
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.155.392–07: 616.15

АНАСТАСІЯ ГЕННАДІЇВНА МАЗУР¹, ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА МИРОНОВА¹
МИХАЙЛО МИКОЛАЙОВИЧ ТКАЧЕНКО¹, НАДІЯ ВАЛЕРІЇВНА ГОРЯІНОВА²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

²ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

ЗНАЧУЩІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ β_2 -МІКРОГЛОБУЛІНУ І ТИМІДИНКІАЗИ У КРОВІ ХВОРИХ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛЕЙКЕМІЮ — МІЄЛОБЛАСТНУ ТА ЛІМФОБЛАСТНУ

Представлені результати визначення рівнів тимідинкінази (ТК) і бета-2 мікроглобулін (β_2 -МКГ) у сироватці крові хворих на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) і гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) у динаміці лікування. Доведено, що визначення початкових рівнів ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові дозволяє оцінити зловідповідність пухлинного клону з метою подальшого планування хіміотерапії (ХТ). За ініціальним значенням ТК і β_2 -МКГ прогностично пацієнти з ГМЛ і ГЛЛ можуть бути поділені на групи ризику для подальшої стратифікації лікування. Визначення ТК у динаміці є корисним для оцінки ефективності ХТ: нормалізація її рівня підтверджує досягнення ремісії, а підвищення свідчить про настання рецидиву. Хворим із початковими рівнями ТК понад 20 Од/л, а β_2 -МКГ понад 10 мг/л варто призначати більш інтенсивні програми ХТ.

Ключові слова: прогностичні фактори, тимідинкіназа, бета-2 мікроглобулін, гостра мієлобластна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, ремісія, рецидив.

Значне зростання кількості гемобластозів в усьому світі і їх варіабельність вимагають створення нового підходу до тактики лікування та прогнозування. На сьогодні основою терапії хворих на лейкемії є чітка верифікація діагнозу та обов'язкове врахування факторів ризику, які впливають на ймовірність досягнення ремісії і тривалість безрецидивного виживання. Це досягається формуванням прогностичного профілю у кожному конкретному випадку перед початком хіміотерапії (ХТ) у межах відповідної нозології. Прогностичні фактори (ПФ) досліджують тільки в контексті підвищення ефективності ХТ у хворих відповідної категорії без невиправданої її токсичності [4, 6, 12]. Отже, дилема токсичності/ефективності терапії є наріжним каменем онкогематології, пошук шляхів вирішення якої спонукає до встановлення достовірних ПФ та формування на їх основі єдиних рекомендацій щодо стратифікації лікування [7, 16]. Проведені дослідження онкофетального ферменту рівнів тимідинкінази (ТК)

та білка класу імуноглобулінів бета-2 мікроглобуліну (β_2 -МКГ) у сироватці крові дорослих, хворих на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) і гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) методом радіоімунологічного аналізу (РІА) в динаміці були спрямовані саме на вирішення цих завдань [2, 9].

Тимідинкіназа відома як маркер проліферативної активності пухлинних клітин та показник агресивності лейкемічного клону [3, 8]. Є поодинокі дані щодо асоціації її рівня з періодом перебігу, гематологічними показниками і відповіддю на лікування [10, 18]. І зовсім немає даних стосовно паралельного аналізу її значень з рівнями β_2 -МКГ у процесі лікування для його моніторингу та терміном виживаності. β_2 -МКГ відображає біосинтетичну активність клітин, особливо лімфоцитів та пухлинних клітин [1, 17]. При лейкеміях спостерігається збільшення його рівня в сироватці крові в 4–5 разів. Але немає даних про кореляційний зв'язок його з гематологічними показниками, періодами хвороби, відповіддю на ХТ та терміном виживаності. Власні референтні значення дослідної

© А. Г. Мазур, О. В. Миронова, М. М. Ткаченко,
Н. В. Горяїнова, 2014

лабораторії відповідають нормі для ТК $1,3 \pm 0,5$ Од/л, для β_2 -МКГ $1,5 \pm 0,1$ мг/л.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 97 (72,9 %) хворих на ГМЛ і 36 (27,1 %) — на ГЛЛ, які перебували на лікуванні в гематологічному відділенні №1 Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) №9, що є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Програмне цитостатичне лікування проводилось відповідно до клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «гематологія» МОЗ України [5] і оцінювалось за стандартними критеріями. Ремісія вважалась повною при бластах $< 5\%$ в кістковому мозку (КМ) і нормальному співвідношенні інших паростків: $\geq 1 \times 10^9$ /л гранулоцитів, 100×10^9 /л тромбоцитів у периферичній крові (ПК) при відсутності екстремедулярних осередків; рецидив констатувався при появі $> 5\%$ бластів у КМ незалежно від змін у ПК або наявності позакісткового. Первинна резистентність встановлювалась при відсутності ремісії після двох курсів ХТ, вторинна — при виникненні раннього рецидиву на тлі ХТ після досягнення ремісії; смерть протягом 6 тижнів від діагностування вважалась ранньою.

Вік пацієнтів з ГМЛ становив 17–73 роки, серед них було 58 чоловіків і 39 жінок. За ФАБ-класифікацією переважали пацієнти з М2, М4, М5 варіантами (23, 31, 29 відповідно); з М0, М6, М3–9 і М1–5 [11]. Індукція ремісії проводилась за схемою «7+3», а інтенсифікація ХТ здійснювалась збільшенням доз цитозинарабінозиду (до 3000 мг/м² кожні 12 годин). За результатами лікування хворі були поділені на групи:

1 — з повною ремісією після 1-го курсу ХТ ($n = 24$; 24,7 %);

2 — з повною ремісією після 2-го курсу ХТ ($n = 38$; 39,2 %);

3 — первинно-резистентні до ХТ ($n = 23$; 23,7 %);

4 — з ранньою смертю ($n = 12$; 12,4 %).

Вік пацієнтів з ГЛЛ становив 17–69 років, серед них були 21 чоловік і 15 жінок. За ФАБ-класифікацією переважали пацієнти з В-клітинною формою (31; 86,1 %), змішано-клітинну виявлено в 5 (13,9 %). Вони отримували лікування за схемою Hoelzer D., 1998 [14]. Інтенсифікація ХТ здійснювалась завдяки інтенсивним імпульсним високодозним багатокомпонентним режимам індукції ремісії з використанням великих доз антрациклінових антибіотиків у короткий період часу, щоденному прийомі збільшених доз преднізолону, щотижневому введенню вінкристину (аспарагінази), при додаванні цитарабіну, етопозиду та циклофосфаміду [15].

За результатами лікування хворі були розподілені на групи:

1 — з тривалістю повної клініко-гематологічної ремісії > 2 років ($n = 11$; 30,6 %);

2 — з повною ремісією до 2 років і виникненням рецидиву ($n = 15$; 41,7 %);

3 — первинно-резистентні до лікування ($n = 6$; 16,7 %);

4 — з ранньою смертю ($n = 4$; 11 %).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні вмісту ТК були виявлені загальні особливості її початкових значень — відсутність залежності від віку, статі, давнини захворювання і наявність прямого корелятивного зв'язку з агресивністю лейкемічного процесу, кількістю лейкоцитів у ПК і бластних клітин у ПК та КМ.

Встановлено, що чим нижче початкові рівні ТК у хворих на ГМЛ і ГЛЛ, тим більше шансів у них на досягнення ремісії. Мінімальна концентрація ТК до лікування (медіана 7,9 Од/л) спостерігалась у хворих на ГМЛ, які досягли повної ремісії після 1-го курсу ХТ (24; 24,7 %). У пацієнтів, яким довелося проводити 2 курси ХТ для досягнення повної ремісії (38; 39,2 %), її значення були в 2 рази більше (медіана 14,6 Од/л). Показники цього ензиму, які майже в 28 разів перевищували норму (медіана 36,2 Од/л), спостерігались у первинно-резистентних пацієнтів. Максимальну концентрацію ТК (медіана 55,6 Од/л) визначено в хворих з ранньою смертю. Доведено, що найбільша кількість ремісій (38 з 62) досягнута при рівнях ТК в дебюті до 10,0 Од/л. При значеннях цього ПМ від 10,0 до 20,0 Од/л позитивна відповідь на терапію отримана в 20 випадках. Але при вмісті ТК більше 20,0 Од/л кількість ремісій прогресивно зменшувалась, не реєструючись у жодному випадку при значеннях понад 30,0 Од/л. Було встановлено зворотній зв'язок між початковими значеннями ТК і терміном виживаності. У хворих зі строком виживаності > 2 років її рівні не перевищували 10,0 Од/л; при виживаності 1–2 роки — від 10,0 Од/л до 20,0 Од/л; а до 1 року рівень ТК перевищував 20,0 Од/л.

Динаміка змін концентрації ТК при ХТ у хворих на ГМЛ чутливо відображає ефективність лікування. У разі позитивної відповіді її рівень статистично достовірно знижувався до норми ($4,1 \pm 0,5$ проти $7,9 \pm 0,5$ Од/л в 1-й групі та $4,8 \pm 0,7$ проти $14,6 \pm 1,3$ Од/л в 2-й групі, $p < 0,05$). Зменшення активності ТК у первинно-резистентних до ХТ хворих не було істотним ($20,8 \pm 2,9$ проти $36,2 \pm 4,8$ Од/л) і в жодному випадку не сягало контрольних показників. У пацієнтів з ранньою смертю, у яких вдалося встигнути дослідити рівень ТК, він іноді ще й більше підвищувався ($53,9 \pm 8,5$ проти $55,6 \pm 9,7$ Од/л), що свідчило про перехід хвороби в фазу неконтрольованого перебігу. Зменшення концентрації ТК після ХТ до 5 Од/л свідчило про досягнення у них повної ремісії, що відповідало і результатам контрольного дослідження КМ. Якщо не вдавалось отримати повну ремісію, ТК ніколи не досягала норми, що також підтверджувалось наявністю в КМ більше 5 % бластних клітин. Таким чином, рівень ТК у хворих на ГМЛ можна вважати незалежним ПФ злоякісності перебігу і відповіді на індукційну ХТ. Збільшення її рівня в період ремісії понад 10,0 Од/л свідчило про настання рецидиву, а в період індукції ремісії більше 20,0 Од/л — про агресивний перебіг захворювання.

Ініціальний вміст ТК у хворих на ГЛЛ був теж істотно вище норми у пацієнтів усіх груп. У групі з повною ремісією більше 2 років і рецидивом у період ремісії відрізнявся майже в 2 рази (медіана 9,4 та 18,8 Од/л відповідно). Активність цього ензиму перевищувала норму в 19 разів у первинно-резистентних до ХТ хворих (медіана 25,4 Од/л), а у померлих на етапі індукції ремісії була в 29 разів вище контролю (медіана 37,2 Од/л). Більше половини ремісій (17 з 26) було досягнуто при початкових значеннях ТК до 10,0 Од/л.

При рівнях ТК більше 10,0 Од/л ремісія була досягнута у 8 випадках, для 5 з яких необхідною була інтенсифікація ХТ. Один випадок зафіксований при рівні ТК понад 20,0 Од/л, а при значеннях більше 30 Од/л ремісій не було зовсім.

Доведено, що зміни концентрацій ТК у хворих на ГЛЛ у процесі лікування теж мають достовірність щодо його оцінки. У пацієнтів, які отримали повну ремісію, значення ТК вірогідно знижувалися ($p < 0,05$) в 1,7 разу в перших двох групах — з 9,4 до 5,6 Од/л та з 18,8 до 10,9 Од/л відповідно. У резистентних до лікування хворих позитивної динаміки значень ТК не виявлено (22,2 проти 25,4 Од/л). У хворих, які померли після I фази індукції ремісії, її значення в процесі індукції ремісії збільшилися на 12 % (з 37,2 до 42,5 Од/л відповідно) (рис. 1).

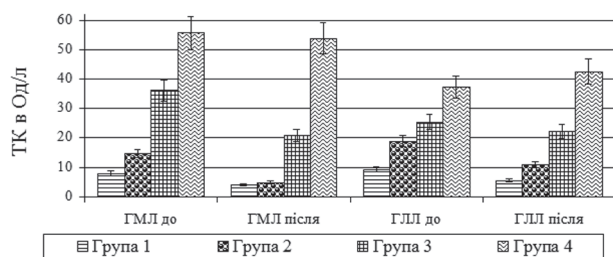


Рис. 1. Динаміка вмісту тимідинкінази у процесі лікування хворих на гостру мієлобластну і гостру лімфобластну лейкемії по групах

Fig. 1. Dynamics of thymidine kinase during treatment in groups of patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia

У хворих на ГЛЛ з виживаністю до 1 року рівні ТК набагато перевищували 20,0 Од/л, а 1–2 роки вони були від 10,0 до 20,0 Од/л. Найменша концентрація ТК (до 10 Од/л) спостерігалась у пацієнтів з виживаністю понад 2 роки.

Отримані результати дослідження ТК у хворих на ГМЛ і ГЛЛ свідчать, що вона є незалежним ПФ щодо перебігу захворювання і відповіді на індукційну ХТ, який дає можливість ще на етапі планування лікування виділяти групи ризику хворих: сприятливого прогнозу (виживаність > 2 років) при ТК < 10,0 Од/л, яка знижується до норми (до 5 Од/л) у процесі лікування; проміжного прогнозу (виживаність 1–2 роки) при ТК до 20,0 Од/л, яка після ХТ залишається більше 10,0 Од/л; несприятливого прогнозу (виживаність < року) при ТК понад 20,0 Од/л,

з високою ймовірністю первинної резистентності; поганого прогнозу з можливою ранньою смертю при значеннях ТК набагато більше 30,0 Од/л. У групах проміжного та несприятливого прогнозу лікарям-гематологам пропонувалося інтенсифікувати програми ХТ. Збільшення рівня ТК у хворих на лейкемії в період ремісії понад 10,0 Од/л, прогнозувало рецидив захворювання, а в період індукції ремісії більше 20,0 Од/л — відображувало агресивний перебіг з неконтрольованою проліферативною активністю пухлинного клону.

У хворих на ГМЛ вміст β_2 -МКГ був статистично підвищений у всіх пацієнтів ($p < 0,05$), але між 1–3-ю групами істотно не відрізнявся (від 4,5 до 4,9 мг/л). У пацієнтів з ранньою смертю концентрація β_2 -МКГ була в 4,6 разу вище норми і в процесі індукції ремісії ще більше зростала. У випадках позитивного лікування рівень β_2 -МКГ знижувався майже до нормальних значень: у хворих, які досягли повної ремісії після 1-го курсу ХТ — до 1,9 мг/л, а після 2-го — до 2,4 мг/л. У резистентних до ХТ пацієнтів рівень цього білка при лікуванні майже не змінювався (3,2 проти 4,9 мг/л), а в деяких випадках ще й підвищувався. У хворих з ініціальним рівнем β_2 -МКГ до 5,0 мг/л спостерігалась найбільша кількість ремісій (45 з 62), що майже в 3 рази перевищувало їх кількість у хворих зі значеннями цього ПМ від 5,0 до 10,0 мг/л. Отже, ініціальна концентрація β_2 -МКГ понад 5,0 мг/л може свідчити про первинну резистентність, а в період ремісії — про вірогідне настання рецидиву у хворих на ГМЛ. У осіб з виживаністю до 1 року рівні цього білка теж були найбільшими — понад 10 мг/л. Але в цьому випадку слід враховувати супутню соматичну патологію та нефротоксичну дію ХТ. У пацієнтів з виживаністю більше 2 років значення β_2 -МКГ не перевищували 5 мг/л, а 1–2 роки — були в діапазоні 5–10 мг/л.

При визначенні початкового рівня β_2 -МКГ у хворих на ГЛЛ констатовано, що в усіх групах він значно перевищував норму, але все ж таки найнижчим був у хворих, які досягли повної довгострокової ремісії (медіана 4,5 мг/л). У резистентних пацієнтів його рівні перевищували контроль у 8 разів, а у тих, що померли на I етапі індукції ремісії, сягали понад 13,9 мг/л. Було доведено, що рівень β_2 -МКГ не мав прямого кореляційного зв'язку з ефективністю лікування. В осіб з досягнутою ремісією цей ПМ не набував значних змін і ніколи не досягав норми: в 1-й групі 4,0 мг/л проти ініціальних 4,5 мг/л; у 2-й групі 5,9 мг/л проти початкових 7,4 мг/л. У резистентних хворих β_2 -МКГ протягом лікування не зазнавав жодних змін: 11,8 мг/л проти 11,6 мг/л. У пацієнтів з ранньою смертю рівень цього білка збільшився на 27 % в порівнянні з початковим (17,2 мг/л проти 12,5 мг/л). У хворих на ГЛЛ однакова кількість ремісій була отримана як при ініціальних рівнях β_2 -МКГ до 5,0 мг/л, так і від 5,0 до 10,0 мг/л, при значеннях більше 10,0 мг/л ремісії були відсутні (рис. 2).

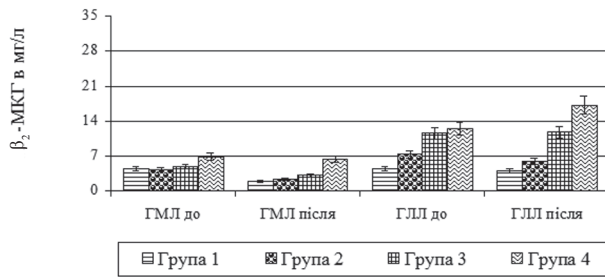


Рис. 2. Динаміка вмісту β_2 -МКГ у процесі лікування хворих на гостру мієлобластну і гостру лімфобластну лейкемії по групах

Fig. 2. Dynamics of β_2 -microglobulin during treatment in groups of patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia

Таким чином, за ініціальними рівнями ТК і β_2 -МКГ можна передбачити можливість отримання ремісії у конкретного хворого на ГМЛ і ГЛЛ. Найбільшою кількістю ремісій була при значеннях β_2 -МКГ до 5 мг/л — 78 (88,6%), а ТК до 10 Од/л — 55 (62,5%). При рівнях ТК понад 30,0 Од/л, а β_2 -МКГ понад 10,0 мг/л очікувати ремісії немає сенсу.

У померлих протягом року пацієнтів з ГЛЛ початкові рівні цього білка перевищували 10 мг/л, як і при ГМЛ. При виживаності більше 2 років значення β_2 -МКГ були до 5,0 мг/л, а при виживаності 1–2 роки — від 5 мг/л до 10 мг/л.

Що стосується зв'язку терміну виживаності з початковими рівнями ТК і β_2 -МКГ у хворих на ГМЛ і ГЛЛ, то встановлено, що чим нижчими були значення цих ПМ, тим він був більший. Всі 38 хворих з ТК до 10,0 Од/л, а β_2 -МКГ до 5,0 мг/л мали виживаність більше двох років. При початковій ТК 10,0–20,0 Од/л, а β_2 -МКГ 5,0–10,0 мг/л — виживаність 54 пацієнтів була в середньому 1–2 роки. При початковому рівні ТК понад 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ більше 10,0 мг/л спостерігалась найменша виживаність — до одного року у 25 хворих (табл. 1).

Таким чином, визначення початкових значень ТК і β_2 -МКГ дає можливість передбачити вірогідний термін виживаності пацієнтів і прогностично поділяти їх на відповідні групи ризику для подальшої стратифікації лікування: сприятливого прогнозу (виживаність > 2 років) при рівнях ТК до 10,0 Од/л, а β_2 -МКГ — до 5,0 мг/л; проміжного прогнозу (виживаність 1–2 роки) — при рівнях ТК від 10,0 до 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ — 5,0–10,0 мг/л; несприятливого прогнозу (виживаність < року) та високою вірогідністю первинної резистентності — при рівнях ТК більше 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ — 10,0 мг/л; поганого прогнозу з можливою ранньою смертю при ТК понад 30,0 Од/л, а β_2 -МКГ понад 10,0 мг/л. Саме в групах ризику хворих зі значеннями ТК, які перевищували 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ — 10,0 мг/л пропонувалося лікарям-гематологам інтенсифікувати ХТ лікування.

ВИСНОВКИ

1. Визначення початкових рівнів ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові хворих на ГМЛ і ГЛЛ дозволяє оцінити злоякісність пухлинного клону з метою подальшого планування ХТ.

2. За ініціальними значеннями ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові прогностично пацієнти з ГМЛ і ГЛЛ поділяються на чотири групи, а саме: сприятливого прогнозу (з виживаністю більше двох років) при ТК до 10,0 Од/л, а β_2 -МКГ — до 5,0 мг/л; проміжного прогнозу (з виживаністю 1–2 роки) при ТК 10,0–20,0 Од/л, а β_2 -МКГ 5,0–10,0 мг/л; несприятливого прогнозу (з виживаністю до 1-го року) при ТК більше 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ більше 10,0 мг/л; поганого прогнозу з можливою ранньою смертю при ТК понад 30,0 Од/л і β_2 -МКГ понад 10,0 мг/л.

3. Визначення рівня ТК в процесі лікування хворих на ГМЛ і ГЛЛ є доцільним для оцінки ефективності ХТ: нормалізація цього рівня підтверджує досягнення ремісії, а підвищення свідчить про настання рецидиву.

4. Хворим з початковими рівнями ТК понад 20 Од/л, а β_2 -МКГ більше 10 мг/л слід призначати більш інтенсивні програми ХТ.

Таблиця 1

Зв'язок терміну виживаності хворих на ГМЛ і ГЛЛ з початковими значеннями ТК та β_2 -МКГ ($M \pm m$)

Table 1

A linkage between the survival period in AML and ALL patients and their initial values of thymidine kinase and β_2 -microglobulin

Виживаність/ кількість хворих, (n, %)	ГМЛ (n = 97; 72,9 %)			ГЛЛ (n = 36; 27,1 %)		
	Кількість хворих, (n, %)	ТК, Од/л (95 % ДІ)	β_2 -МКГ, мг/л (95 % ДІ)	Кількість хворих, (n, %)	ТК, Од/л (95 % ДІ)	β_2 -МКГ, мг/л (95 % ДІ)
> 2 років / n = 38; 28,6 %	n = 27; 27,8 %	7,9 ± 1,5 (3,9–12,3)	4,3 ± 1,1 (2,9–9,5)	n = 11; 30,5 %	9,4 ± 1,4 (3,0–14,8)	4,5 ± 1,7 (1,9–7,9)
1–2 роки / n = 54; 40,6 %	n = 39; 40,2 %	16,8 ± 3,2 (8,9–23,9)	4,9 ± 3,7 (2,9–11,2)	n = 15; 41,7 %	18,8 ± 1,0 (16,1–25,5)	7,4 ± 1,8 (2,5–10,1)
< 1 року / n = 25; 18,8 %	n = 19; 19,6 %	28,7 ± 3,0* (15,2–37,1)	8,1 ± 3,2* (3,4–17,0)	n = 6; 16,7 %	26,8 ± 1,6* (19,9–48,3)	11,6 ± 1,9* (4,1–14,2)

Примітка: *p < 0,001 в порівнянні з групою, де термін виживаності > 2 років.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробьев В. Г. Клиническое значение радиоиммунологического определения уровня бета-2-микроглобулина у больных острым лейкозом / В. Г. Воробьев, В. И. Сиднев // *Терапевт. арх.* — 1990. — №7. — С. 20–23.
2. *Гормони та пухлинні маркери: клініко-методичні аспекти* / Д. С. Мечев, О. І. Москалець, О. С. Бондарук [та ін.]. — К. : ІВО «Медицина України», 2007. — 116 с.
3. Горяїнова Н. В. Радіоензиматичний аналіз в гематології: визначення тимідинкінази при гострій мієлобластній лейкемії / Н. В. Горяїнова, О. В. Миронова, Н. М. Третяк // *Променева діагностика, променева терапія. Актуальні питання ядерної медицини.* — 2006. — С. 59–63.
4. *Итоги многоцентрового рандомизированного исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых* / Е.Н. Поровичникова [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2007. — №7. — С.14–19.
5. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»* / Львів : ЗУКЦ, 2011. — 202 с.
6. *Матлан В. Л.* Прогностичні чинники та програми обстеження онкогематологічних хворих / В. Л. Матлан // *Онкологія.* — 2007. — Т. 9, №1. — С. 56–65.
7. *Новак В. Л.* Онкогематологія в Україні — проблеми діагностики та лікування / В. Л. Новак, З. В. Масляк, В. Л. Матлан // *Онкологія.* — 2006. — Т.8, №2. — С.163–170.
8. *Прогностическая значимость тимидинкиназы в онкологии и онкогематологии : метод. рекомендации* / Е. В. Миронова, В. Ю. Кундин, Н. В. Горяїнова, Н. Н. Третяк — К. : Імола, 2006. — 15 с.
9. *Радиоиммунологический анализ в онкологии* / Э. Д. Чеботарева, В. В. Шишкина, В. Н. Славнов. — К. : Здоров'я, 1984. — 144 с.
10. *Changes of serum thymidine kinase in children with acute leukemia* / T. Votava, O. Topolcan, L. Jr. Holubec [et al.] // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27, N 4A. — P.1925–1928.
11. *Genetic Classification of Acute Myeloid Leukemia (AML)* / T. Haferlach, S. Schnittger, W. Kern [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2004. — Vol. 83. — P. 100.
12. *Gökbuget N.* Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia / N. Gökbuget, D. Hoelzer // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog).* — 2006. — N 3. — P. 133–141.
13. *Levels of beta 2 microglobulin have a prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome with regard to survival and the risk of transformation into acute myelogenous leukemia* / F. Neumann, N. Gattermann, H. U. Barthelmes [et al.] // *Leuk. Res.* — 2009. — N 2. — P. 232–236.
14. *Leukemithérapie* / Hoelzer D., Seipelt G. — Bremen. : Uni-Med Verlag A.G., 1998. — 529 p.
15. *Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standartization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standart for therapeutic trials in acute myeloid leukemia* / B. D. Cheson, J. M. Bennett, K. J. Kopecy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — N 24. — P. 4642–4649.
16. *Sonneveld P.* Chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia / P. Sonneveld, A. F. List // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2011. — Vol. 14. — P. 211–233.
17. *The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients* / A. M. Tsimberidou, H. M. Kantarjian, S. Wen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — N 3. — P. 721–730.
18. *Tretyak N. M.* Thymidine Kinase levels in serum in the acute myeloid leukaemia patients as prognosis factor of course of the decease / N. M. Tretyak, N. V. Goryainova, O. V. Mironova // *The Hematology Journal.* — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 383.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2014.

А. Г. МАЗУР¹, Е. В. МИРОНОВА¹, М. Н. ТКАЧЕНКО¹, Н. В. ГОРЯИНОВА²

¹Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

²ГУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ β_2 -МИКРОГЛОБУЛИНА И ТИМИДИНКИНАЗЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ — МИЕЛОБЛАСТНОЙ И ЛИМФОБЛАСТНОЙ

В статье представлены результаты определения уровней ТК и бета-2 микроглобулин (β_2 -МКГ) в сыворотке крови больных острой миєлобластной лейкемией (ОМЛ) и острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) в динамике лечения. Доказано, что определение начальных уровней ТК и β_2 -МКГ в сыворотке крови позволяет оценить злокачественность опухолевого клона с целью дальнейшего планирования ХТ. По инициальным значениям ТК и β_2 -МКГ прогностически пациенты с ОМЛ и ОЛЛ могут быть поделены на группы риска для дальнейшей стратификации лечения. Определение ТК в динамике является полезным для оценки эффективности ХТ: нормализация ее уровня подтверждает достижение ремиссии, а повышение свидетельствует о наступлении рецидива. Больным с начальными уровнями ТК свыше 20 Ед/л, а β_2 -МКГ более 10 мг/л следует назначать более интенсивные программы ХТ.

Ключевые слова: прогностические факторы, тимидинкиназа, бета-2 микроглобулин, острая миєлобластная лейкемия, острая лимфобластная лейкемия, ремиссия, рецидив.