

Окончание таблицы 1

Показатели	Без ингибирования фосфолипаз А2 и С		При ингибировании фосфолипаз А2 и С	
	контроль	10 мкМ HgCl ₂	контроль	10 мкМ HgCl ₂
	1	2	3	4
Группа II. Больные с анемиями при лейкозах (n = 5)				
СтАЭ, %	81,6 ± 4,5	77,4 ± 4,3	78,7 ± 4,8	74,6 ± 5,8
СкАЭ, %/мин	21,5 ± 2,1	22 ± 2,1	23,3 ± 6,3 Т I	20,7 ± 3,6
Группа III. Больные с железодефицитной анемией (n=6)				
СтАЭ, %	79 ± 3,5	85,2 ± 4,1	86 ± 3,7	87,8 ± 3,6
СкАЭ, %/мин	15,9 ± 1,3 * I	16,9 ± 2	18,9 ± 6,2*1,2 * I	17 ± 3,2 T1
Группа IV. Больные с гемолитической анемией (n = 2)				
СтАЭ, %	90,6 ± 7,7	92,7 ± 3,7	92,3 ± 8,7	83,8 ± 9,9
СкАЭ, %/мин	20,8 ± 4,2	17,4 ± 2,8	26,8 ± 12,2	23,8 ± 0,8 T3

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$); Т — тенденция к достоверности различий ($0,05 \leq p < 0,1$)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии трансмембранного канала AQP-1 в регуляции агрегационной активности эритроцитов у пациентов с железодефицитными анемиями.

Заключение

Установленные нами факты позволяют говорить об участии AQP-1 в регуляции структурно-функциональных свойств эритроцитов у пациентов с анемиями различного генеза. Полученные результаты могут быть использованы для разработки методов фармакологической коррекции состояния мембраны эритроцита при анемиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнова, Л. А. Анемии: диагностика, клиника, лечение: Монография / Л. А. Смирнова. — Минск: БГЭУ, 2002. — 98 с.
2. Титовец, Э. П. Аквапорины человека и животных: фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец. — Минск: Беларус. наука, 2007. — 239 с.
3. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel / P. Agre [et al.] // American Journal of Physiology. Renal Physiology. — 1993. — № 265. — P. 463–476.
4. Aquaporin water channels - from atomic structure to clinical medicine / P. Agre [et al.] // Journal of Physiology. — 2002. — № 542. — P. 3–16.
5. Blank, M. E. Aquaporin-1 and HCO₃-Cl-transporter-mediated transport of CO₂ across the human erythrocyte membrane / M. E. Blank, H. Ehmke // J. Physiol. — 2003. — № 550. — P. 419–429.
6. Endeward, V. Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO₂ transport across the human erythrocyte membrane / V. Endeward // FASEB J. — 2006. — Vol. 20, № 12. — P. 1974–1981.

УДК 616.155.194.76:614.876

ОСОБЕННОСТИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ С МИЕЛОИДНОЙ МЕТАПЛАЗИЕЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

И. Н. Прокопенко¹¹Научный центр радиационной медицины Академии медицинских наук Украины, г. Киев

Представлен анализ миелопролиферативных характеристик 55 пациентов с радиационно-ассоциированным и 47 — со спонтанным миелофиброзом с миелоидной метаплазией. Учитывая индивидуальные дозы облучения, полученные в результате аварии на ЧАЭС, стадии заболевания, ожидаемую медиану дожития в 14-летнем интервале наблюдения, миелопролиферативно-депрессивный индекс, выделены подгруппы хорошего, промежуточного и плохого прогноза течения заболевания, проведена оценка влияния ионизирующего излучения на миелопоэз в динамике течения заболевания.

Ключевые слова: миелофиброз с миелоидной метаплазией, ионизирующее излучение, миелопролиферативный индекс.

MYELOPROLIFERATION FEATURES IN MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA IN PERSONS, AFFECTED BY RADIATION AFTER CHERNOBYL DISASTER

I. N. Prokopenko¹¹Research Center for Radiation Medicine AMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The analysis of myeloproliferative characteristics of 55 patients with radiation-associated myelofibrosis and 47 patients — with spontaneous myelofibrosis with myeloid metaplasia has been presented. Taking into account individual ra-

diation doses, absorbed after the Chernobyl Disaster, disease stages, expected living median in 14-year observation interval, myeloproliferation-depression index, subgroups of good, interim and bad prognosis for the disease course were singled out, the radiation affect on myelopoiesis in the dynamics of the disease course was assessed.

Key words: myelofibrosis with myeloid metaplasia, radiation, myeloproliferation index.

Введение

Влияние спектра ионизирующего излучения (ИИ) в диапазоне доз характерных Чернобыльской аварии 1986 г. интенсивно изучается учеными всего мира. Согласно данным Государственного регистра Украины, среди лиц с известными дозами облучения, 46,4 % участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС 1986–1987 гг. (УЛПА) получили дозы ниже 250 мЗв, у 5,6 % они превышали 250 мЗв. Для УЛПА 1989–1990 гг. лучевая нагрузка была меньше 50 мЗв. Для жителей радиационно загрязненных территорий (ЖРЗТ) сохраняется дополнительное влияние поглощенных доз облучения за счет инкорпорации радионуклидов, в т. ч. — остеотропных (^{89}Sr , ^{90}Sr) [1, 2]. В отдаленном периоде наблюдения актуальным является определение пороговых доз облучения, приводящих к патоморфологическим изменениям гемопоэза. Среди заболеваний, развитие которых ассоциировано с влиянием ИИ выделяют миелофиброз с миелоидной метаплазией (МММ), цитогенетические и молекулярные маркеры которого до конца не изучены. В патологический процесс МММ вовлечены генные мутации: $\text{JAK2}^{\text{V617F}}$, MPL^{W515} ; нарушения цитокинового профиля: тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB), трансформирующий ростовой фактор В₁ (TGF В₁), эпидермальный фактор роста (EGF) и др., приводящие к избыточной пролиферации в костном мозге (КМ)

как кроветворных ростков, так и развитию вторичного ретикулинового и коллагенового фиброза [4].

Цель исследования

Изучение миелопролиферативных характеристик у пациентов с МММ, облученных в результате аварии на ЧАЭС (1-я группа) и таковых у пациентов с МММ, не подвергавшихся воздействию доз аварийного спектра (2-я — контрольная группа) для оценки роли ИИ в патогенезе развития заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 пациента с МММ. В 1-ю группу вошли 44 пациента — УЛПА (0,51–49,0 сЗв.) и 11 пациентов ЖРЗТ (0,21 – 0,49 сЗв). 2-ю группу составили 47 пациентов. Информацию об индивидуальных дозах облучения получали согласно данным дозиметрического обследования и ретроспективно-прогнозной дозиметрической паспортизации по месту проживания [2]. Достоверных отличий в поло-возрастных характеристиках пациентов 1 и 2 групп не было. Для оценки течения заболевания проводили рутинное клинико-гематологическое обследование, рассчитывали индекс, суммирующий базовые показатели миелопролиферации и миелодепрессии (МПДИ), предложенный ранее G. Varosi для оценки эффективности лечения МММ [6]. Прогностическая значимость МПДИ определяется суммой миелопролиферативного и миелодепрессивного индекса (МПИ и МДИ соответственно) в границах от 0 до 6 (таблица 1).

Таблица 1 — Оценка в баллах индексов миелопролиферации и миелодепрессии

Показатель	Баллы	Индекс	
		миелопролиферативный	миелодепрессивный
Размеры селезенки	0	Не пальпируется	
	1	Выступает до 10 см из-под реберной дуги	
	2	«-» более 10 см из-под реберной дуги	
Содержание гемоглобина в крови	0	≥ 120 г/л	
	1	от 100 до 120 г/л	
	2	< 100г/л	
Количество тромбоцитов	0	<500 × 10 ⁹ /л	>150 × 10 ⁹ /л
	1	≥500 × 10 ⁹ /л	≤150 × 10 ⁹ /л
Количество лейкоцитов	0	<15 × 10 ⁹ /л	≥4 × 10 ⁹ /л
	1	>15 × 10 ⁹ /л	<4 × 10 ⁹ /л

Выполняли оценку прогноза медианы выживаемости по Каплан-Майеру с учетом МПДИ. Результаты считали статистически значимыми при достоверности отличий по критерию Стьюдента меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Верифицировали заболевание согласно диагностических критериев МММ принятых консенсусом Итальянской конференции 1998 г. [5]. С целью определения клинико-гематологических осо-

бенностей течения радиационно-ассоциированного МММ у пациентов 1-й группы, сравнительный анализ со спонтанным МММ у пациентов 2-й группы проводили с учетом стадии патологического процесса (таблица 2).

Для пациентов ЖРЗТ миелопролиферативные изменения были достоверно выраженнее относительно таковых в группе контроля в начальной стадии МММ (согласно МПИ — $p < 0,01$, МДИ $p < 0,001$, МПДИ $p < 0,05$), и относительно таковых у УЛПА на ЧАЭС, (согласно МПИ — $p < 0,05$, МДИ $p < 0,001$, МПДИ $p < 0,02$). Прогностическое значение МПДИ оценивали по таблицам дожития с расчетом медианы выживаемости в 14-летнем интервале наблюдения. Средняя сумма баллов МПДИ

в общей когорте составила $3,14 \pm 0,16$, разброс — 2–5, (сигма — 1,67). Для подгруппы хорошего прогноза МПДИ не превышал 2-х баллов, для промежуточного — от 3 до 5, для подгруппы с плохим прогнозом — 6 баллов (рисунок 1). В развернутой и терминальной стадии заболевания достоверных отличий индексов миелопролиферации не выявлено. Однако, анализ показателей дожития продемонстрировал, что у больных МММ с хорошим прогнозом ожидаемая медиана выживаемости в 14-летнем интервале наблюдения на конец периода составила 90 %, в группе промежуточного прогноза — 68 %, в то время как в подгруппе с плохим прогнозом достоверно отличалась уже на 4-м году наблюдения — 68 % и к 7-му году составила 10 %.

Таблица 2 — Оценка индексов миелопролиферации у пациентов с миелофиброзом с миелоидной метаплазией, подвергавшихся действию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС в сравнении с группой контроля, согласно стадий заболевания ($M \pm m$)

Индекс / (исследуемая группа)	Оценка индексов миелопролиферации и (или) миелодепрессии		
	I стадия	II стадия	III стадия
МПИ (I)	$1,61 \pm 0,18$	$1,90 \pm 0,14$	$2,43 \pm 0,14$
МПИ (II)	$1,69 \pm 0,13$	$1,87 \pm 0,24$	$2,0 \pm 0,25$
МДИ (I)	$0,11 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,19$	$2,71 \pm 0,16$
МДИ (II)	$0,07 \pm 0,017$	$0,93 \pm 0,23$	$2,83 \pm 0,24$
МПДИ (I)	$1,72 \pm 0,19$	$3,09 \pm 0,24$	$5,14 \pm 0,23$
МПДИ (II)	$1,77 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,29$	$4,83 \pm 0,21$
МПИ (УЛПА)	$1,47 \pm 0,19$	$1,89 \pm 0,15$	$2,33 \pm 0,17$
МПИ (ЖРЗТ)	$2,33 \pm 0,33^*; **$	$2,2 \pm 0,12$	$2,6 \pm 0,24$
МДИ (УЛПА)	$0,06 \pm 0,046$	$1,21 \pm 0,21$	$2,78 \pm 0,22$
МДИ (ЖРЗТ)	$0,33 \pm 0,03^*; **$	$1,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,25$
МПДИ (УЛПА)	$1,53 \pm 0,19$	$3,05 \pm 0,25$	$5,11 \pm 0,31$
МПДИ (ЖРЗТ)	$2,67 \pm 0,33^*; **$	$3,50 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,37$

Примечание: * отличия достоверны для ЖРЗТ в сравнении с УЛПА; ** отличия достоверны для ЖРЗТ в сравнении со 2-й группой

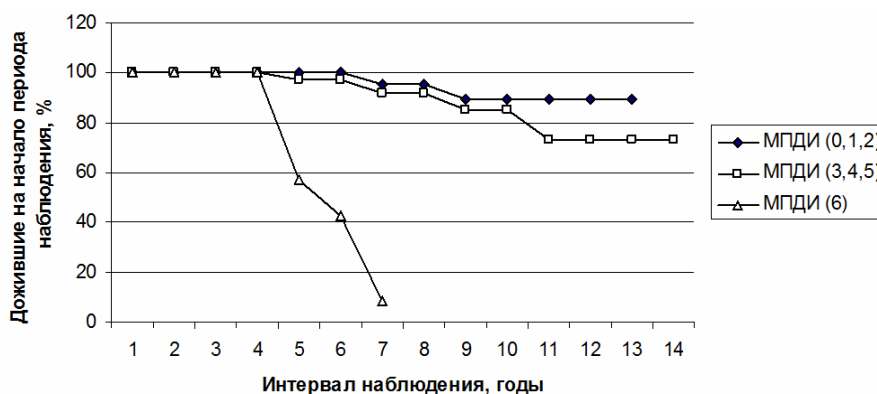


Рисунок 1 — Группы дожития (%) пациентов с МММ относительно МПДИ, с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом

Полученные результаты соответствуют ранее выявленному в экспериментальных исследованиях повышенному содержанию PDGF-BB в образцах костного мозга а также более высокой клеточности гистоморфологических препаратов КМ у больных с радиационно-ассоци-

рованным МММ, в сравнении с группой спонтанного МММ, в начальной и развернутой стадиях заболевания [3].

Заключение

Отмечена высокая чувствительность МПДИ для оценки выживаемости при МММ, выделе-

ны подгруппы хорошего (до 2-х баллов), промежуточного (от 3 до 5) и плохого (6 баллов) прогноза течения заболевания. Выраженность миелопролиферативных изменений согласно суммарных индексов миелопролиферации и миелодепрессии у жителей радиационно загрязненных территорий, облученных в диапазоне низких доз (0,21–0,49 сЗв) была достоверно выше таковых у пациентов с МММ УЛПА и контрольной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берковский, В. Б. Облучение населения за счет радиоизотопов стронция и трансураниевых элементов (ТУЭ). Дозы облучения населения Украины // в кн.: Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В. Б. Берковский; под

ред. В. А. Бузунова, И. А. Лихтарева. — Киев: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 2. — С. 38–39.

2. Ретроспективно-прогностичні дози опромінення населення та загально дозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії / І. А. Ліхтарев [та ін.] // Збірка 7. — Київ, 1998. — 155 с.

3. Содержание тромбоцитарного фактора роста ВВ при миелофиброзе с миелонидной метаплазией у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения / В. Г. Бебешко [и др.] // Онкология. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 250–254.

4. Detection of MPL exon10 mutations in 103 Chinese patients with JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms / X. Chen [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. — 2011. — Vol. 15, № 47(1). — P. 67–71.

5. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia / G. Barosi [et al.] // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 104, № 730. — P. 37–45.

6. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from 5 studies / G. Barosi [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2002. — Vol. 43. — P. 2301–2307.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, РАЗВИВШИЙСЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И. П. Ромашевская¹, Н. Н. Савва¹, Н. П. Литвинко², О. В. Алейникова²

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

В статье представлены 8 случаев вторичного острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) у больных, получивших лечение по поводу злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА) в детском возрасте, и 40 случаев de novo ОМЛ группы высокого риска. Дискутируется клинико-лабораторная характеристика, терапия и выживаемость вторичного ОМЛ и de novo ОМЛ с учетом имеющихся на сегодняшний день литературных данных.

Ключевые слова: вторичный или терапией обусловленный ОМЛ, de novo ОМЛ, дети.

ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA DEVELOPING AFTER THE TREATMENT FOR MALIGNANT NEOPLASM OR APLASTIC ANEMIA ACQUIRED IN CHILDHOOD

I. P. Romashevskaya¹, N. N. Savva¹, N. P. Litvinko², O. V. Aleinikova²

¹Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

²Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article presents 8 cases of secondary acute myeloblastic leukemia in patients, undergoing the treatment for a malignant neoplasm or aplastic anemia acquired in childhood and 40 cases of de novo acute myeloblastic leukemia of the high risk group. The clinical laboratory characteristics, therapy and survival rate of secondary acute myeloblastic leukemia and de novo acute myeloblastic leukemia have been discussed in the article with the account of the literary up-to-date data.

Key words: secondary acute myeloblastic leukemia or therapy-associated acute myeloblastic leukemia, de novo acute myeloblastic leukemia, children

Введение

Улучшение долгосрочной выживаемости больных ЗН, достигнутое путем внедрения эффективных протоколов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ), высветило наличие проблемы вторичных опухолей. При этом вторичные лейкозы в большинстве случаев представлены ОМЛ, индуцированным цитостатиками, радиацией и химическими мутагенами и воз-

никшими у больных другими формами гемобластозов, у лиц с другими опухолями и с неопухолевыми заболеваниями. В литературе данные по частоте вторичного ОМЛ варьируют от 1 % у детей до 27 % у взрослых [1, 2].

В статье представлена сравнительная характеристика вторичного ОМЛ у больных, получивших лечение по поводу ЗН или приобретенной апластической анемии (ПАА) в детском