DOI: 10.33741/0435-1991.41.12

ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Майкут-Забродська І. М.

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

Резюме

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є клональним мієлопроліферативним захворюванням, при якому в результаті специфічної транслокації ділянок між 9 і 22 хромосомами формується химерний ген BCR-ABL, продукт якого має підвищену тирозинкіназну активність. Потребують досконального вивчення стан білкового і вуглеводного обмінів при ХМЛ.

Мета. Дослідити основні біохімічні показники, що характеризують білковий і вуглеводний обміни у пацієнтів із ХМЛ на стадіях перебігу захворювання для теоретичного обґрунтування підходів до корекції виявлених змін.

Матеріали і методи. Представлені дані про дослідження біохімічних показників, що характеризують білковий і вуглеводний обміни у 77 пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях перебігу захворювання. Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультовалися фахівцями суміжних спеціальностей. Контрольна група представлена 20 первинними донорами. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати. Представлені результати дослідження порушень білкового і вуглеводного обмінів у пацієнтів із ХМЛ. Установлено, що по мірі прогресування ХМЛ поглиблюється дисбаланс у білковому обміні, а також виявляються глибокі порушення вуглеводного обміну. У статті обговорюються можливі патофізіологічні механізми виявлених змін.

Висновки. По мірі прогресування ХМЛ поглиблюється дисбаланс білкового обміну, виявляються глибокі порушення вуглеводного обміну.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, білковий обмін, вуглеводний обмін.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

PROTEIN AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Maikut-Zabrodska I. M.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease in which as a result of specific translocation of chromosomal sites between 9 and 22 chromosomes, a BCR-ABL fusion gene with tyrosine kinase activity is formed. They require careful biochemical parameters that characterize protein and carbohydrate metabolism disorders.

Aim. To investigate the main biochemical parameters that characterize protein and carbohydrate metabolism disorders in patients with CML at different stages of the disease for further prospects of optimizing diagnosis, predicting the course of the disease.

Materials and methods. The functional state of the liver in 77 patients at different stages of CML was studied. All patients admitted to the hospital were examined using clinical, laboratory, instrumental and special research methods and were consulted by specialists of related specialties, if necessary. The control group consisted of 20 healthy primary donors who had no history of cancer or chronic inflammatory disease. All donors were examined at Kyiv Municipal Blood Center. Statistical processing of the obtained data was conducted using the methods of variation statistics using a computer program Microsoft Excel XP.

Results. The results of the investigation of protein and carbohydrate metabolism disorders in primary patients with CML are presented. The imbalance of both essential and nonessential protein disorders of carbohydrate metabolism was established. The protein and carbohydrate metabolism changes were revealed when the disease progressed. The article discusses possible pathophysiological mechanisms of the identified changes.

Conclusions. The imbalance of both protein disorders of carbohydrate metabolism in patients with CML was established. The protein and carbohydrate metabolism changes were revealed when the disease progressed.

Keywords: chronic myeloid leukemia, protein metabolism, carbohydrate metabolism, protein-energy deficiency syndrome.

Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є клональним мієлопроліфера-
тивним захворюванням, при якому в результаті специфічної транслокації
ділянок між 9 і 22 хромосомами формується химерний ген *BCR-ABL*,
продукт якого має підвищену тирозинкіназну активність [1–3]. Відомо,
що у онкогематологічних пацієнтів спостерігаються зміни метаболізму,

що супроводжуються посиленням гліколітичних процесів, виникає синдром білково-енергетичної недостатності. При формуванні даного синдрому відмічають виразне переважання катаболічних процесів. Як продемонстрували дослідження останнього часу, у пацієнтів із ХМЛ відбувається перерозподіл протеїнів на глюконеогенез і стимульований синтез білків, цитокінів, білків пошкоджених тканин, переважання розпаду білків внаслідок активного використання власних амінокислот для глюконеогенезу і синтезу нових білкових субстанцій, від'ємний білковий баланс [4, 5]. У метаболізмі вуглеводів відмічають різке збільшення швидкості глюконеогенезу, активне використання для синтезу глюкози власних амінокислот, насамперед аланіну, гліцину і підвищення толерантності периферичних тканин до інсуліну і глюкози. З боку ліпідного обміну виникає активація ліполізу, посилення утилізації жирних амінокислот і тригліцеридів тканинами, як основних джерел енергії [6,7]. Дослідження білково-вуглеводного обміну у онкогематологічних пацієнтів, зокрема при ХМЛ, є актуальним напрямом досліджень, отримані результати яких можуть сприяти підвищенню ефективності основних методів протипухлинного лікування.

Мета. Дослідити основні біохімічні показники, що характеризують білковий і вуглеводний обміни у пацієнтів із ХМЛ на стадіях перебігу захворювання для теоретичного обґрунтування підходів до корекції виявлених змін.

Матеріали і методи

Нами проведено дослідження основних параметрів, що характеризують стан білкового і вуглеводного обмінів у 77 пацієнтів на різних стадіях перебігу ХМЛ: першу групу (I) склали пацієнти хронічної стадії (n = 19), другу (II) акселерації (n = 33), третю (III) – стадії з бластним кризом (n = 25). Стадії перебігу ХМЛ визначали відповідно до сучасних критеріїв: I стадія хронічна, II стадія акселерації, III стадія – бластного кризу [4, 5].

Перебіг хронічної фази у обстежених пацієнтів характеризувався поступово прогресуючими змінами в гемограмі: розвивався гіперлейкоцитоз, збільшувалась кількість нейтрофілів, мало місце зрушення формули крові вліво до промієлоцитів або поодиноких бластів, відносна лімфоцитопенія, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), тромбоцитоз. Анемія для хронічної фази не характерна і ми не спостерігали пацієнтів з анемічним синдромом. У мієлограмах спостерігали підвищення загальної кількості клітин

кісткового мозку за рахунок гранулоцитарного паростка (до 90–95 %), збільшення загальної кількості клітин базофільного і еозинофільного паростків більше 6,5 %, зниження лужної фосфатази в нейтрофілах. При гістологічному дослідженні кісткового мозку в трепанобіоптатах виявляли гіперплазію гемопоетичної тканини за рахунок клітин гранулоцитарного паростка, іноді – у поєднанні з мегакаріоцитарним.

У пацієнтів другої (II) групи, які були в стадії акселерації, спостерігали поступовий розвиток резистентності до терапії, що раніше була ефективною і появу ознак прогресування гемобластозу (наростання лейкоцитозу, збільшення незрілих форм гранулоцитів, промієлоцитів і мієлоцитів, відсотка бластних клітин, збільшення тромбоцитів, мала місце прогресуюча спленомегалія, анемія, ознаки наростаючої пухлинної метаболічної інтоксикації тощо). Наразі для оцінки фази акселерації перебігу ХМЛ ми користувалися критеріями European LeukemiaNet (ELN, 2009) і World Health Organization (WHO, 2008).

Для пацієнтів третьої (III) групи, які були в термінальній стадії (бастний криз) властивою була наявність бластних клітин при дослідженні мієлограми понад 30 % (критерій ELN, 2009), або 20 % (критерій WHO, 2008), з'являлися ділянки екстрамедулярного кровотворення в інших, окрім печінки і селезінки, органах. В гемограмах у період бластного кризу спостерігали анемію важкого ступеня, тромбоцитопенію і агранулоцитоз. За даними морфологічних, цитохімічних і імунологічних досліджень бластних клітин у подавляючій кількості пацієнтів ($n = 12$) при бластному кризі виявляли мієлобластний варіант, у частини пацієнтів ($n = 8$) – лімфобластний і у меншій ($n = 5$) – недиференційований варіант.

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* при молекулярному дослідженні.

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. У дослідження були включені пацієнти з ХМЛ і здорові особи, які надали письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали вимогам критеріїв включення/виключення. Усі дослідження проводили 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. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у

разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили 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).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Усі донори обстежені відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Стан білкового обміну досліджували за допомогою уніфікованих методик. Встановлювали вміст загального білка, альбуміна, продуктів азотистого обміну, креатиніну, сечовини, аміаку, глюкози, піровиноградної кислоти і лактату (детальний опис вище перерахованих методик наведено [8]). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати та їх обговорення

Наводимо демографічні показники обстежених у таблиці 1.

Таблиця 1. Демографічні дані обстежених пацієнтів із ХМЛ і осіб контрольної групи ($M \pm m$)

Показник	Пацієнти з ХМЛ (n = 77)	Контрольна група (n = 20)	Вірогідність відмінності (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/м ²	27,8±4,6	27,2±4,1	>0,05

У пацієнтів із ХМЛ на I стадії встановлено зміни окремих показників порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники у пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях захворювання ($M \pm m$)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених			
	Контрольна (n = 20)	Пацієнти із ХМЛ, стадії захворювання (n=77)		
		I – хронічна, (n = 19)	II – акселерації, (n = 33)	III – бластний криз (n = 25)
Загальний білок, г/л	69,51±1,75	65,32±1,45***	62,60±1,14**	60,23±1,33***
Альбуміни, %	57,50±0,52	55,11±0,47**	53,40±0,48**	51,88±0,44**
Альфа-1-глобуліни, %	5,24±0,12	5,64±0,13***	6,51±0,30*	6,55±0,26*
Альфа-2-глобуліни, %	9,39±0,15	9,32±0,16***	9,01±0,76	9,12±0,37
Бета-глобуліни, %	12,01±0,18	12,11±0,17	12,75±0,76	12,94±0,36
Гамма-глобуліни, %	15,81±0,33	17,42±0,34**	18,27±0,56*	19,84±0,42***
Піруват, ммоль/л	67,82±9,01	108,46±11,2**	123,12±12,01**	137,71±12,07**
Креатинін, ммоль/л	69,81±7,05	46,11±5,13**	49,54±4,95**	51,23±4,35**
Сечовина, ммоль/л	6,31±0,75	4,39±0,47**	4,08±0,34**	3,61±0,46**
NH ₃ , ммоль/мл	15,34±1,75	20,11±1,32**	23,54±1,54*	26,97±1,96**
Лактат, моль/л	1,45±0,13	2,24±0,43***	2,65±0,55***	3,15±0,14*
Глюкоза, ммоль/л	4,43±0,42	3,48±0,21***	3,22±0,24*	3,18±0,11**

Примітки: * – вірогідно в порівнянні з контролем, ($p < 0,05$); ** – вірогідно в порівнянні з ХМЛ хронічної стадії, ($p < 0,05$); *** – вірогідно в порівнянні з ХМЛ в стадії бластного кризу, ($p < 0,05$).

У пацієнтів із ХМЛ вже на I стадії перебігу захворювання відмічали зміни деяких показників білковосинтетичної функції печінки, насамперед, зниження вмісту альбуміну, підвищення гамма-глобуліну ($p < 0,05$). На II стадії у пацієнтів із ХМЛ, порівняно з I, спостерігали зміни більшого спектру досліджуваних показників, деякі із них були більш виразними:

знижувався вміст загального білка та альбумінів, підвищувався – альфа-1 та гамма-глобулінів, пірувату, лактату, азоту, що свідчило про прогресуюче порушення білкового обміну ($p < 0,05$), при одночасному зниженні рівня глюкози ($p < 0,05$).

Як видно із аналізу показників у таблиці 2, у пацієнтів із ХМЛ на III стадії перебігу захворювання, порівняно із I і II стадіями, відзначали найбільш виразні зміни біохімічних показників. Спостерігали більш глибоке зниження вмісту загального білка, альбумінів і підвищення альфа-1 та гамма-глобуліну, пірувату, лактату, азоту, що свідчило про вірогідне порушення білкового обміну ($p < 0,05$), при одночасному зниженні рівня глюкози ($p < 0,05$).

Із дослідження вуглеводного обміну у пацієнтів із ХМЛ видно, що при зниженні загального вмісту глюкози в плазмі крові, у пацієнтів із ХМЛ на I–III стадіях відмічається прогресуюче накопичення пірувату, що є властивим для анаеробного типу глюконеогенезу ($p < 0,05$). Це підкріплюється і фактом підвищення лактату, що утворюється при нестачі кисню з піровиноградної кислоти. Очевидно, що порушення вуглеводного обміну можуть бути тісно пов'язані з порушеннями білкового обміну, що орієнтує метаболічні процеси в бік глюконеогенезу. Свідченням цього є виявлені порушення як білкового, так і азотистого обмінів. У пацієнтів із ХМЛ на I–III стадіях спостерігали зменшення рівня загального білка за рахунок альбумінової фракції ($p < 0,05$). При цьому спостерігали дисбаланс азотвмісних кінцевих метаболітів – підвищення рівня аміаку, при зниженні креатиніну і сечовини ($p < 0,05$). Виявлену азотемію можна пояснити посиленою деструкцією тканин і порушеннями вуглеводного обміну, внаслідок чого може виникати зменшення синтезу аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ), що необхідна для утворення сечовини і креатиніну.

Таким чином, у пацієнтів із ХМЛ на I–III стадіях відбуваються зміни в системі анаболізм-катаболізм із збільшенням потреби в донаторах енергії і пластичного матеріалу, що супроводжується посиленням катаболічних процесів.

Висновки

1. У пацієнтів із ХМЛ у плазмі крові виявлено зміни біохімічних показників, що характеризують стан білкового і вуглеводного обміну, вони залежали від стадії перебігу захворювання.

2. Виявлені зміни вмісту загального білка, альбумінів, гамма-глобуліну у сироватці крові пацієнтів із ХМЛ на III стадії були вірогідними, порівняно із аналогічним у пацієнтів II стадії перебігу, що на наш погляд,

відображало прогресуюче порушення білкового і вуглеводного обмінів, при прогресуванні ХМЛ ($p < 0,05$). На підставі отриманих даних можна стверджувати, що по мірі прогресування ХМЛ, прогресує і білково-енергетична недостатність, що очевидно може відбиватись на розвитку органної дисфункції.

3. Виявлені нами порушення білкового і вуглеводного обмінів у пацієнтів із ХМЛ диктують необхідність теоретичного обґрунтування для призначення в комплексі лікувальних заходів лікарських засобів, що покращують білковосинтетичну функцію печінки та енергетичний обмін.

Література

1. Etienne G, Dulucq S, Huguet F, Schmitt A, Lascaux A, Hayette S, et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med.* 2019 Sep; 8(11): 5173-82.
2. Yoo HL, Kim SH, Choi SY, Lee SE, Kim DW. Optimal Time Points for BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Domain Mutation Analysis on the Basis of European LeukemiaNet Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Jul; 19(7): 406-12.
3. Kaleem B, Shahab S, Ahmed N, Shamsi TS. Chronic myeloid leukemia – prognostic value of mutations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(17):7415-23.
4. 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 Sep; 16(9): 1108-35.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on

References

1. Etienne G, Dulucq S, Huguet F, Schmitt A, Lascaux A, Hayette S, et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med.* 2019 Sep; 8(11): 5173-82.
2. Yoo HL, Kim SH, Choi SY, Lee SE, Kim DW. Optimal Time Points for BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Domain Mutation Analysis on the Basis of European LeukemiaNet Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Jul; 19(7): 406-12.
3. Kaleem B, Shahab S, Ahmed N, Shamsi TS. Chronic myeloid leukemia – prognostic value of mutations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(17): 7415-23.
4. 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 Sep; 16(9): 1108-35.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on

- diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018 Dec; 93(3): 442-59.
6. Krishna Chandran R, Geetha N, Sakthivel KM, Suresh Kumar R, Jagathnath Krishna KMN, Sreedharan H. Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. Front Oncol. [Internet]. 2019 Mar 5; 9:88. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00088>
7. Меньшиков В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинической практике: руководство. М: Медицина, 1987: 174-197, 205, 212, 225-228, 230.
- diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018 Dec; 93(3): 442-59.
6. Krishna Chandran R, Geetha N, Sakthivel KM, Suresh Kumar R, Jagathnath Krishna KMN, Sreedharan H. Impact of Additional Chromosomal Aberrations on the Disease Progression of Chronic Myelogenous Leukemia. Front Oncol. [Internet]. 2019 Mar 5; 9: 88. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00088>
7. Men'shikov V. (eds.) Laboratornye metody issledovaniya v klinicheskoy practice [Laboratory Methods in Clinical Practice: Handbook]. M: Meditsyna, 1987: 174-197, 205, 212, 225-228, 230. [in Russian].

Стаття надійшла 16.08.2021

Контакти: vydyborets57@gmail.com