

имеют одинаковый с de novo ОМЛ шанс на излечение при соответствующем цитогенетическом риске. Кроме того, прогностическое сходство наблюдается, если пациенты дополнительно стратифицируются на основе таких факторов как морфология, иммунофенотипирование и профиль множественной лекарственной устойчивости [15, 16]. Отсутствие цитогенетических данных вносит определенные ограничения для стратификации и выбора правильной тактики лечения вторичного ОМЛ.

Заключение

Вторичный ОМЛ, развившийся после лечения как ЗН (в 2/3 случаев), так и ПАА в детском возрасте (у трети больных), чаще регистрировался у девочек. Наибольший процент заболевших вторичным ОМЛ наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет. Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 7,5 лет против 11,0 лет при de novo ОМЛ. При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено. У большинства больных вторичным ОМЛ наблюдались М1-М2 типы по морфологии и аномалии хромосомы 7. Ремиссия была достигнута в 85,1 % случаев при использовании современного протокола лечения для de novo ОМЛ с использованием интенсивной двойной индукции, за наблюдаемый период рецидивов заболевания зафиксировано не было. Общая выживаемость для больных вторичным ОМЛ, получивших антилейкемическое лечение, составила 75 % с медианой наблюдения 42,5 мес. Однако окончательные выводы о выживаемости и эффективности терапии можно будет делать только по достижении длительных сроков наблюдения и анализе большей выборки пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Bamard [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92(10). — P. 1389–1398.
4. Acute myeloid leukemia in patients previously diagnosed with breast cancer: experience of the GIMEMA group / L. Pagano [et al.] // *Annals of oncology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 203–207.
5. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
6. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1974–2001 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001 / N. Mauritzson [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 2366–2378.
7. Pedersen-Bjergaard, J. The balanced and unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation / J. Pedersen-Bjergaard, J. D. Rowley // *Blood*. — 1994. — Vol. 83. — P. 2780–2786.
8. Pedersen-Bjergaard, J. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Blood*. — 1991. — Vol. 78. — P. 1147–1148.
9. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting at DNA-topoisomerase II / H. J. Gilr [et al.] // *Blood*. — 1993. — Vol. 82. — P. 3705–3711.
10. Pedersen-Bjergaard, J. Two different classes of therapy-related and de novo acute myeloid leukemia? / J. Pedersen-Bjergaard, P. Philip // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1991. — Vol. 55. — P. 119–124.
11. Risk factors for evolutions of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children / S. Kojima [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 786–790.
12. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia / J. Pedersen-Bjergaard [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 240–248.
13. Secondary acute myeloid leukemia: results of conventional treatments: experience of GIMEMA trials / L. Pagano [et al.] // *Annals of oncology*. — 2005. — Vol. 16 (2). — P. 228–233.
14. Toxicity and outcome of children with treatment related acute myeloid leukemia / U. Tabori [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. — 2008. — Vol. 50. — P. 17–23.
15. Rowe, J. Therapy of secondary leukemia / J. Rowe [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 748–750.
16. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype / W. Kern [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2510–2511.

УДК 616.155.392

Н- И L-ФЕРРИТИНЫ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ

Л. А. Смирнова¹, З. И. Кравчук², Ж. М. Козич²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

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

Мы исследовали Н- и L-субъединицы ферритина при острых лейкозах. Наши данные позволяют предположить, что появление значительных количеств ферритина в сыворотке больных клональными заболеваниями крови связано с его секрецией лимфоцитами. Поскольку достоверных корреляций между объемом опухоли при лейкозах и уровнем ферритина определить невозможно, то гипотетически секреция ферритина связана с его регуляторными функциями. Нами показано, что раздельное определение L- и Н-форм ферритина позволяет определить состав ферритина сыворотки. Установлено, что состав сывороточного ферритина отличается при ОЛ в атаках и ремиссиях, но для понимания истинного диагностического значения Н-ферритина необходимо накопление данных. Возможно, что в недалеком будущем по составу ферритина сыворотки можно будет отличать гематологические синдромы при злокачественных опухолях, т. е. клональных процессах от синдромов, обусловленных воспалением.

Ключевые слова: ферритин, Н-субъединица, L-субъединица.

H- AND L-FERRITINS IN ACUTE LEUKEMIA

L. A. Smirnova¹, Z. I. Kravchuk², Zh. M. Kozich²¹Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk²Republican Research Centre for Radiation and Human Ecology, Gomel

We have studied H- and L-subunits of ferritin in acute leukemia. Our data makes it possible to suggest that the appearance of considerable numbers of ferritin in the serum of patients with clonal blood diseases is connected with its secretion with lymphocytes. As it is impossible to establish the reliable correlation between the dimension of the tumor in leukemia and the level of ferritin, then the ferritin secretion is hypothetically relating to its regulatory functions. We have shown that the separate testing of H- and L-forms of ferritin makes it possible to determine the content of serum ferritin. It has been established that the content of serum ferritin differs in acute leukemia at attacks and remission but it is necessary to accumulate the data for the comprehension of true diagnostic H-ferritin value. It is possible that in the nearest future hematologic syndromes in malignant tumors, i.e. clonal processes from the inflammation-associated syndromes, can be differentiated according to the content of serum ferritin.

Key words: ferritin, H-subunit, L-subunit.

Ферритин — белок, который накапливает и хранит в организме железо в нетоксической и биологически доступной форме. Ферритин состоит из 24 субъединиц, представленных двумя типами цепей: H-тяжелой цепью и L-легкой, находящиеся в различном соотношении в зависимости от ткани, кодируемые разными генами. В ряде работ указывается на то, что у здоровых уровень H-субъединиц в сыворотке значительно ниже, чем L-субъединиц. В циркуляции L-субъединица представлена в основном его гликозилированной формой [3]. Согласно последним данным, H-ферритин участвует в регуляции клеточной пролиферации и гемопозеза (Recalcati et al., 2008). При этом H-ферритин способен вызывать эффективную гибель пролиферирующих клеток по механизму радикальных процессов. Особое значение имеет тот факт, что цитотоксические механизмы активируются через усиленную продукцию именно H-ферритина, а не его L-изоформы, которая связана, преимущественно, с процессами депонирования железа. Однако опубликованные в настоящее время данные носят разрозненный характер, и окончательного ответа на вопрос о причинах аномально высокого содержания ферритина при онкологических процессах, его происхождении и роли не получено [4].

Цель исследования

Определение содержания H- и L-ферритинов при различных видах лейкозов, исследование соотношения H и L ферритинов, установление связи с характером лейкоемического процесса.

Материал и методы исследования

На первом этапе были исследованы ферритины в сыворотках доноров методом иммуноферментного анализа, отечественными наборами «ИФА-H-Ферритин» для исследования H-формы и «ИФА-Ферритин» — для исследования L-формы. Содержание L-ферритина у здоровых доноров без учета пола составило $77,42 \pm 5,31$ мкг/л ($n = 50$), уровень H-ферритина у до-

норов ($n = 30$) для здоровых лиц (без учета пола) составил $9,85 \pm 2,11$ мкг/л. Нами была проведена корреляция между L- и H-формами ферритина у доноров, коэффициент корреляции составил 0,92 ($p < 0,05$). Раздельное определение H- и L-ферритинов, осуществляемое с помощью разработанных отечественных наборов, позволяет определить состав ферритина сыворотки при любой патологии. Для этого мы предлагаем показатель, представляющий собой соотношение H- и L-субъединиц (показатель H/L).

Величина соотношения H-/L-субъединиц в сыворотках доноров лежит в пределах от 0,1 до 0,3, средняя величина соответственно составляет $0,21 \pm 0,06$.

Ранее было показано, что уровень сывороточного ферритина (L-форма) не отражает линейную принадлежность опухолевого клона при ОЛ [1], поэтому мы не делили группу на острые миелоидные и лимфоидные лейкозы. При атаках ОЛ ($n = 49$) установлен уровень L-ферритина $1876,9 \pm 169,2$ при содержании H-формы $273,2 \pm 27,7$ мкг/л. Соотношение H-/L-субъединиц равно $0,14 \pm 0,03$. В предыдущих работах было установлено [2], что прогностическое значение при острых лейкозах имеет величина исходного показателя L-ферритина, при его уровне > 2000 мкг/л предполагается неблагоприятный прогноз. На основании этого из группы леченных больных мы отобрали пациентов первично резистентных к терапии, в эту группу попали 14 больных с острым миелобластным лейкозом, уровень L-ферритина оказался $3265,0 \pm 582,5$ мкг/л, H-формы соответственно $250,9 \pm 89,9$ мкг/л, соотношение H-/L-субъединиц равно 0,07, что свидетельствует о значительном нарушении структуры молекулы ферритина. Далее мы исследовали 11 больных в ремиссии ОЛ. Было установлено, что выявленная гиперферритинемия достоверно и значительно снизилась по L-форме и составила $432,7 \pm 72,3$ мкг/л; уровень H-ферритина соответственно составил

63,7 ± 4,8 мкг/л. Различия по Н-ферритину при атаках и ремиссиях ОЛ недостоверны. Острый лейкоз является моделью быстро пролиферирующей опухоли кроветворной системы. В качестве модели медленно пролиферирующей лимфоидной опухоли нами исследованы сыворотки больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадии В. При ХЛЛ (n = 6) уровень L-ферритина составил 192,8 ± 49,21 мкг/л, Н-ферритин — 28,4 ± 3,2 мкг/л. Показатели ферритина для исследованных больных с ХЛЛ достоверно отличаются от аналогичных донорских показателей по L-ферритину. При ХЛЛ соотношение Н/Л также лежит в пределах данных значений у доноров: 0,14 ± 0,02.

При множественной миеломе (также В-клеточная опухоль), II A стадия, (n = 8) уровень L-ферритина составил 1160,7 г/л, Н-ферритин — 97,6 мкг/л, соотношение Н/Л равно 0,09, т. е. уменьшено по отношению к донорскому аналогичному показателю.

В качестве заболевания крови с низким уровнем прогрессии, с большой продолжительностью жизни, приближающейся к таковой в общей популяции, исследована эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). В группе больных ЭТ (пример медленно пролиферирующей миелоидной опухоли крови) уровень L-ферритина сыворотки составил 84,72 ± 9,67 мкг/л. Группа включала больных обоего пола, у которых полученные величины сывороточного ферритина лежали в пределах от 23,5 до 158,2 мкг/л. Различия статистически достоверны (p < 0,01). В то же время показатели L-ферритина, полученные у больных ЭТ, лежат внутри референтных значений L-ферритина (20–200 мкг/л) для здоровых доноров. Уровень Н-ферритина в группе больных с ЭТ (n = 31) составил 8,84 ± 1,42 мкг/л

(минимальные и максимальные величины соответственно составили 4,1–14,05 мкг/л), соотношение Н/Л также лежит в пределах донорских значений данного соотношения: 0,11 ± 0,02, что является косвенным подтверждением того, что при ЭТ секретируется нормальный по составу ферритин.

Изучение содержания Н- и L-форм ферритина, соотношения Н/Л при различных нозологиях, включая солидные опухоли, позволит объективно оценить информативность предложенного показателя. Представленные данные носят в некоторой степени предварительный характер, поскольку в настоящее время идет накопление новых знаний по содержанию и составу ферритинов, тем не менее уже можно сделать ряд **выводов**:

1) при лейкозах отмечается гиперферритинемия как по L-форме, так и по Н-форме. Степень гиперферритинемии связана с характером лейкозного процесса и стадией заболевания;

2) показано, что раздельное определение L- и Н-форм ферритина позволяет определить состав ферритина сыворотки при различных нозологиях. Установлено, что состав ферритина отличается у доноров, при ОЛ в атаках и ремиссиях, хроническом лимфоидном лейкозе, множественной миеломе, эссенциальной тромбоцитемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнова, Л. А. Ферропротеины при лейкозах и анемиях: патогенетическое, диагностическое, прогностическое значение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Смирнова. — Минск, 2005.
2. Смирнова, Л. А. Изменения в системе ферропротеинов при острых лейкозах / Л. А. Смирнова, А. И. Смирновский // Мед. новости. — 2003. — № 6. — С. 12–15.
3. Arosio, P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, anti-oxidation and more / P. Arosio, R. Ingrassia, P. Cavadini // Biochim Biophys Acta. — 2008. — Vol. 10.
4. Cell Biology and Metabolism. Bridges Ascorbic Acid Enhances Iron-induced Ferritin Translation in Human Leukemia and Hepatoma Cells / Ildiko Toth [et al.]. // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 2846–2852.

УДК 616.438

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДБОРА ДОНОРА ДЛЯ НЕРОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

А. Ю. Старцева, Е. А. Янушевская, А. Л. Усс, С. И. Кривенко

9-я городская клиническая больница, г. Минск

В случаях отсутствия HLA-совместимого родственного донора прибегают к поиску неродственного донора в базах данных международных и национальных регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток. В 2009 г. в г. Минске создан Минский городской регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, который в настоящее время содержит данные более чем 3,5 тысяч охарактеризованных по HLA-фенотипу доноров. В 2010 г. на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» организована лаборатория HLA-типирования, основными задачами которой являются типирование доноров для Минского городского регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, а также подбор пар донор-реципиент для аллогенной трансплантации. Перспективной задачей является аккредитация лаборатории HLA-типирования Европейской федерацией иммуногенетики (EFI) и включение данных национального регистра в базу данных Международного регистра доноров (IBMTR).

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-фенотип, регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток, HLA-типирование.