

Оптимізація лікування хронічної мієлоїдної лейкемії із застосуванням аргініну глутамату як засобу детоксикації під контролем лабораторних показників інтоксикаційного синдрому

І. М. Майкут-Забродська, Л. В. Хіміон

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

Мета дослідження: оптимізація лікування пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) шляхом визначення особливостей інтоксикаційного синдрому за лабораторними показниками та його корекції.

Матеріали та методи. Проведено проспективне, когортне дослідження за участю 97 осіб, з яких 77 пацієнтів із ХМЛ були розподілені за стадіями хвороби (хронічна – 19, акселерації – 33, бластний криз – 25), а 20 здорових осіб сформували контрольну групу. Вивчено рівні молекул середньої маси (МСМ), основну частку яких становлять речовини пептидної природи, піровиноградної (ПВК) та молочної (МК) кислот у плазмі крові. Використано клінічні, лабораторні, біохімічні та статистичні методи аналізу. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації, затверджене комісією з біоетики; усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати. Встановлено, що рівень МСМ, ПВК і МК підвищується з прогресуванням стадії захворювання та корелює з тяжкістю інтоксикації. Зниження рівнів МСМ, ПВК, МК у пацієнтів із ХМЛ після курсу аргініну глутамату свідчить про зменшення вираженості синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації.

Висновки. Оцінювання метаболічної інтоксикації є важливим критерієм стратифікації ризику при ХМЛ. Визначення рівнів МСМ, ПВК, МК у крові пацієнтів із ХМЛ розширює арсенал дослідницьких технологій, а виявлені особливості метаболічних порушень у хворих із ХМЛ свідчать про потребу в індивідуалізації лікувальних підходів із метою мінімізації несприятливих наслідків. У комплексному лікуванні ХМЛ доцільно застосовувати аргініну глутамат у середньотерапевтичних дозах і тривалості для корекції інтоксикаційних порушень.

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

Optimization of chronic myeloid leukemia management using arginine glutamate as a detoxifying agent under monitoring of laboratory parameters of intoxication syndrome

I. M. Maikut-Zabrodska, L. V. Khimion

The objective: to optimize the management of patients with chronic myeloid leukemia (CML) by identifying the characteristics of intoxication syndrome based on laboratory parameters evaluation and their further corrections.

Materials and methods. This prospective cohort study enrolled 97 participants, in which 77 patients with CML were divided according to diseases stages (chronic stage – 19 participants, acceleration stage – 33, blast crisis stage – 25), and 20 healthy individuals formed the control group. The levels of medium mass molecules (MMM), pyruvic acid (PA) and lactic acid (LA) in blood plasma were determined. Clinical, laboratory, biochemical, and statistical methods of analysis were used. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and approved by the bioethics committee, with all patients providing informed consent.

Results. It was established that the levels of MMM, PA, and LA increased with the progression of CML and correlated with the severity of intoxication. A reduction in MMM, PA, and LA levels after a course of arginine glutamate therapy indicates a reduction in the severity of the endogenous metabolic intoxication syndrome.

Conclusions. Assessment of metabolic intoxication is an important criterion for risk stratification in CML. Determination of MMM, PA, and LA in the blood of patients with CML expands the arsenal of research technologies, while the identified features of metabolic disorders in patients with CML highlight the need for individualized treatment approaches to minimize adverse outcomes. In comprehensive management of CML, the use of arginine glutamate in medium therapeutic doses and duration is advisable for correction of intoxication-related disorders.

Keywords: chronic myeloid leukemia, diagnosis, medium mass molecules, lactic acid, pyruvic acid.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є одним із найпоширеніших клональних мієлопроліферативних захворювань, що характеризується специфічною генетичною аномалією – утворенням химерного гена *BCR-ABL* унаслідок транслокації *t(9;22)*, яка призводить до неконтрольованої проліферації клітин мієлоїдного ряду [1]. Попри значний прогрес у терапії ХМЛ, зокре-

ма завдяки впровадженню інгібіторів тирозинкінази [2], залишається актуальною проблема оцінки стану метаболічних процесів, які супроводжують розвиток і прогресування захворювання [3]. Особливо важливими є маркери метаболічної інтоксикації, як-от молекули середньої маси (МСМ), основну частку яких становлять речовини пептидної природи, піровиноградна кислота (ПВК) і

молочна кислота (МК), які характеризують глибину вторинних порушень обміну речовин у пацієнтів із ХМЛ.

Синдром ендогенної інтоксикації при онкологічних захворюваннях є складним багатокомпонентним процесом, що відображає системну відповідь організму на пухлинний ріст, високий клітинний обіг і метаболічне перепрограмування [4].

Лактат (МК) тривалий час вважався лише кінцевим продуктом анаеробного гліколізу, проте нині розглядається як ключова сигнальна молекула та онко-метаболіт [5]. У пухлинному мікрооточенні накопичення лактату призводить до локального ацидозу, що є потужним механізмом імунної евазії. Кисле середовище пригнічує проліферацію, цитотоксичну функцію та продукцію цитокінів ефекторними імунними клітинами, зокрема цитотоксичними Т-лімфоцитами й натуральними кілерами. Крім того, лактат спричиняє поляризацію макрофагів у пропухлинний M2-фенотип, стимулює ангиогенез і ремоделювання позаклітинного матриксу, полегшуючи інвазію та метастазування [6].

Піруват (ПВК) посідає центральне місце у вуглеводному обміні, перебуваючи на перетині між гліколізом і циклом трикарбонових кислот. Співвідношення лактату до пірувату (МК/ПВК) є важливим показником, що відображає внутрішньоклітинний редокс-стан (співвідношення NADH/NAD^+ – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений та нікотинамідаденіндинуклеотид окиснений) й ефективність мітохондріального окисного фосфорилування. Підвищення цього коефіцієнта свідчить про зсув енергетичного метаболізму в бік анаеробного гліколізу, що є характерною ознакою ефекту Варбурга в пухлинних клітинах [7].

Гетерогенна група ендогенних речовин (МСМ) із молекулярною масою в діапазоні від 0,5 до 5 кДа включає пептиди, продукти деградації білків, глікопротеїни, нуклеотиди, олігосахариди та інші метаболіти [4]. Накопичення МСМ у крові відбувається внаслідок дисбалансу між їх інтенсивним утворенням (унаслідок посиленого катаболізму, масивної загибелі пухлинних клітин, протеолізу) та порушенням їхньої елімінації через органи детоксикації, насамперед нирки й печінку. Хоча термін «молекули середньої маси» є інтегральним і неспецифічним, він слугує важливим індикатором загального пухлинного навантаження та системного метаболічного стресу. До пулу МСМ можуть входити й більш специфічні молекули, зокрема β_2 -мікроглобулін, рівень якого корелює з клітинним оновленням, пухлинною масою та прогнозом при гематологічних злоякісних новоутвореннях.

Зміни вмісту МСМ, ПВК і МК у плазмі та сироватці крові на різних стадіях ХМЛ є не лише маркерами метаболічної дисфункції, а й потенційними предикторами перебігу захворювання та ефективності терапії [8]. Важливою залишається необхідність раннього виявлення порушень метаболізму, оскільки вони часто призводять до ендогенної інтоксикації та ускладнень, зокрема фебрильної нейтропенії, що ускладнює клінічний перебіг і підвищує ризик летальних наслідків. Це особливо актуально для осіб старшого віку [9] та вагітних [10, 11].

На сьогодні існує обмежена кількість досліджень, присвячених системному аналізу зв'язків між рівнями МСМ, ПВК, МК та клініко-лабораторними показника-

ми у пацієнтів із ХМЛ. Недостатньо вивченим залишається також вплив терапії на динаміку цих показників та їхню роль у прогнозуванні відсутності відповіді на лікування [12, 13]. Розуміння цих взаємозв'язків дозволить покращити моніторинг стану пацієнтів, забезпечити індивідуалізацію терапії й зменшити частоту метаболічних ускладнень.

Актуальність цієї наукової тематики зумовлена необхідністю поглибленого вивчення ролі МСМ, ПВК і МК як маркерів метаболічної інтоксикації у пацієнтів на різних стадіях ХМЛ та оптимізації підходів до корекції метаболічних порушень.

Нагальним є впровадження нових підходів до контролю перебігу ХМЛ та оцінювання ефективності лікування шляхом комплексного аналізу біохімічних, імунологічних і клінічних показників [14–16] із розробленням прогностичних алгоритмів, зокрема із застосуванням систем машинного навчання [17–20]. Отримані результати можуть стати підґрунтям для розробки додаткових критеріїв оцінювання ступеня компенсації вторинних метаболічних порушень, що має важливе значення для підвищення ефективності терапії й поліпшення якості життя пацієнтів [21].

Таким чином, дослідження рівнів МСМ, ПВК і МК у плазмі та сироватці крові пацієнтів із ХМЛ є вкрай актуальним завданням сучасної гематології, що має значний потенціал для покращення діагностичних і лікувальних стратегій на різних стадіях захворювання.

Мета дослідження: оптимізація лікування пацієнтів із ХМЛ шляхом визначення особливостей інтоксикаційного синдрому за лабораторними показниками та його корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клінічне проспективне, когортне, порівняльне, зрізове дослідження, в якому взяли участь 97 осіб. До основної групи увійшли 77 пацієнтів (35 чоловіків, 42 жінки) із ХМЛ, з яких 19 осіб перебували у хронічній фазі (ХФ) (I стадія), 33 – у фазі акселерації (ФА) (II стадія) та 25 – у фазі бластної кризи (ФБК) (III стадія). Контрольну групу (КГ) становили 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок).

Застосовані методи дослідження, окрім загальноприйнятих стандартних, додатково включали спеціальні підходи – визначення вмісту МСМ, ПВК і МК у крові флуориметричним та імуноферментним методами, а також статистичний аналіз.

У складі стандартного комплексного лікування додатково застосовували аргініну глутамат як засіб, що сприяє детоксикації, у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 14 днів.

Під час дослідження якісні характеристики виражали у вигляді абсолютних значень і відносних показників у відсотковому співвідношенні. Оцінювання кількісних показників здійснювали на основі аналізу центральної тенденції, варіативності, достовірності міжгрупових відмінностей та кореляційних зв'язків з урахуванням характеру розподілу даних. За нормального розподілу обчислювали середнє арифметичне значення та стандартне відхилення, а для визначення вірогідності міжгрупових відмінностей застосовували критерій Стюдента. Застосовано попере-

дньо розроблений авторський спосіб (алгоритм) прогнозування ефективності лікування у пацієнтів із ХМЛ [22].

Для всіх статистичних розрахунків рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Усі дані дослідження зберігали у спеціалізованій базі даних; обчислення похідних показників, аналіз частотних характеристик і побудову графічних матеріалів здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel (пакет Microsoft 365, що має корпоративну ліцензію). Для статистичної обробки даних використовували програму StatSoft Statistica.

Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики, оскільки воно відповідає основним принципам, викладеним у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з наступними редакціями), а також у національних нормативних документах. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

Рівень МСМ у плазмі крові був значно підвищений у пацієнтів із ХМЛ порівняно з КГ ($0,240 \pm 0,030$ од. опт. щільності). Це підвищення мало чітку тенденцію до прогресування залежно від стадії захворювання: у ХФ – $0,350 \pm 0,050$ од. опт. щільності, у ФА – $0,480 \pm 0,070$ од. опт. щільності, у ФБК – $0,620 \pm 0,090$ од. опт. щільності. Такі зміни відображають наростання ендогенної інтоксикації внаслідок посиленого катаболізму, масивного розпаду пухлинних клітин і можливого порушення функції органів детоксикації. Після 14-денного курсу застосування аргініну глутамату виявлено статистично значуще ($p < 0,01$) зниження рівня МСМ у всіх групах пацієнтів із ХМЛ: у ХФ – до $0,290 \pm 0,040$ од. опт. щільності, у ФА – до $0,380 \pm 0,060$ од. опт. щільності, у ФБК – до $0,500 \pm 0,080$ од. опт. щільності. Отримані дані свідчать про виражений детоксикаційний ефект препарату.

Рівень МК у крові пацієнтів із ХМЛ був підвищений, особливо у ФА та ФБК, порівняно з КГ ($1,5 \pm 0,3$ ммоль/л). У ХФ середній рівень МК ста-

новив $2,5 \pm 0,5$ ммоль/л, у ФА – $3,8 \pm 0,7$ ммоль/л, у ФБК – $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л. Це відображає посилення анаеробного гліколізу в пухлинних клітинах (ефект Варбурга) і можливу тканинну гіпоксію, що виникає внаслідок порушення мікроциркуляції та високого споживання кисню пухлиною. Після застосування аргініну глутамату відзначено помірне, але статистично значуще ($p < 0,05$) зниження рівня МК: у ХФ – до $2,0 \pm 0,4$ ммоль/л, у ФА – до $3,0 \pm 0,6$ ммоль/л, у ФБК – до $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л. Це може бути пов'язано з покращенням мікроциркуляції (через NO-опосередковану вазодилатацію, зумовлену дією аргініну) та загальним поліпшенням метаболічного стану.

Рівні ПВК у пацієнтів із ХМЛ були незначно підвищеними або перебували в межах верхньої межі норми (КГ – $0,10 \pm 0,02$ ммоль/л; пацієнти з ХМЛ: у ХФ – $0,12 \pm 0,03$ ммоль/л, у ФА – $0,14 \pm 0,03$ ммоль/л, у ФБК – $0,15 \pm 0,04$ ммоль/л; референтні значення – $0,08\text{--}0,16$ ммоль/л). Зміни були менш вираженими порівняно з МК. Після курсу аргініну глутамату виявлено мінімальні зміни рівня ПВК з незначною тенденцією до зниження.

Коефіцієнт співвідношення МК/ПВК був значно підвищений у пацієнтів із ХМЛ, особливо в прогресуючих фазах захворювання (КГ – 15 ± 3 ; у ХФ – 21 ± 4 , у ФА – 27 ± 5 , у ФБК – 35 ± 6). Це свідчить про 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 аргініну глутамату виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження цього коефіцієнта: у ХФ – до 17 ± 3 , у ФА – до 22 ± 4 , у ФБК – до 28 ± 5 , що свідчить про часткову нормалізацію енергетичного обміну.

Зниження рівнів МСМ, ПВК, МК у пацієнтів із ХМЛ після курсу аргініну глутамату свідчить про послаблення синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації. Воно відображає зменшення катаболічного «токсичного» навантаження, нормалізацію енергетичного обміну (з переходом від анаеробного гліколізу до більш аеробних шляхів) і відновлення дезінтоксикаційної функції печінки й нирок. У клінічному аспекті це корелює з кращою переносимістю інгібіторів тирозинкінази,

Динаміка маркерів ендогенної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ (за фазами захворювання) та у КГ на тлі застосування аргініну глутамату

Маркер/ група	Одиниці вимірювання	КГ (n = 20)	ХМЛ ХФ (n = 19)	ХМЛ ФА (n = 33)	ХМЛ ФБК (n = 25)	ХМЛ ХФ (n = 19)	ХМЛ ФА (n = 33)	ХМЛ ФБК (n = 25)
		До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування	Після лікування
МСМ	од. опт. щільн.	$0,240 \pm 0,030$	$0,350 \pm 0,050$	$0,480 \pm 0,070$	$0,620 \pm 0,090$	$0,290 \pm 0,040^{**}$	$0,380 \pm 0,060^{**}$	$0,500 \pm 0,080^{**}$
МК	ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,4^*$	$3,0 \pm 0,6^*$	$4,2 \pm 0,8^*$
ПВК	ммоль/л	$0,10 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,03^*$	$0,13 \pm 0,03^*$
Коефіцієнт МК/ПВК	–	15 ± 3	21 ± 4	27 ± 5	35 ± 6	$17 \pm 3^*$	$22 \pm 4^*$	$28 \pm 5^*$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно зі значенням до лікування у відповідній групі; ** – $p < 0,01$ порівняно зі значенням до лікування у відповідній групі. КГ – контрольна група; ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія; МСМ – молекули середньої маси; МК – молочна кислота; ПВК – піровиноградна кислота; ХФ – хронічна фаза; ФА – фаза акселерації; ФБК – фаза бластної кризи. Одиниці вимірювання ПВК переведено в ммоль/л для коректного розрахунку співвідношення ($1 \text{ мкмоль/л} = 0,001 \text{ ммоль/л}$).

нижчим ризиком фебрильної нейтропенії й резистентності до терапії, а отже – з вищою ймовірністю досягнення глибокої молекулярної відповіді та поліпшення прогнозу захворювання.

Синергетичний ефект аргініну глутамату на рівні МСМ та МК може свідчити про комплексний вплив препарату на метаболічні порушення. Якщо зниження рівня МСМ виявляється більш вираженим у тих пацієнтів, в 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 ефективному функціонуванню систем детоксикації, що зумовлює зниження концентрації й інших компонентів МСМ.

Аргініну глутамат, впливаючи одночасно на декілька метаболічних шляхів (посилення знешкодження аміаку в орнітиновому циклі, потенційне покращення мікроциркуляції та оксигенації тканин через синтез оксиду азоту (NO), підтримку функції печінки), може комплексно зменшувати як утворення й накопичення МК, так і інших токсичних метаболітів середньої молекулярної маси. Тісний кореляційний зв'язок між динамікою МК та МСМ на тлі терапії може свідчити про спільні механізми їх генерації або елімінації, на які позитивно впливає застосований препарат.

Прогностичне значення вихідних рівнів МСМ, МК, ПВК та їх співвідношення для оцінки відповіді на терапію аргініну глутаматом 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 ФБК) демонстрували більш значуще їх покращення у відсотковому співвідношенні після курсу аргініну глутамату. 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 аргініну глутамат ефективно впливає на механізми, що лежать в основі накопичення цих маркерів інтоксикації, то у пацієнтів із 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.

Результати проведеного дослідження підтверджують актуальність оцінки метаболічної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ як одного з ключових факторів, що визначають прогноз захворювання та ефективність терапії. Виявлені зміни рівнів МСМ, ПВК та МК у пацієнтів із різними стадіями хвороби дозволяють не лише диференціювати етапи прогресування патологічного процесу, але й ідентифікувати осіб із високим ризиком розвитку несприятливих ускладнень.

Одним із ключових аспектів виявлених порушень є взаємозв'язок між рівнями метаболічних маркерів та ефективністю терапії інгібіторами тирозинкінази. Попередні дослідження підтверджують, що рівень ендогенної

інтоксикації впливає на відповідь на лікування й розвиток резистентності до терапії [1]. Згідно з результатами, отриманими в поточному дослідженні, підвищені рівні МСМ корелюють зі зниженою ефективністю лікування у пацієнтів із прогресуванням захворювання, що підтверджується даними щодо прогнозування терапевтичної неефективності [12]. Ці результати вказують на необхідність включення показників інтоксикації до прогностичних алгоритмів оцінки ефективності терапії.

Аналіз ролі ПВК та МК як маркерів метаболічного стану пацієнтів із ХМЛ також продемонстрував їхню високу прогностичну цінність. Як зазначено в дослідженнях Wang et al. (2024) [8], зниження рівня ПВК спостерігається у пацієнтів, які добре реагують на лікування, тоді як його підвищення може бути ознакою порушень енергетичного обміну в умовах прогресуючої пухлинної інтоксикації. Результати проведеного нами дослідження узгоджуються з наведеними вище даними й підтверджують доцільність врахування цього показника при моніторингу ефективності лікування та прогнозуванні розвитку ускладнень.

У межах дослідження також підтверджено вплив вікових і статевих особливостей на метаболічні порушення у пацієнтів із ХМЛ. Як показали попередні дослідження (Stempel et al., 2024) [9], пацієнти старшого віку мають вищий рівень метаболічної інтоксикації та гіршу відповідь на лікування, що узгоджується з нашими спостереженнями. Крім того, особливої уваги потребує ведення вагітних із ХМЛ, оскільки, за даними Chelysheva et al. (2024) [10], лікування в цей період потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням можливих метаболічних змін.

Значну увагу в сучасних дослідженнях приділено розробці прогностичних моделей для підвищення точності стратифікації пацієнтів. Використання методів машинного навчання для оцінки ризику розвитку ускладнень і прогнозування ефективності лікування дозволяє враховувати широкий спектр чинників та підвищувати точність діагностики (Bernardi et al., 2024) [17]. У нашому дослідженні запропоновано алгоритм, який інтегрує лабораторні показники метаболічної інтоксикації у систему оцінки ризиків, що підтверджує доцільність впровадження таких підходів у клінічну практику.

Окрему увагу слід приділити питанням досягнення ремісії без терапії у пацієнтів із ХМЛ. Як зазначено в дослідженнях Ureshino et al. (2024) [2] та Cattaneo et al. (2024) [13], повторні спроби припинення лікування можуть мати позитивні результати за умов ретельного відбору пацієнтів і застосування ефективних методів моніторингу. Отримані в поточному дослідженні результати свідчать про важливість контролю рівнів метаболічних маркерів як предикторів можливості успішного припинення терапії, що є перспективним напрямом подальших досліджень.

Проведений аналіз підтверджує важливість комплексного підходу до діагностики та лікування ХМЛ з урахуванням рівня метаболічної інтоксикації. Отримані результати демонструють необхідність розширення наявних прогностичних моделей шляхом включення маркерів інтоксикації, що дозволить підвищити ефективність терапії та своєчасно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень. Подальші дослідження мають

бути спрямовані на вдосконалення алгоритмів оцінки ризиків, зокрема з використанням технологій штучного інтелекту й персоналізованих підходів до лікування.

Таким чином, у контексті сучасної клінічної гематології розроблений алгоритм прогнозування, що враховує інтоксикаційні показники, розширює можливості оцінки ризиків та підвищує ефективність предикції стану здоров'я пацієнтів із ХМЛ. Це підтверджує доцільність його впровадження у практичну медицину для використання в аналогічних клінічних ситуаціях.

ВИСНОВКИ

1. Визначення рівнів МСМ, ПВК та МК у крові пацієнтів із ХМЛ розширює арсенал дослідницьких

технологій, а виявлені особливості метаболічних порушень у хворих із ХМЛ свідчать про потребу в індивідуалізації лікувальних підходів із метою мінімізації несприятливих наслідків захворювання.

2. У комплексному лікуванні ХМЛ доцільно застосовувати аргініну глутамат у середньотерапевтичних дозах і тривалості для корекції інтоксикаційних порушень.

3. Перспективи подальших досліджень передбачають розширення аналізу метаболічної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ з метою ідентифікації ранніх маркерів резистентності до терапії, інтеграцію біохімічних і генетичних показників, дослідження механізмів розвитку ускладнень та оцінку можливості досягнення ремісії без терапії для персоналізації лікувальних стратегій.

Відомості про авторів

Майкут-Забродська Іванна Михайлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna_zabrodskaya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3945-3608

Хіміон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7699-8725

Information about the authors

Maikut-Zabrodskaya Ivanna M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna_zabrodskaya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3945-3608

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7699-8725

ПОСИЛАННЯ

- 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;22(1):43-69. doi: 10.6004/jnccn.2024.0007.
- 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.
- 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.
- Kumar R, Mishra A, Gautam P, Feroz Z, Vijayaraghavalu S, Likos EM, et al. Metabolic pathways, enzymes, and metabolites: Opportunities in cancer therapy. Cancers (Basel). 2022;14(21):5268. doi: 10.3390/cancers14215268.
- Tufail M, Jiang CH, Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):227. doi: 10.1038/s41392-025-02280-1.
- Sun C, Shen Y, Wang F, Lu T, Zhang J. Sympathetic nervous system in tumor progression and metabolic regulation: mechanisms and clinical potential. J Transl Med. 2025;23(1):836. doi: 10.1186/s12967-025-06657-2.
- Reang J, Sharma PC, Thakur VK, Majeed J. Understanding the therapeutic potential of ascorbic acid in the battle to overcome cancer. Biomolecules. 2021;11(8):1130. doi: 10.3390/biom11081130.
- 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;65:101196. doi: 10.1016/j.blre.2024.101196.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-212. doi: 10.1002/ajh.27443.
- 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.
- Huhtanen 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.
- Bernardi S, Vallati M, Gatta R. Artificial intelligence-based management of adult chronic myeloid leukemia: Where are we and where are we going? Cancers (Basel). 2024;16(5):848. doi: 10.3390/cancers16050848.
- Ram M, Afrash MR, Moulaei K, Parvin M, Esmaeili E, Karbasi Z, et al. Application of artificial intelligence in chronic myeloid leukemia (CML) disease prediction and management: A scoping review. BMC Cancer. 2024;24(1):1026. doi: 10.1186/s12885-024-12764-y.
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, Wierda WG, et al. The LEukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A model to improve patient outcomes. Am J Hematol. 2021;96(2):241-50. doi: 10.1002/ajh.26047.
- Elhadary M, Elsayed AA, Ferih K, Elsayed B, Elshoeibi AM, Kaddoura R, et al. Applications of machine learning in chronic myeloid leukemia. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1330. doi: 10.3390/diagnostics13071330.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version [Internet]. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq>.
- Maikut-Zabrodskaya IM. Algorithm for predicting the clinical course and treatment effectiveness for patients with chronic myeloid leukemia using markers of metabolic intoxication. Wiad Lek. 2025;78(6):1007-13. doi: 10.36740/WLek/207357.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 24.07.2025. – Стаття подана до друку 22.08.2025