 141064 від 20.11.2025.

22. Майкут-Забродська І. М., Хіміон Л. В. Спосіб оцінювання ендогенної метаболічної інтоксикації у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією. Заява на патент на корисну модель u 2025 05846 від 25.11.2025.