

Abstract

Anoshina M.J., Goryainova N.V.* , Kubarova V.O., Basova O.V.

*SI «Institute of Hematology and Blood Transfusion NAMS of Ukraine»,
12, M. Berlinskogo street,
01001, Kiev, Ukraine*

INDICATORS MEDIUM-WEIGHT MOLECULES AS A CRITERION FOR OBJECTIVE EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

The aim of the work was to determine the parameters of medium-weight molecules (MWM) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in the onset of the disease and after induction chemotherapy. The object of the study was the blood serum of 36 patients with AML in first acute period between the ages of 25 to 74 years, which were observed in the department of diseases of the blood SI "IHT NAMSU." Content in the serum was determined by measuring the MWM at a wavelength of 254 nm acid-soluble fraction MWM₂₅₄, which indicates the level of intense proteolytic intermediates having a molecular weight of 1000D to 2000D and a wavelength of 280 nm acid-soluble fraction MSM₂₈₀ resulting from the accumulation of biologically active substances with a molecular weight of 2000D to 5000D. However, the light absorbance at 254 nm and 280 nm is not fully display elevated levels of biologically active oligopeptides, which cause discoordination metabolic processes in the body. Therefore, the range was increased and the measurement was performed at a wavelength of 238 nm, 254 nm, 260 nm and 280 nm with the calculation of peptide / nucleotide coefficients and aromaticity ($K_{238/260}$ and $K_{238/280}$, respectively). Also determined the distribution ratio of $K_{280/254}$. It is proved that in patients with AML at the onset of the disease is worsening endogenous intoxication by raising three of the four acid-soluble fractions of MWM. Correlation analysis of the data showed that the onset of the disease indicators MWM have a close relationship with some of the main prognostic factors and biochemical markers of liver function and kidney. Research and data correlation analysis suggests the appropriateness and legality of the use of indicators MWM as an objective criterion for assessing the quality of life of patients with AML.

Keywords: acute myeloid leukemia, endogenous intoxication, medium-weight molecules, the quality of life.

Corresponding author: *goryainovan@gmail.com

Резюме

Аношина М.Ю., Горяїнова Н.В., Кубарова В.О., Басова О.В.

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
вул. М.Берлінського, 12,
Київ, 01001, Україна*

ПОКАЗНИКИ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ ЯК КРИТЕРІЙ ОБ'ЄКТИВНОЇ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІСЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Метою роботи було визначення показників молекул середньої маси (МСМ) у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) у дебюті захворювання та після проведення індукційної хіміотерапії. Об'єктом досліджень була сироватка крові 36 хворих на ГМЛ у першому гострому періоді у віці від 25 до 74 років, які надійшли у

відділення захворювань системи крові ДУ «ІГТ НАМНУ». Вміст у сироватці крові МСМ визначали вимірюванням при довжині хвилі 254 нм кислоторозчинної фракції МСМ₂₅₄, яка віддзеркалює рівень проміжних продуктів інтенсивного протеолізу з молекулярною масою від 1000Д до 2000Д, та при довжині хвилі 280 нм кислоторозчинної фракції МСМ₂₈₀, що обумовлена накопиченням біологічно активних речовин з молекулярною масою від 2000Д до 5000Д. Але абсорбція світла при 254 нм та 280 нм не повністю віддзеркалює підвищення вмісту біологічно активних олігопептидів, які викликають дискоординацію метаболічних процесів в організмі. Тому, діапазон вимірювання був збільшений і виконувався при довжині хвилі 238 нм, 254 нм, 260 нм та 280 нм, з визначенням $K_{238/260}$ та $K_{238/280}$ – відповідно пептидно/нуклеотидного коефіцієнту та коефіцієнту ароматичності. Визначали також коефіцієнт розподілу $K_{280/254}$. Доведено, що у хворих на ГМЛ в дебюті захворювання відбувається посилення синдрому ендогенної інтоксикації за рахунок підвищення трьох із чотирьох кислоторозчинних фракцій МСМ. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував, що у дебюті захворювання показники МСМ мають тісні взаємовідношення з низкою прогностичних чинників та основними біохімічними маркерами функціонального стану печінки і нирок. Отримані результати та дані кореляційного аналізу свідчать про доцільність і правомірність використання показників МСМ як об'єктивного критерію оцінки якості життя у хворих на ГМЛ.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, якість життя.

Резюме

Аношина М.Ю., Горяїнова Н.В.*, Кубарова В.А., Басова О.В.

ГУ «Інститут гематології і трансфузіології НАМН України», Київ, ул. М.Берлінського, 12. Україна

ПОКАЗАТЕЛИ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК КРИТЕРИЙ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Целью работы было определение показателей молекул средней массы (МСМ) у больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) в дебюте заболевания и после завершения индукционной химиотерапии. Объектом исследования была сыворотка крови 36 больных ОМЛ в первом остром периоде в возрасте от 25 до 74 лет, которые наблюдались в отделении заболеваний системы крови ГУ «ІГТ НАМНУ». Содержание в сыворотке крови МСМ определяли измерением при длине волны 254 нм кислоторастворимой фракции МСМ₂₅₄, которая отображает уровень промежуточных продуктов интенсивного протеолиза с молекулярной массой от 1000Д до 2000Д, и при длине волны 280 нм кислоторастворимой фракции МСМ₂₈₀, обусловленной накоплением биологически активных веществ с молекулярной массой от 2000Д до 5000Д. Однако абсорбция света при 254 нм и 280 нм не полностью отображает повышение содержания биологически активных олигопептидов, которые вызывают дискоординацию метаболических процессов в организме. Поэтому, диапазон измерений был увеличен и производился при длине волны 238 нм, 254 нм, 260 нм и 280 нм с вычислением пептидно/нуклеотидного коэффициента и коэффициента ароматичности ($K_{238/260}$ и $K_{238/280}$ соответственно). Определяли также коэффициент распределения $K_{280/254}$. Доказано, что у больных ОМЛ в дебюте заболевания происходит усугубление синдрома эндогенной



интоксикации за счет повышения трех из четырех кислоторастворимых фракций МСМ. Корреляционный анализ полученных данных продемонстрировал, что в дебюте заболевания показатели МСМ имеют тесную взаимосвязь с некоторыми прогностическими факторами и основными биохимическими маркерами функционального состояния печени и почек. Результаты исследования и данные корреляционного анализа свидетельствуют о целесообразности и правомочности использования показателей МСМ как объективного критерия оценки качества жизни пациентов с ОМЛ.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, качество жизни.

Автор, відповідальний за листування: *goryainovan@gmail.com

Вступ

На теперішній час, не дивлячись на успіхи, досягнуті при лікуванні хворих на гемобластози, продовжується пошук шляхів його покращення. Важливою складовою ефективності лікувального процесу є оцінка якості життя (ЯЖ), яке визначається як суб'єктивне сприйняття дії хвороби та процесу лікування на фізичне, психологічне та соціальне функціонування людини. Крім суб'єктивної думки людини (показники опитувальника), у процесі лікування необхідні критерії, що дозволяли б об'єктивно оцінити стан здоров'я хворого та ефективність обраної схеми терапії.

Відомо, що одним із синдромів, який завжди супроводжує патологічні процеси, є ендогенна інтоксикація (ЕІ), наявність якої, насамперед, визначається за вмістом молекул середньої маси (МСМ) [1-3]. Попередніми нашими дослідженнями показана можливість використання цих показників як додаткові критерії для оцінки перебігу та ефективності лікування пацієнтів з деякими захворюваннями крові (гемофілія, хронічна мієлоїдна лейкемія, апластична анемія, залізодефіцитна анемія), тому що, на відміну від інших тестів, які характеризують ушкодження окремих сторін обміну, МСМ віддзеркалюють сукупність метаболічних порушень різного генезу. Доведено, що у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) внаслідок порушення в еритроцитах і плазмі крові балансу антиоксидантних та прооксидантних ланок окисного гомеостазу у бік значного зниження активності антиоксидантної системи захисту (АОЗ) відбувається суттєве підвищення вмісту цитотоксичних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до ушкодження клітинних мембран [4]. Також виявлені порушення функціонального стану гемоглобіну, збільшення концентрації дериватів - його неактивних форм,

вільного і фетального гемоглобінів [5]. Все це свідчить про наявність метаболічної інтоксикації (МІ) у хворих на ГМЛ, посилення якої призводить до клінічних проявів синдрому ЕІ. На наш погляд, виходячи з вище сказаного, при оцінці якості життя для об'єктивного відображення стану хворих на гостру мієлоїдну лейкемію можна було би використовувати показники МСМ.

Мета роботи – визначити показники молекул середньої маси у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію в дебюті захворювання та після проведення індукційної хіміотерапії за різними схемами.

Матеріали та методи досліджень

Об'єктом досліджень була сироватка крові 36 хворих на ГМЛ у першому гострому періоді у віці від 25 до 74 років, які надійшли у відділення захворювань системи крові ДУ «ІГТ НАМН України». Контрольну групу (К) склали 20 практично здорові особи. Біохімічні дослідження проводили до початку курсів індукційної хіміотерапії (ХТ) (I група), після ХТ (II група) за схемами «FLAG» (II a) і «7+3» (II b) до виходу в ремісію, в стадії ремісії - (відповідно III a та III b підгрупи). Зразки крові для досліджень брали із ліктьової вени натще ранком із 8 до 10 години.

Вміст у сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) визначали за методом [6] в нашій модифікації з вимірюванням при довжині хвилі 254 нм кислоторозчинної фракції МСМ₂₅₄, яка віддзеркалює рівень проміжних продуктів інтенсивного протеолізу з молекулярною масою від 1000Д до 2000Д, та при довжині хвилі 280 нм кислоторозчинної фракції МСМ₂₈₀, що обумовлена накопиченням біологічно активних речовин з молекулярною масою від 2000Д до 5000Д. Але абсорбція світла при 254нм та 280 нм не повністю віддзеркалює підвищення вмісту



біологічно активних олігопептидів, які викликають дискоординацію метаболічних процесів в організмі. Тому, діапазон вимірювання був збільшений і виконувався при довжині хвилі 238 нм, 254 нм, 260 нм та 280 нм, з визначенням $K_{238/260}$ та $K_{238/280}$ – відповідно пептидно/ нуклеотидного коефіцієнту та коефіцієнту ароматичності [7]. Визначали також коефіцієнт розподілу $K_{280/254}$ [8]. Додатково з метою відбиття основних патогенетичних синдромів патологічного процесу (цитолізу, холестазу, мезенхімально-клітинної реакції) загальноприйнятими уніфікованими методами з використанням наборів реактивів ЧНПІ “ Філіт діагностика ”, (м. Дніпропетровськ) в сироватці крові визначали показники тимолової проби, загального білка та його фракцій (протеїногенна функція), β -ліпопротеїдів, холестерину (ліпідна функція), білірубину та його фракцій (пігментна функція), глюкози, сечовини і креатинину (функція нирок і підшлункової залози), активності ферментів із різною субклітинною локалізацією: лужної фосфатази (ЛФ), яка локалізується в плазматичній мембрані гепатоцитів; гама-глутамілтрансферази (ГГТ), мікосомального ферменту; індикаторів цитолізу – аланінамінотрансферази (АлАТ), переважно цитоплазматичного ферменту, який реагує на легкі uszkodження гепатоцитів, аспартатамінотрансферази (АсАТ), мітохондріального ферменту, що характеризує більш глибокі метаболічні зміни у паренхімі печінки. Крім того, активність двох останніх свідчить про рівень збалансованості амінокислотного пулу в організмі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP (визначення достовірності різниці вибірових середньоарифметичних значень із використанням t-критерію Стюдента, кореляційний аналіз) [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведених досліджень представлені у табл.1. Показано, що у дебюті захворювання у крові хворих на ГМЛ відбувається, порівняно з контрольною групою (К) зростання, у 5,4 разів ($p < 0,001$) фракції МСМ D_{238} , у 2 рази ($p < 0,001$) збільшується концентрація біологічно активних олігопептидів D_{254} та в 1,7 рази ($p < 0,001$) фракції МСМ D_{280} , що віддзеркалює концентрацію ароматичних хроматофорів тирозину та триптофану Рівень нуклеотидів - D_{260} має тен-

денцію ($p > 0,05$) до збільшення. Тобто, у хворих на ГМЛ в дебюті захворювання суттєво підвищено три з чотирьох кислоторозчинних фракцій МСМ, що свідчить про наростання інтоксикації в організмі.

На це також вказує збільшення в 1,6 рази ($p < 0,01$), порівняно до осіб групи К, коефіцієнту розподілу – $K_{280/254}$. За даними літератури, незмінність коефіцієнта розподілу $K_{280/254}$ зумовлена накопиченням біологічно активних речовин, що стимулюють активацію захисно-компенсаторних механізмів, і свідчить про збереження функціональної здатності, перш за все, нирок, тому що 95 % МСМ видалається з організму шляхом гломерулярної фільтрації [6,8]. Його достовірне зростання в дебюті ГМЛ вказує на суттєве зниження цих механізмів. Встановлено також підвищення в 3 рази ($p < 0,001$) коефіцієнтів ароматичності – $K_{238/280}$ та пептидно/нуклеотидного - $K_{238/260}$, які уточнюють за рахунок хроматофорів нуклеотидної або пептидної природи, що містять або ні ароматичні хроматофори тирозину та триптофану, відбуваються виявлені зміни [7].

Аналіз отриманих даних свідчить, що у хворих на ГМЛ в дебюті захворювання відбувається посилення синдрому ендогенної інтоксикації за рахунок наростання в більшій мірі пептидної фракції МСМ, чому підтвердження збільшення $K_{238/260}$. Зростання $K_{238/280}$ вказує на більший внесок пептидів, які не містять ароматичних хроматофорів, що може бути зв'язано зі змінами в амінокислотному пулі організму хворих через розбалансування метаболічних процесів.

Результати проведених досліджень показали, що у 58 % хворих I групи активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) підвищена від 0,529 до 3,670 мкмоль/(мл.год). Майже у такого ж відсотка осіб зростає активність аланінамінотрансферази (АлАТ) - від 1,007 мкмоль/(мл.год) до 5,205 мкмоль/(мл.год). Результати дослідження підтверджують наявність порушення збалансованості амінокислотного пулу, тому що активність цих двох ферментів у фізіологічних межах свідчить про його збалансованість. У 33,3 % збільшена активність лужної фосфатази (ЛФ) до 3390 нкат/л, у 25 % - γ -глутамілтрансферази (ГГТ) до 2,762 мккат/л. Відмічено підвищення у 16,7 % хворих тимолової проби до 6,7 од. SH, у 50 % пацієнтів - концентрації γ - глобулінів (від 17,36 до 2,15 г/л). Показано зниження у 58 % хворих співвідношення альбумінів до глобулінів

– (K_{ALT}) від 1,33 до 0,91. Встановлено зміни у концентрації глюкози: 25 % осіб I групи показали підвищення до 10,25 ммоль/л, а у 16,7 % вона була знижена до 2,8 ммоль/л. Виявлено також порушення у окремих хворих ліпідної функції (зниження за нижню межу фізіологічної норми вмісту β - ліпопротеїдів, холестерину), протеїногенної функції (зниження рівня загального білку, підвищення тимолової проби за межу фізіологічної норми), пігментної функції (збільшення концентрації загального и непрямого білірубину), зростання активності ЛФ і ГГТ, підвищення вмісту сечовини і креатиніну. Але за середньоарифметичними груповими даними ці показники знаходяться у межах фізіологічної норми.

Таким чином, результати досліджень підтверджують наявність розбалансованості метаболічних процесів в організмі хворих на ГМЛ у дебюті захворювання, до чого призводить вияв-

лена раніше дестабілізація процесів ПОЛ-АОЗ, негативний вплив на мембрани гепатоцитів і клітин нирок цитотоксичних проміжних продуктів процесів ліпопероксидації, у тому числі і надлишково утворених вільних радикалів.

Проведене лікування показало, що після курсів індукційної ХТ за схемою «FLAG» концентрація фракції D_{238} достовірно зменшується в 1,2 рази порівняно з показниками до лікування, в той час як при застосуванні схеми «7+3» зростає ($p < 0,001$) відповідно до групи К – у 5,6 разів та в 1,3 рази ($p < 0,05$) - до групи II а, хворі якої отримували «FLAG» (табл. 1). Рівень фракцій МСМ D_{254} і D_{260} змінюється подібно описаному вище. Концентрація D_{280} вірогідно знижується у хворих при застосуванні індукційної ХТ за схемою «7+3» відповідно до показників осіб I групи в 1,3 рази і II а груп - в 1,4 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 1.

Показниками МСМ в сироватці крові хворих на ГМЛ у дебюті захворювання та після проведення індукційної хімотерапії за різними схемами, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники фракцій МСМ, умов. од.			
	D_{238}	D_{254}	D_{260}	D_{280}
К група	0,062 \pm 0,009	0,120 \pm 0,015	0,190 \pm 0,029	0,272 \pm 0,028
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді				
I	0,332 \pm 0,054 ³	0,244 \pm 0,014 ³	0,282 \pm 0,040	0,454 \pm 0,041 ³
II а	0,275 \pm 0,004 ^{3,5}	0,158 \pm 0,003 ^{1,6}	0,202 \pm 0,004 ⁶	0,463 \pm 0,016 ³
II б	0,346 \pm 0,026 ^{3,9}	0,194 \pm 0,015 ^{3,6,9}	0,222 \pm 0,015 ^{6,9}	0,338 \pm 0,022 ^{6,9}
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії				
III а	0,163 \pm 0,025 ^{3,6}	0,141 \pm 0,011 ⁶	0,172 \pm 0,013 ⁶	0,337 \pm 0,037 ^{3,6}
III б	0,222 \pm 0,022 ^{3,6,9}	0,180 \pm 0,015 ^{2,6,9}	0,208 \pm 0,015 ^{6,9}	0,345 \pm 0,019 ^{1,6}
Групи	$K_{280/254}$	$K_{238/260}$	$K_{238/280}$	
К група	1,310 \pm 0,190	0,384 \pm 0,028	0,226 \pm 0,010	
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді				
I	2,031 \pm 0,137 ²	1,167 \pm 0,064 ³	0,698 \pm 0,048 ³	
II а	2,924 \pm 0,080 ^{3,5}	1,282 \pm 0,089 ^{3,4}	0,558 \pm 0,012 ^{3,6}	
II б	2,000 \pm 0,098 ^{2,9}	1,553 \pm 0,075 ^{3,5,9}	0,936 \pm 0,066 ^{3,6,9}	
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії				
III а	2,314 \pm 0,148 ^{3,4}	0,933 \pm 0,086 ^{3,5}	0,479 \pm 0,031 ^{3,6}	
III б	1,995 \pm 0,128 ^{3,7}	1,074 \pm 0,078 ^{3,6,8}	0,645 \pm 0,054 ^{3,5,9}	

Примітки: D_{238} , D_{254} , D_{260} , D_{280} – фракції МСМ; $K_{280/254}$ – коефіцієнт розподілу;

$K_{238/260}$ – пептидно-нуклеотидний коефіцієнт; $K_{238/280}$ – коефіцієнт ароматичності;

К група – практично здорові особи ($n=20$); I група – хворі на ГМЛ у дебюті захворювання до початку індукційної ХТ ($n=12$); II група – хворі в першому гострому періоді після індукційної ХТ: а – «FLAG» ($n=3$); б – «7+3» ($n=18$); III група – хворі в стадії ремісії: III а - ($n=5$); III б - ($n=12$); ^{1,2,3} - різниця показників порівняно з К групою (відповідно $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$); ^{4,5,6} - різниця показників порівняно з I групою (відповідно $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$); ^{7,8,9} - різниця показників між а – б підгрупами (відповідно $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Встановлено, що при застосуванні індукційної ХТ за схемою «FLAG» у першому гострому періоді, порівняно з показниками до лікування,

знижується тільки $K_{238/280}$ - в 1,25 рази ($p < 0,001$). $K_{280/254}$ не змінюється при використанні схеми ХТ «7+3», $K_{238/260}$ зростає при лікуванні



за обома схемами, але рівень зростання є меншим все ж при індукційній ХТ за схемою «FLAG».

У стадії ремісії, порівняно з даними до лікування, відбувається подальше суттєве зниження вмісту всіх фракцій МСМ. Кращі результати відзначені при індукційній ХТ за схемою «FLAG», що підтверджує вірогідна різниця відповідних показників між а – b підгрупами - в 1,4 (D_{238}); 1,3 (D_{254}); та в 1,2 (D_{260}) рази ($p < 0,001$) і нормалізація концентрації фракції МСМ D_{254} . Для фракції D_{280} різниця між схемами індукційної ХТ не достовірна ($p > 0,05$). При застосуванні схеми «7+3» навіть в ремісії рівень МСМ залишається вищим порівняно з контрольною групою. Зміни коефіцієнтів, які поглиблюють Спостерігається подальше зниження $K_{238/260}$ і $K_{238/280}$ при лікуванні за обома схемами (з перевагою схеми «FLAG»). $K_{280/254}$ залишається на рівні показників до лікування при застосуванні схеми «7+3» і навіть зростає при використанні схеми «FLAG» (табл. 1).

Проведений кореляційний аналіз виявив зв'язки показників МСМ у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді до початку лікування з основними прогностичними чинниками. Наприклад, між показниками D_{280} та бластів ПК ($r = 0,746$; $p < 0,001$) і КМ ($r = 0,776$; $p < 0,001$); D_{280} та ШОЕ ($r = 0,400$; $p < 0,05$); D_{260} і бластів КМ

($r = 0,592$; $p < 0,05$). Встановлена кореляція показників D_{238} з кількістю тромбоцитів ($r = 0,309$; $p < 0,05$); D_{254} з ШОЕ ($r = 0,503$; $p < 0,05$); $K_{280/254}$ з активністю тимідинкінази ($r = 0,792$; $p < 0,001$). Показано кореляційні зв'язки показників МСМ та функціонального стану печінки, нирок. Так, D_{238} корелює з прямим білірубінном ($r = 0,697$; $p < 0,01$); АлАТ ($r = 0,754$; $p < 0,001$); ЛФ ($r = 0,644$; $p < 0,01$); ГГТ ($r = 0,599$; $p < 0,05$); сечовиною ($r = 0,752$; $p < 0,001$). Виявлена кореляція показників D_{254} і загального білку ($r = 0,591$; $p < 0,05$); прямого білірубіну ($r = 0,709$; $p < 0,01$); АлАТ ($r = 0,822$; $p < 0,001$); АсАТ ($r = 0,857$; $p < 0,001$); ЛФ ($r = 0,696$; $p < 0,01$); ГГТ ($r = 0,665$; $p < 0,01$); сечовини ($r = 0,686$; $p < 0,01$); креатиніну ($r = 0,588$; $p < 0,05$). Встановлено, що концентрація D_{280} корелює з вмістом α_2 -глобулінів ($r = -0,574$; $p < 0,05$); β -глобулінів ($r = -0,565$; $p < 0,05$); сечовини ($r = 0,762$; $p < 0,001$); креатиніну ($r = 0,643$; $p < 0,01$). Відмічено кореляційні взаємовідносини показників $K_{280/254}$ і тимолової проби ($r = 0,616$; $p < 0,05$); альбумінів ($r = 0,587$; $p < 0,05$); $K_{238/260}$ та α_1 -глобулінів ($r = -0,556$; $p < 0,05$), α_2 -глобулінів ($r = -0,629$; $p < 0,05$); $K_{238/280}$ і тимолової проби ($r = -0,604$; $p < 0,05$). Встановлено, що в залежності від стадії хвороби і схеми індукційної ХТ кореляційні зв'язки різні (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції показників МСМ у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді після індукційної ХТ за схемою «7+3»

Показники	Вік хворих	D_{238}	D_{254}	D_{260}	D_{280}	$K_{280/254}$	$K_{238/260}$	$K_{238/280}$
Вік хворих		-0,560 ²		-0,456 ¹		0,491 ¹		
Тимолова проба			-0,505 ¹	-0,534 ²	-0,542 ²			
β -ліпопротеїди						0,496 ¹		-0,486 ¹
холестерин							-0,484 ¹	-0,449 ¹
Загальний білок	0,527 ²							
альбуміни	0,540 ²	-0,741 ³	-0,719 ³	-0,712 ³		0,613 ³		
α_1 -глобуліни	-0,479 ¹	0,529 ²						
α_2 -глобуліни						-0,740 ³		0,518 ¹
А/Г		-0,702 ³	-0,768 ³	-0,728 ³	-0,483 ¹	0,546 ²		
А/ α_1 + α_2	0,562 ²	-0,713 ³	-0,647 ³	-0,582 ²		0,776 ³		-0,613 ³
АсАТ/АлАТ					-0,594 ²			
ЛФ	-0,561 ²	0,630 ³						
ГГТ	-0,567 ²							
сечовина	-0,895 ²							

Примітки: ^{1,2,3} - вірогідність кореляції відповідно $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції показників МСМ у хворих на ГМЛ у стадії ремісії після індукційної ХТ за різними схемами

Схема ХТ	Індукційна ХТ за схемою «3+7»							
	Вік хворих	D ₂₃₈	D ₂₅₄	D ₂₆₀	D ₂₈₀	K _{280/254}	K _{238/260}	K _{238/280}
Показники								
Тимолова проба							0,770 ³	
β - ліпопротеїди	0,654 ²					0,588 ¹		
холестерин	0,716 ²							
β - глобуліни		-0,722 ²	-0,681 ²	-0,708 ²				
γ - глобуліни		0,741 ³	0,596 ¹	0,609 ¹	0,587 ¹			
АлАТ			-0,643 ¹	-0,667 ²	-0,705 ²			
АсАТ								0,552 ¹
АсАТ/АлАТ			0,555 ¹			-0,546 ¹		
ЛФ							0,675 ²	
ГГТ							0,633 ²	
Білірубін прямий								0,665 ¹
Сечовина			-0,700 ²	-0,632 ²		0,937 ³		
Креатинін	-0,654 ²		0,620 ¹	0,669 ²				
Глюкоза	-0,873 ³							
Схема ХТ		Індукційна ХТ за схемою «FLAG»						
Показники	Вік хворих	D ₂₃₈	D ₂₅₄	D ₂₆₀	D ₂₈₀	K _{280/254}	K _{238/260}	K _{238/280}
Тимолова проба								0,946 ³
Загальний білок								0,858 ²
Глобуліни		0,863 ²					0,888 ²	
А/Г		-0,819 ¹	-0,829 ¹	-0,950 ³		-0,893 ²		
АлАТ	-0,892 ²							
АсАТ								
АсАТ/АлАТ	0,919 ³							
Білірубін загальний		-0,839 ²					-0,915 ³	-0,940 ³
Білірубін непрямий		-0,853 ²					-0,936 ³	-0,958 ³
Сечовина	-0,895 ²							

Примітки: ^{1,2,3} - вірогідність кореляції відповідно $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$

Висновки

1. У хворих на ГМЛ в дебюті захворювання відбувається посилення синдрому ендогенної інтоксикації за рахунок підвищення трьох із чотирьох кислоторозчинних фракцій МСМ: D₂₃₈ – у 5,4 разів, D₂₅₄ – у 2 рази та D₂₈₀ – в 1,7 рази. Збільшення K_{238/260} вказує на більший внесок в це пептидів, а зростання K_{238/280} уточнює, що пептидів, які не містять ароматичних хроматофорів.

2. Проведення індукційної хімотерапії за схемами «FLAG» та «3+7» достовірно знижує ступінь інтоксикації, але більшість її показників не досягають межі фізіологічної норми, навіть у хворих на ГМЛ в стадії ремісії.

3. Проведений кореляційний аналіз свідчить, що у дебюті захворювання показники МСМ мають тісні взаємовідношення з низкою прогностичних чинників та основними біохімічними маркерами функціонального стану печінки і нирок. Встановлено, що в залежності від стадії хвороби і схеми індукційної ХТ кореляційні зв'язки різні.

Отримані результати та дані кореляційного аналізу свідчать про доцільність і правомірність використання показників МСМ як об'єктивний критерій оцінки якості життя у хворих на ГМЛ.

References (список літератури)

1. Hromashevskaya LL. [Metabolic intoxication in the pathogenesis and diagnosis of pathological processes]. *Laboratory diagnosis*. 2006;1(35):3-13.

2. Matveev SB, Fiedorova NV, Godkov MA. [Assessment of endogenous intoxication in terms of middle molecules in case of emergency]. *Clinical Laboratory diagnostics*. 2009;5:16-18.



3. Fiedorova AA, Borzenko BH. [Indicators of endogenous intoxication and detoxification system of erythrocytes in acute burn injury]. *The issue of Experimental and Clinical Medicine*. 2010;2(14):343-347.
4. Anoshina MYu, Tretiak NM, Koval AI. [Indices of lipid peroxidation in the dynamics of acute myeloid leukemia]. *Ukrainian Journal of Hematology and Transfusion* 2010;3:16-18.
5. Anoshina MYu, Goriainova NV, Tretiak NM, Basova OV. [Functional status of hemoglobin in patients with acute myeloid leukemia]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu "Zloiakisni zakhvoriuvannia systemy krovi ta limfoidnoi tkanyny: dosiahnennia i perspektvy"* [Proceedings of the conference with international participation "Malignant diseases of the blood and lymphoid tissues: Achievements and Prospects"]. Kyiv, TOV "Zirka" Publ., 2013, pp.22-23.
6. Gabrielian NI, Savostyanova OA. [Indicative test for the diagnosis of septic processes] *Laboratornoe delo* 1997;2:79-80.
7. Kovalevskiy AN, Nifatyev OYe. [Comments on the Screening method of medium-weight molecules] *Laboratornoe delo* 1989;10:35-39.
8. Gabrielian NI, Lipatova VI. [Experience in the use of the index for the diagnosis of middle molecules nephrological diseases in children] *Laboratornoe delo* 1984;3:138-140.
9. Lapach SN, Chubenko AV, Babykh PN. *Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s izpolzovaniem Excel*. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion Publ., 2000. 320 p.

(received 13.03.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 13.03.2015, опубліковано 30.06.2015)

