

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко ; ДУ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України». — Київ, 2010. — 96 с.
2. Koitabashi N. Reverse remodeling in heart failure — mechanisms and therapeutic opportunities / N. Koitabashi, D. Kass // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 9, N 3. — P. 147–157.
3. Прокоп М. Спиральная многослойная компьютерная томография / М. Прокоп, М. Галански. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 1. — С. 239–308.
4. Sado D. Novel Imaging Techniques for Diffuse Myocardial Fibrosis / D. Sado, A. Flett, J. Moon // *Future Cardiology.* — 2011. — Vol. 7, N 5. — P. 643–650.
5. Early validation study of 64-slice multidetector computed tomography for the assessment of myocardial viability and the prediction of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / A. Sato, M. Hiroe, T. Nozato [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, N 4. — P. 490–498.
6. Left Ventricular Global Function Index by Magnetic Resonance Imaging — A Novel Marker for Assessment of Cardiac Performance for the Prediction of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N. Mewton, A. Opdahl, E. Choi [et al.] // *Hypertension.* — 2013. — [Epub ahead of print].
7. MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications / K. Nikolaou, H. Alkadhi, F. Bamberg [et al.] // *Insights Imaging.* — 2011. — Vol. 2. — P. 9–24.

Резюме. У роботі представлені результати МЗКТ та МРТ серця у 57 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця. Визначена залежність структурно-функціональних змін лівого шлуночка серця від ступеня стенозу коронарних артерій. Доведено зв'язок ішемічного ремоделювання лівого шлуночка та глибини ураження міокарда у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом. МЗКТ і МРТ дозволяють з високою вірогідністю оцінити процеси ремоделювання серця, визначення ураженого і життєздатного міокарда.

Ключові слова: МЗКТ, МРТ, ремоделювання лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця.

Summary. The article presents the results of MSCT and MRI of the heart in 57 patients with chronic coronary heart disease. It determined the relationship between structural and functional changes in the left ventricle and the degree of left coronary artery stenosis. Also determined were the link between the ischemic left ventricular remodeling and depth of myocardial damage in patients with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis. MSCT and MRI are highly reliable imaging technique used to evaluate the infarcted and viable myocardium and postinfarct cardiac remodeling process.

Keywords: MSCT, MRI, left ventricular remodeling, coronary heart disease.

А. Г. МАЗУР¹, О. В. МИРОНОВА¹, М. М. ТКАЧЕНКО¹, Н. В. ГОРЯІНОВА²

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

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

РАДІОІМУНОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СИСТЕМИ КРОВІ

RADIOIMMUNOLOGIC ANALYSIS (RIA) IN PROGNOSIS OF HEMABLOSTOSIS COURSE

Зростання рівня злоякісних захворювань системи крові, різноманітність їх клінічних проявів та факторів прогнозу, збільшення частоти ремісій і тривалості виживання хворих спонукають використовувати нові прогностичні фактори (ПФ). Це необхідно, щоб правильно формувати групи ризику пацієнтів для визначення інтенсивності програм хіміотерапії (ХТ) [1, 4, 8]. Як ПФ у онкогематології все частіше застосовують пухлинні маркери (ПМ) тимідинкіназу (ТК) і бета-2-мікроглобулін (β_2 -МКГ), що визначаються методом радіоімунологічного аналізу (РІА) [2, 5, 10].

© А. Г. Мазур, О. В. Миронова, М. М. Ткаченко, Н. В. Горяїнова, 2015

Тимідинкіназа — онкофетальний ензим і у здоровому організмі присутній у незначній кількості. Рівень ТК у сироватці крові при лейкеміях відповідає агресивності пухлинного клону і може служити критерієм оцінки терапії [6, 7, 12, 13].

β_2 -МКГ — низькомолекулярний імуноглобулін, який відображає інтенсивність клітинного росту. Збільшення його рівня у сироватці крові при лімфопроліферативних захворюваннях (ЛПЗ) на ранніх стадіях є підставою для використання його в діагностиці [3, 10, 14]. При гострих лейкеміях (ГЛ) спостерігається зростання рівня β_2 -МКГ в 5 разів, що дає можливість досліджувати його як ПФ [9]. Проте немає даних

щодо паралельного дослідження таких ПМ у сироватці крові хворих на гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ), гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) і хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) у процесі лікування для прогнозування та моделювання програм ХТ.

Було досліджено вміст ТК і β_2 -МКГ у 220 дорослих віком 17–78 років: 97 (44,1 %) хворих на ГМЛ, 36 (16,4 %) на ГЛЛ і 87 (39,5 %) на ХЛЛ. Їх лікували за клінічними протоколами зі спеціальності «Гематологія» МОЗ України в гематологічному відділенні №1 КМКЛ №9, що є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Ефективність лікування оцінювали за стандартними критеріями. У хворих на ГЛЛ виділяли: повну ремісію, рецидив, резистентність, ранню смерть (протягом 6 тижнів після встановлення діагнозу). У хворих на ХЛЛ — повну чи часткову нормалізацію клініко-гематологічних показників, прогресування та стабілізацію процесу. Контрольну групу склали 18 здорових добровольців. До методів дослідження включали загальноклінічні, спеціальні гематологічні, статистичний і радіоімунологічний. РІА вмісту ТК і β_2 -МКГ проводили в радіологічному відділенні КМКЛ №14 (розташованому на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О. О. Богомольця) на гаммалічильнику ГАММА-12 з використанням наборів фірми Immunotech (Чехія). За інструкціями, нормальними для ТК вважали рівні до 5,0 Од/л; пограничними — від 5,0 до 9,0 Од/л; патологічними — понад 9,0 Од/л. Для β_2 -МКГ діапазон норми в сироватці крові становив 0,7–2,8 мг/л. Власні референтні значення норм склали: для ТК ($1,3 \pm 0,5$) Од/л, для β_2 -МКГ ($1,5 \pm 0,1$) мг/л.

Налічувалося 58 чоловіків і 39 жінок, хворих на ГМЛ, віком 17–73 роки. За ФАБ-класифікацією розподіл варіантів був таким: М2 (23), М5 (29), М4 (31), М0, М6 і М3 (9), М1 (5). Індукція ремісії проводилася за схемою «7+3»: цитозар 100 мг/м² протягом 7 днів двічі на добу + адриабластин 40 мг/м²/добу або ідарубіцин 12 мг/м²/добу 3 дні. При відсутності ремісії після 1-го курсу ХТ починали наступний. За результатами лікування були виділені 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 %).

Хворі на ГЛЛ — чоловіків 21 і жінок 15 — були віком 17–69 років. За ФАБ-класифікацією 31 пацієнт мав В-клітинну форму, 5 — змішано-клітинну. Лікування проводили за схемою Hoelzer D. et al. (1998). За результатами виділені групи: 1 — з повною ремісією більше 2 років ($n = 11$; 30,5 %); 2 — з повною ремісією до 2 років ($n = 15$; 41,7 %); 3 — первинно-резистентні до ХТ ($n = 6$; 16,7 %); 4 — з ранньою смертю ($n = 4$; 11,1 %).

Хворі на ХЛЛ були віком 30–78 років, 54 чоловіки і 33 жінки. За класифікацією Binet J.L., стадію А мали 16 (18,4 %) пацієнтів; стадію В — 52 (59,8 %); стадію С — 19 (21,8 %) хворих. Лікування проводили за схемами FC (флударабін + циклофосфамід) або FC-R (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб).

Виживаність понад 7 років відзначено у 72,4 % пацієнтів, 5–7 років — 21,8 %, 3–5 років — 3,5 %, а смерть протягом року констатована у 2,3 %. За результатами лікування виділені групи: 1 — з повною нормалізацією клініко-гематологічних показників ($n = 26$; 29,9 %); 2 — з частковою нормалізацією клініко-гематологічних показників ($n = 44$; 50,6 %); 3 — резистентні до ХТ ($n = 15$; 17,2 %); 4 — померли протягом року спостереження ($n = 2$; 2,3 %).

Протягом дослідження виявлені загальні особливості початкових значень ТК у всіх пацієнтів — відсутність залежності їх від віку, статі і тривалості захворювання. У хворих на ГЛЛ встановлено прямий корелятивний зв'язок ($p < 0,05$) ініціальної ТК з агресивністю лейкемічного процесу, кількістю лейкоцитів у периферичній крові (ПК) і бластів у ПК та кістковому мозку (КМ).

У хворих на ГМЛ з досягнутою повною ремісією після 1-го курсу ХТ і які спостерігалися більше 2 років ініціальна концентрація ТК становила до 10,0 Од/л. У пацієнтів з отриманою повною ремісією після 2-х курсів ХТ і виживаністю до 2 років початкова ТК виявлена в 2 рази більша, втім, не перевищувала 20,0 Од/л. У резистентних до ХТ пацієнтів, які спостерігалися протягом року, ТК була в 28 разів вище від контролю. Максимальні значення ТК до 65,3 Од/л, які в жодному випадку не були нижче 30,0 Од/л, виявлені у хворих з ранньою смертю.

При ГЛЛ ініціальна ТК до 10,0 Од/л визначена тільки у хворих з повною ремісією більше 2 років. У пацієнтів з рецидивом у період ремісії вона була в 2 рази більше, але теж не перевищувала 20,0 Од/л. Значний рівень ТК спостерігався у резистентних хворих з виживаністю до року, а у померлих на I етапі індукції ремісії її активність у 29 разів перевищувала контроль.

У всіх хворих на ХЛЛ початковий рівень ТК набагато перевищував показники у пацієнтів з ГЛЛ, не дуже відрізняючись між групами. Позитивні результати лікування були отримані при її початковому рівні до 20,0 Од/л, а задовільні — понад 30,0 Од/л. У резистентних хворих ТК була максимальною і майже не відрізнялась від показників 4-ї групи.

Виявлена пряма кореляційна залежність ($p < 0,05$) ініціального β_2 -МКГ від віку. В усіх пацієнтів з ГМЛ він був статистично підвищений ($p < 0,05$), суттєво не відрізнявся у групах 1–3 і не мав прямої кореляційної залежності від кількості лейкоцитів у ПК та бластів у ПК та КМ. У пацієнтів з ранньою смертю β_2 -МКГ перевищував норму у 4,6 рази.

У хворих на ГЛЛ рівні β_2 -МКГ значно перевищували контроль і корелювали лише з кількістю лейкоцитів у ПК. Найнижчі значення (4,5 мг/л) встановлені у пацієнтів з ремісією понад 2 роки. У резистентних хворих β_2 -МКГ перевищував норму у 8 разів, а у пацієнтів з ранньою смертю досягав 13,9 мг/л.

У хворих на ХЛЛ ініціальний β_2 -МКГ корелював із кількістю лейкоцитів у ПК, ступенем інфільтрації зрілими лімфоцитами КМ та розмірами позакістковомозкової пухлинної маси. Найнижчий рівень (5,0 мг/л) відзначено у пацієнтів з виживаністю

понад 7 років. У пацієнтів з частковою нормалізацією клініко-гематологічних показників протягом 68 міс. ($p = 0,01$) β_2 -МКГ був у 2 рази більше, при цьому не перевищував 10,0 мг/л. У резистентних пацієнтів встановлена залежність його рівня від тяжкості соматичного стану та подальшого перебігу хвороби. При початкових значеннях β_2 -МКГ до 5,0 мг/л спостерігався спокійний перебіг хвороби без прогресування, натомість при вищих його рівнях відмічалась пухлинна прогресія. Особливо тяжкий перебіг хвороби з виживаністю 12–24 міс. ($p = 0,02$) констатовано при концентрації β_2 -МКГ понад 10,0 мг/л (до 28,8 мг/л).

Концентрація ТК у хворих на ГМЛ чітко пов'язана з ефективністю лікування. У разі позитивної відповіді на ХТ її рівень статистично достовірно знижувався з $7,9 \pm 1,5$ до $4,1 \pm 0,5$ Од/л у 1-й групі та з $14,6 \pm 1,3$ до $4,8 \pm 0,7$ Од/л у 2-й групі ($p < 0,05$). Зменшення активності ТК у резистентних хворих було несуттєвим: $20,8 \pm 2,9$ проти $36,2 \pm 4,8$ Од/л. У 10 пацієнтів, які отримували більш інтенсивні програми ХТ (підгрупа 3А), спостерігалось зниження концентрації ТК в 2 рази, не перевищуючи 20,0 Од/л: $17,3 \pm 2,2$ проти $36,2 \pm 4,8$ Од/л. У хворих з ранньою смертю її вміст ще й збільшувався: з $53,9 \pm 8,5$ до $55,6 \pm 9,7$ Од/л.

Зміни концентрації ТК при лікуванні хворих на ГЛЛ теж мали достовірність щодо оцінки його ефективності. У пацієнтів з досягнутою повною ремісією значення ТК достовірно знижувались в 1,7 разу в перших двох групах ($p < 0,05$). У резистентних до ХТ хворих позитивної динаміки її значень не виявлено: $22,2 \pm 2,1$ Од/л проти $25,4 \pm 1,7$ Од/л. Проте у пацієнтів, яким проводилась інтенсифікація лікування (підгрупа 3А), спостерігалось зменшення концентрації ТК з 25,4 до 13,5 Од/л. У хворих 4-ї групи рівень ТК збільшився на 12 %: з $37,2 \pm 1,9$ до $42,5 \pm 1,3$ Од/л. Нормалізація ТК після ХТ у хворих на ГЛ свідчила про досягнення повної ремісії, що відповідало результатам дослідження КМ. Підвищення рівня цього ПМ у період ремісії понад 10,0 Од/л прогнозувало рецидив, а в період індукції ремісії понад 20,0 Од/л — розвиток резистентності.

Рівень ТК у хворих на ХЛЛ не так достовірно відображував ефективність лікування, як при ГЛ. Тільки при повній нормалізації клініко-гематологічних показників її значення досягали верхньої межі патологічних станів — 9,0 Од/л. У пацієнтів з неповною нормалізацією клініко-гематологічних показників активність ТК зменшувалась з $32,1 \pm 1,8$ до $12,4 \pm 1,2$ Од/л, не досягаючи межі в 9,0 Од/л. При відсутності результатів терапії рівень ТК, незначно змінюючись, завжди перевищував 20,0 Од/л. У пацієнтів, що лікувались за більш інтенсивними програмами ХТ (підгрупа 3А), зміни активності ТК були суттєвіші — з 47,3 до 14,4 Од/л, але не нижче за 10,0 Од/л. У пацієнтів, які померли протягом року спостереження, ТК іноді зростала до $50,1 \pm 2,2$ Од/л (рис. 1).

Концентрація β_2 -МКГ у хворих на ГМЛ у процесі лікування при досягнутій повній ремісії після 1-го курсу ХТ зменшувалась до $1,9 \pm 1,0$ мг/л, а після двох курсів підвищилась до $2,4 \pm 1,1$ мг/л. У резистентних пацієнтів рівень цього ПМ суттєво не знизився: $3,2 \pm 3,6$ проти $4,9 \pm 3,8$ мг/л, але при інтенсифікації лікування спостерігались істотні зміни з $4,9 \pm 3,8$ до $2,9 \pm 2,4$ мг/л. У хворих 4-ї групи зменшення концентрації β_2 -МКГ не відбувалося.

Рівень β_2 -МКГ у хворих на ГЛЛ не мав прямого кореляційного зв'язку з ефективністю лікування. У процесі індукції ремісії істотних коливань його значень не спостерігалось як у групі з досягнутою ремісією, так і у групі з рецидивом. У резистентних хворих, навіть у тих, які лікувались за більш інтенсивними схемами ХТ, β_2 -МКГ протягом лікування не змінився: $10,1 \pm 1,2$ мг/л проти $11,6 \pm 1,9$ мг/л. У пацієнтів з ранньою смертю рівень β_2 -МКГ збільшився на 27 % порівняно з початковим: $17,2 \pm 2,9$ проти $12,5 \pm 1,4$ мг/л.

Концентрація β_2 -МКГ у хворих на ХЛЛ при позитивній відповіді на лікування зменшувалась до $2,8 \pm 0,3$ мг/л та була стабільною протягом року. При частковій нормалізації клініко-гематологічних показників рівні β_2 -МКГ не досягали норми. У всіх резистентних пацієнтів рівень β_2 -МКГ набагато перевищував 10,0 мг/л на початку лікування і не

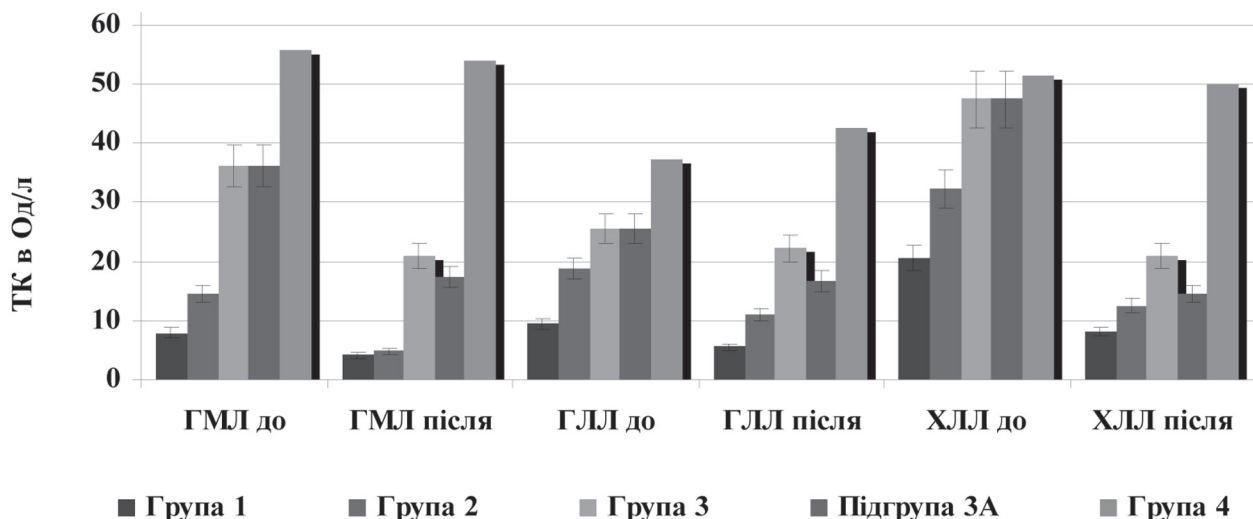


Рис. 1. Динаміка вмісту ТК у процесі лікування хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛЛ

зменшувався при його проведенні: $17,3 \pm 1,7$ мг/л проти $18,0 \pm 1,6$ мг/л. При інтенсифікації ХТ спостерігалось зменшення рівня β_2 -МКГ до 11,0 мг/л. У всіх померлих протягом року початкові значення β_2 -МКГ перевищували 20,0 мг/л і збільшувались у процесі лікування до 36,0 мг/л. Встановлено, що чим нижче початкові рівні β_2 -МКГ, тим вища вірогідність ефективного лікування і довгострокового виживання. Зниження вмісту ПМ до норми відповідало позитивним результатам лікування, а відсутність нормалізації — прогресуванню захворювання в найближчі терміни (рис. 2).

Доведено, що чим нижчі початкові рівні ТК, тим більше шансів на досягнення ремісії. Найбільша кількість ремісій (55 зі 114) досягнута при рівнях ТК до 10,0 Од/л. Майже стільки ж випадків позитивної відповіді на терапію констатовано при значеннях цього ПМ 10,0–20,0 Од/л (54 зі 114). Коли ж вміст ТК складав понад 20,0 Од/л, було виявлено тільки 5 випадків ремісій, а повна їх відсутність — при значеннях понад 30,0 Од/л.

Схожі результати отримані й при визначенні β_2 -МКГ: максимальна кількість випадків ефективного лікування встановлена при його початкових значеннях до 5,0 мг/л (78 зі 114); при концентрації 5,0–10,0 мг/л позитивна відповідь на терапію зменшувалась у 2 рази (35 зі 114); при перевищенні в 10,0 мг/л зафіксовано лише 1 випадок позитивної відповіді на ХТ у хворих на ХЛЛ.

З огляду на викладене були виділені прогностичні групи щодо вірогідності позитивної відповіді на лікування: 1) при ТК до 10,0 Од/л і β_2 -МКГ до 5,0 мг/л; 2) при ТК 10,0–20,0 Од/л, а β_2 -МКГ 5,0–10,0 мг/л; 3) при ТК понад 20,0 Од/л і β_2 -МКГ — понад 10,0 мг/л.

Встановлено, що чим нижчі були початкові рівні ТК і β_2 -МКГ, тим довшим був термін виживаності хворих на ГЛ. Більше 2 років жили 38 хворих з ініціальною ТК до 10,0 Од/л, а β_2 -МКГ до 5,0 мг/л. При ТК 10,0–20,0 Од/л, а β_2 -МКГ 5,0–10,0 мг/л термін виживаності був 1–2 роки у 54 пацієнтів. А у 25 хворих з рівнем ТК понад 20,0 Од/л, а β_2 -МКГ понад 10,0 мг/л, спостерігалась виживаність до 1 року (рис. 3).

Визначення початкових значень ТК і β_2 -МКГ у хворих на злоякісні захворювання системи крові підтверджують їх доцільність для прогнозування вірогідного терміну виживаності пацієнтів, подальшого перебігу захворювання та виділення груп ризику щодо планування лікування.

Таким чином, встановлено, що початкові рівні ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛЛ є прогностичними факторами, які дають можливість оцінити злоякісність лейкемічного клоноу, зважаючи на перебіг захворювання, передбачити відповідь на лікування та ймовірність розвитку рецидиву.

Ініціальні значення ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові дозволяють виділити групи ризику перебігу ГМЛ і ГЛЛ: сприятливого прогнозу (виживаність понад 2 роки); проміжного прогнозу (виживаність 1–2 роки); несприятливого прогнозу (виживаність до 1 року); вкрай несприятливого прогнозу (вірогідна рання смерть).

Отже, обстежені хворі на ХЛЛ за початковими рівнями ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові поділяються на групи ризику з різним прогнозом агресивності перебігу захворювання: сприятливого прогнозу (виживаність понад 7 років); проміжного прогнозу (виживаність 5–7 років); несприятливого прогнозу (виживаність до 5 років); вкрай несприятливого прогнозу (можлива смерть протягом року).

Визначення ТК у процесі лікування хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛЛ є доцільним для оцінки його ефективності — нормалізація її рівня підтверджує досягнення ремісії. Нормалізація вмісту β_2 -МКГ у сироватці крові хворих на ХЛЛ після лікування вказує на стабілізацію процесу і гальмування пухлинної проліферації, а відсутність — свідчить про прогресування захворювання.

Таким чином, розроблений алгоритм діагностики та прогнозу перебігу злоякісних захворювань системи крові ГМЛ, ГЛЛ і ХЛЛ дає можливість вчасно відкорегувати лікування із урахуванням ініціальних значень ТК і β_2 -МКГ у сироватці крові.

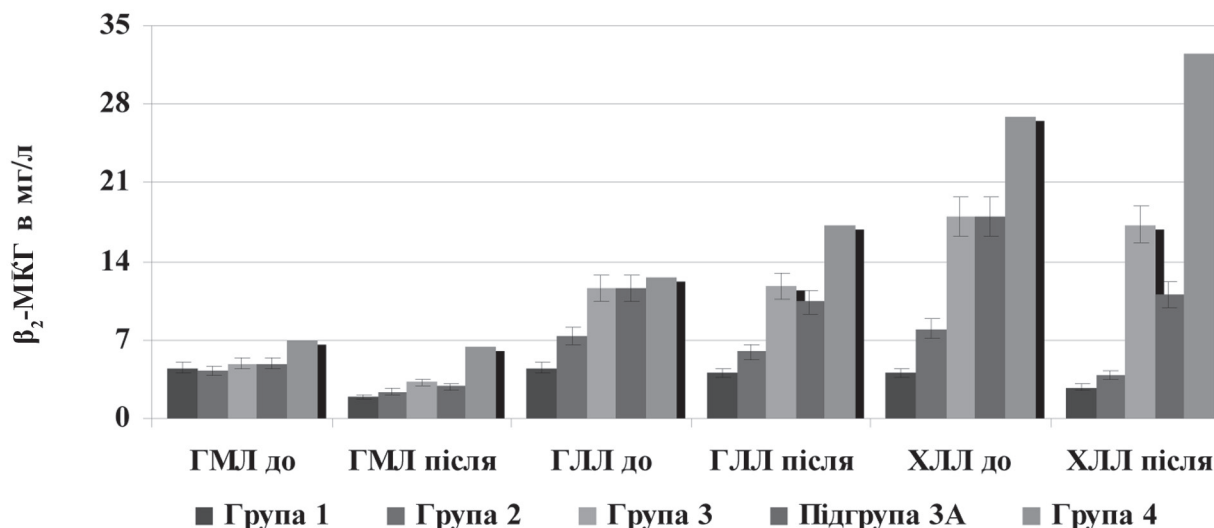


Рис. 2. Динаміка вмісту β_2 -МКГ у процесі лікування хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛЛ

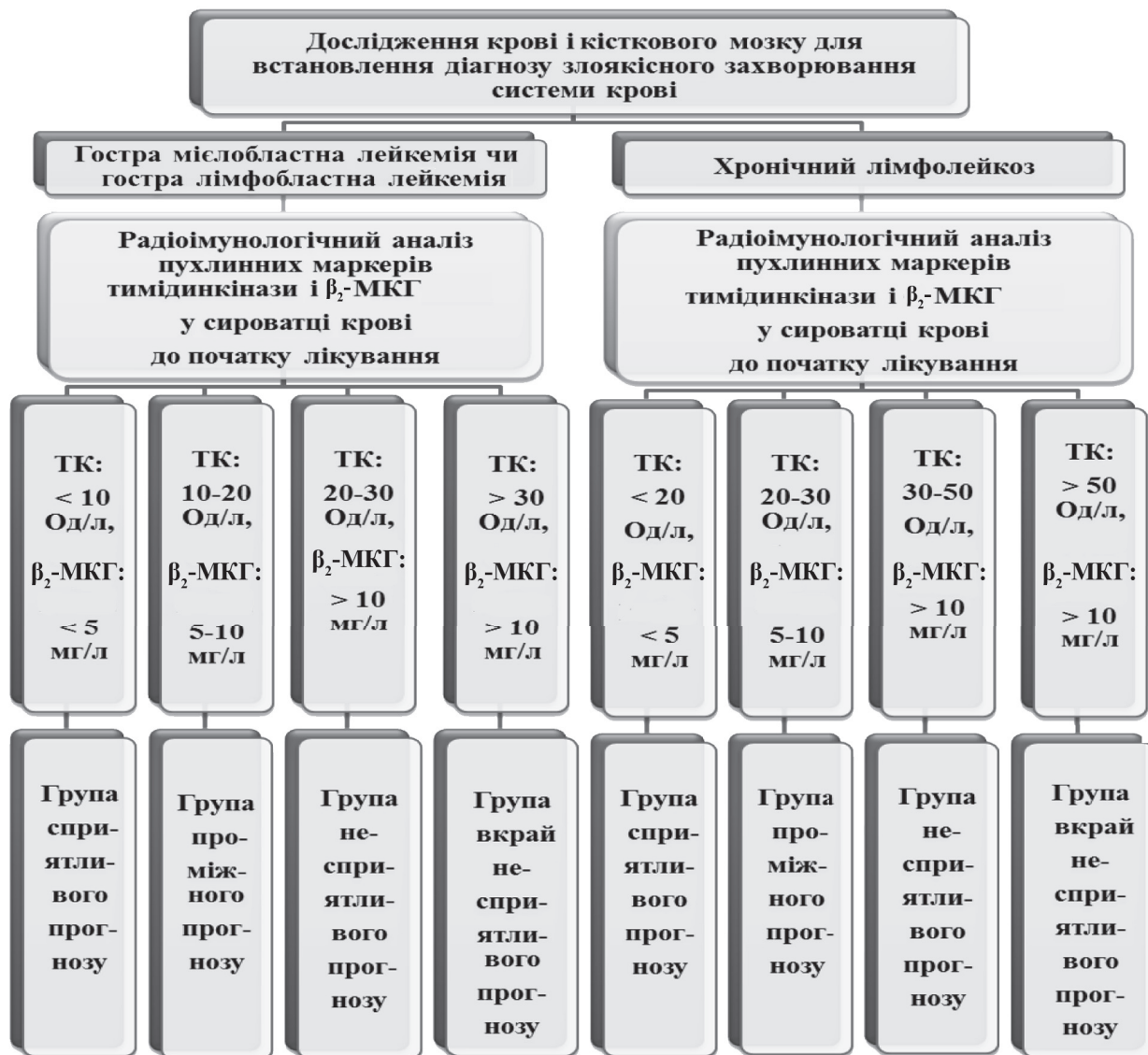


Рис. 3. Алгоритм діагностики і прогнозування перебігу ГМЛ, ГЛЛ та ХЛЛ

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Гормони та пухлинні маркери: клініко-методичні аспекти* / Д. С. Мечев, О. І. Москалець, О. С. Бондарук [та ін.]. — Київ : ІВО «Медицина України», 2007. — 116 с.
2. *Горяінова Н. В.* Радіоензиматичний аналіз в гематології: визначення тимідинкінази при гострій мієлобластній лейкемії / Н. В. Горяінова, О. В. Миронова, Н. М. Третьак // *Променева діагностика, променева терапія : Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання ядерної медицини»*. — Київ, 2006. — С. 59–63.
3. *Загоскина Т. П.* Значение β_2 -микроглобулина в прогнозировании течения и выборе терапии хронического лимфолейкоза / Т. П. Загоскина, М. М. Куликова, О. В. Малых // *Бюл. сибир. медицины*. — 2008. — Прил. 3. — С. 52–56.
4. *Матлан В. Л.* Прогностичні чинники та програми обстеження онкогематологічних хворих / В. Л. Матлан // *Онкологія*. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 56–65.
5. *Миронова Е. В.* Прогностическая значимость тимидинкиназы в онкологии и онкогематологии : метод. рекомендації / Е. В. Миронова, В. Ю. Кундин, Н. В. Горяінова, Н. Н. Третьак. — Киев : Імола, 2006. — 15 с.
6. *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.
7. *Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease-progression in early, non-smouldering chronic lymphocytic leukaemia* / M. Hallek, I. Langenmayer, C. Nerl [et al.] // *Blood.* — 2009. — Vol. 93. — P. 1732–1737.
8. *Kay N. E.* Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia / N. E. Kay, T. D. Shanafelt // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* — 2007. — Vol. 2, N 1. — P. 49–55.
9. *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. — Vol. 33, N 2. — P. 232–236.
10. *Lipoprotein lipase and serum thymidine kinase level in chronic lymphocytic leukemia and their correlations with other prognostic factors* / W. Xu, Q. D. Shen, H. Yu [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 30, N 1. — P. 8–12.

11. *Predictive value of beta₂-microglobulin (beta₂-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages / M. Gentile, G. Cutrona, A. Neri [et al.] // Haematologica. — 2009. — Vol. 94, N 6. — P. 887–888.*

12. *Prognosis of Induction Hemotherapy Results to Thymidine Kinase (TK) Content in Blood Serum at Diagnosis in the Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) / N. Goryainova, N. Tretyak, O. Kyselova, O. Mironova // Annals of Hematology. — 2006. — Vol. 85, N 1. — P. 22.*

13. *Serum thymidine kinase in patients with chronic lymphocytic leukemia / W. Xu, X. Cao, K. R. Miao [et al.] // Int. J. Hematol. — 2011. — Vol. 10, N 1. — P. 198–203.*

14. *The significance of elevated beta 2-microglobulin (b2-m) in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Evidence of in vitro secretion following activation of CLL cells / A. Berrebi, L. Bassous, M. Haran [et al.] // Leuk. Res. — 2010. — N 9. — P. 248–249.*

Резюме. Стаття посвящена удосконаленню прогнозування течення ОМЛ, ОЛЛ і ХЛЛ, оцінки ефективності і подальшого моніторингу лікування на основі визначення ТК і β₂-МКГ в сироватці крові методом РІА. Представлені результати дослідження 220 хворих віком 17–78 років: 97 с ОМЛ, 36 с ОЛЛ, 87 с ХЛЛ. Обґрунтована цілесобразність визначення ТК і β₂-МКГ в комплексі обстежень хворих лейкозіями як достовірного і незалежного способу прогнозу течення. По ініціальним значенням ТК і β₂-МКГ пацієнтів можливо розподілити на прогностическі групи для встановлення вероятного строка виживання і моніторингу лікування. При ОЛ с ТК більше 20,0 Ед/л, а для пацієнтів с ХЛЛ — більше 30,0 Ед/л, і при уровні β₂-МКГ свйше 10,0 мг/л во всех случаях. Доказано, что наибольшее выживание наблюдалось при начальных концентрациях ТК до 10,0 Ед/л и β₂-МКГ до 5,0 мг/л. По динамике их содержания в период ремиссии возможно прогнозировать риск развития рецидива и своевременно использовать соответствующую лечебную тактику: при увеличении уровня ТК для ОМЛ более 6,0 Ед/л, для ОЛЛ — 9,0 Ед/л, для ХЛЛ — 20,0 Ед/л.

Ключевые слова: радиоиммунологический анализ, β₂-микроглобулин, тимидинкиназа, опухолевые маркеры, прогностические факторы, рецидив, ремиссия, острая миелобластная лейкемия, острая лимфобластная лейкемия, хронический лимфолейкоз.

Summary. The article is devoted to improving the prognosis of the AML, ALL and CHLL, assess the effectiveness and further monitoring of treatment for leukemia data based on the determination of TC and β₂-MCG in blood serum by RIA. The results of studies of TC and β₂-MCG in 220 adult patients with leukemia aged 17 to 78 years: 97 with AML, 36 with ALL, 87 CHLL. Provide a rationale for determining the appropriateness of including the TC and-β₂-MCG complex surveys in patients with AML, ALL and CHLL as a reliable and independent method for prognosis of the leukemias and their complications. The values of initial TC and β₂-MCG patients may be divided into prognostic groups to establish the probable duration of survival, monitoring of treatment. For patients with AL TC values at more than 20.0 U/l in patients with CHLL — 30.0 U/l and at a level of β₂-MCG exceeding 10.0 mg/l in all cases. Proved that patients with AML, ALL and CHLL had the highest survival in achieving a complete remission with a minimum initial concentrations of TC to 10.0 U/l and β₂-MCG to 5.0 mg/l. On the dynamics of the content of TC and β₂-MCG in remission may anticipate the threat of recurrence and timely use of appropriate medical tactics: with increasing levels of TC AML more than 6.0 U/l for ALL – 9.0 U/l for CHLL – 20.0 U/l.

Keywords: RIA, β₂-microglobulin, thymidine kinase, tumor markers, prognostic factors, recurrence, remission, acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia.

О. І. КОВЗУН, В. В. ПУШКАРЬОВ, В. М. ПУШКАРЬОВ, Б. Б. ГУДА, М. Д. ТРОНЬКО

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

ЗАХИСНА ДІЯ ПАКЛІТАКСЕЛУ ВІД ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ У КЛІТИНАХ АНАПЛАСТИЧНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

PROTECTIVE EFFECTS OF PACLITAXEL ON γ-IRRADIATION ACTION ON ANAPLASTIC THYROID CANCER CELLS

Паклітаксел (Ptx) є одним із найбільш ефективних протипухлинних препаратів, що використовуються для лікування деяких видів злоякісних пухлин, включаючи рак легенів, молочної залози, сечового міхура, яєчників, голови та шиї і меланоми [1–5].

© О. І. Ковзун, В. В. Пушкарьов, В. М. Пушкарьов,
Б. Б. Гуда, М. Д. Тронько, 2015

У попередніх роботах ми показали його ефективність разом з іонізуючою радіацією (ІР) щодо лікування анапластичної карциноми щитоподібної залози (АТС) *in vivo* [6, 7]. ІР посилювала дію Ptx, через 20 днів лікування мишей пухлини зникали. Комбінована дія хіміотерапії та агентів, що ушкоджують ДНК, виявилась ефективним поєднанням для лікування АТС.