

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 А 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. Свирновский // 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.

PRACTICAL ASPECTS FOR DONOR SELECTION FOR UNRELATED TRANSPLANTATION OF HEMOPOIETIC STEM CELLS

A. Yu. Startseva, E. A. Yanushevskaya, A. L. Uss, S. I. Krivenko

Municipal Clinical Hospital № 9, Minsk

In cases when there is no HLA-compatible related donor, an unrelated donor is searched for in the data bases of international and national registers of donors for hemopoietic stem cells. The Minsk Municipal Register of donors for marrow and hemopoietic stem cells was founded in 2009. At present it contains the data on more than 3,5 thousand donors described by HLA-phenotype. The HLA-typing Laboratory was organized in 2010 in Municipal Clinical Hospital № 9. Its main tasks are donor typing for Minsk Municipal register of donors for marrow and hemopoietic stem cells and to select pairs of donor-recipient for allogenic transplantation. Accreditation of HLA-typing Laboratory by European Federation of Immunogenetics and including of the national register into the IBMTR data base are a prospective goal.

Key words: allogenic transplantation of hemopoietic stem cells, HLA-phenotype, register of donors for hemopoietic stem cells, HLA-typing.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является признанным и, в некоторых ситуациях, единственным эффективным методом терапии онкогематологических заболеваний и ряда других состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза [1].

В клинической практике в качестве источника ГСК используют костный мозг, периферическую и пуповинную кровь. При применении в качестве лечебной технологии аллогенной трансплантации ГСК одной из важнейших задач, во многом определяющей эффективность терапии, является подбор пар донор-реципиент. В качестве донора гемопоэтической ткани при родственных трансплантациях, как правило, выступают брат или сестра (существенно реже — один из родителей) [2].

Серьезным фактором, ограничивающим применение аллогенной трансплантации ГСК, является отсутствие HLA-совместимого родственного донора. Вероятность совпадения фенотипов родственных донора и реципиента не превышает 25 %. В этих случаях прибегают к поиску неродственного донора с использованием баз данных международных и национальных регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток, успешно функционирующих в странах Северной Америки и Евросоюза. Для подбора совместимого по HLA фенотипу донора с вероятностью 40–50 % для пациентов европейского происхождения регистр доноров должен насчитывать не менее 200 тыс. европейцев [3].

Данные регистры представляют собой компьютеризированные списки доноров, полностью или частично охарактеризованные по HLA-фенотипу. Основная масса лиц, входящих в регистры, является донорами крови и ее компонентов, находящимися на учете в банках крови и станциях переливания крови [1].

Выбор донора основывается на сравнении HLA-фенотипов донора и реципиента. Для успешной аллогенной трансплантации ГСК неродственный донор должен совпадать с реци-

пиентом по всем антигенам 5 HLA-локусов (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ). При подборе также учитывается возраст, пол, группа крови, резус, CMV-статус донора [6]. Донор и реципиент, совпадающие по всем 10 антигенам этих локусов, считаются полностью совместимыми. При наличии различий по одному или нескольким антигенам пара рассматривается как имеющая несовместимости [1].

Для идентификации HLA-фенотипа используются серологический и молекулярный методы типирования. Серологическое типирование существенно дешевле по стоимости и долгое время было единственным методом исследования. Поэтому многие потенциальные доноры национальных и международных регистров охарактеризованы только A, B и DR локусам. Например, в Национальном регистре США, включающем около 4 млн человек, лишь половина потенциальных доноров типированы по всем 6 антигенам. В настоящее время большинство регистров перешло на молекулярно-генетические методы типирования, поскольку эти исследования позволяют определить HLA-фенотип как на низком, так и на высоком разрешении [4].

Проведение высокоразрешающего HLA-типирования позволяет существенно повысить выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации, что было убедительно доказано при анализе данных 3857 трансплантаций, выполненных с 1988 по 2003 гг. в Соединенных Штатах. Пары пациент-донор были типированы молекулярно-генетическим методом по HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DQA1, -DPB1 и -DPA1 аллелям. Высокий уровень совпадений по HLA-A, -B, -C, и -DRB1 (8/8 совпадений) ассоциировался с более высокой выживаемостью групп больных. Хотя бы одно несоответствие по HLA-A, -B, -C или -DRB1 (7/8 совпадений) ассоциировалось с более высокой летальностью, и, соответственно, 1-летняя выживаемость в данной группе пациентов составила 43 % по сравнению

с 52 % для пациентов с 8/8 совпадений по фенотипам. Несовпадения по HLA-B или HLA-C считаются более предпочтительными для аллогенной трансплантации, чем несоответствия в HLA-A и HLA-DRB1. Несовпадение в двух или более локусах представляет реальный риск развития тяжелых осложнений. В мультивариантном моделировании возраст пациента, раса, стадия болезни, и CMV статус были столь же важными прогностическими факторами выживаемости, как и соответствие по HLA-фенотипу [5].

В 2009 г. в г. Минске создан Минский городской регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время он содержит данные более чем 3,5 тысяч охарактеризованных по HLA-фенотипу доноров, подписавших форму информированного согласия.

В 2010 г. на базе 9-й городской клинической больницы 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. Также лаборатория проводит определение антигена HLA-B27 при генетически детерминированных заболеваниях (болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит) и исследование HLA-фенотипов супружеских пар для диагностики случаев бесплодия.

В практической деятельности лаборатории применяются следующие методы типирования — серологический (двухступенчатый тест компле-

ментзависимой микролимфоцитотоксичности) и молекулярно-генетический (низко- и высокоразрешающее ДНК-типирование) с использованием ПЦР-SSO (sequence-specific oligonucleotide) и — SSP (sequence-specific primer) технологий. За время работы лабораторией HLA-типирования было выполнено более 700 молекулярно-генетических и 800 серологических исследований. В текущем году планируется увеличение количества типирований для Минского городского регистра и организация на его базе Республиканского регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Перспективной задачей является аккредитация лаборатории HLA-типирования Европейской федерацией иммуногенетики (EFI) и включение данных национального регистра в базу данных Международного регистра доноров (IBMTR).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зарецкая, Ю. М. HLA. 50 лет: 1958–2008 / Ю. М. Зарецкая, Ю. А. Леднев. — Триада, 2008.
2. Donor selection process for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the university hospital of Düsseldorf (1997–1998) / J. Enczmann [et al.] // Bone Marrow Donor Center with Eurocord Bank and Transplantation Immunology, Heinrich Heine University Medical Center, Düsseldorf, Germany.
3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. Hert [et al.] // Blood. — 2006. — Vol. 15. — P. 32–40.
4. Hematopoietic Stem Cell Transplantation // V. Samavedi [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 45. — P. 26–28.
5. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S. J. Lee [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 110(13). — P. 4576–4583.
6. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure / S. Spellman [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 115, № 13. — P. 132–140.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА FLAG

Н. Н. Третьяк, Н. В. Горяинова, Е. А. Киселева, А. И. Коваль, М. Ю. Аношина, О. В. Басова, А. М. Вакульчук, Т. П. Перехрестенко, В. Н. Мнищенко

Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, г. Киев

В статье представлены собственные результаты лечения 54 пациентов с впервые выявленными и резистентными формами острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) с использованием флударабинсодержащего протокола FLAG. Показано, что применение указанной схемы химиотерапии является высокоэффективным и позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, лечение, эффективность.

FLAG PROTOCOL-BASED CURE RATE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N. N. Tretyak, N. V. Goryainova, E. A. Kiseliova, A. I. Koval, M. Yu. Anoshina, O. V. Basova, A. M. Vakulchuk, T. P. Perehrestenko, V. N. Mnishenko

Institute of Haematology and Transfusiology AMS Ukraine, Kiev

The article presents the results of our own fludarabine-containing FLAG protocol-based treatment of 54 patients with both first detected and resistant forms of acute myeloid leukemia. It has been shown that, the application of the indicated chemotherapy scheme is highly effective and makes it possible to assure remission in most patients.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment, cure rate.