

Н.В. Горяїнова¹,
Н.М. Третяк¹,
О.В. Миронова²

¹Інститут гематології
та трансфузіології
АМН України, Київ,

²Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Взаємозв'язок між рівнем тимідинкінази в сироватці крові хворих на гостру мієлобластну лейкемію та рецидивом захворювання

Association of blood serum thymidine kinase
and the disease relapse in patients
with acute myeloblastic leukemia

Цель работы: Определить, как уровень сывороточной тимидинкиназы (ТК) коррелирует с периодом течения острой миєлобластной лейкемии (ОМЛ) и возможно ли прогнозирование развития рецидива на основании значений ТК в сыворотке крови в период ремиссии.

Материалы и методы: Обследовано 48 пациентов с ОМЛ в период ремиссии и в рецидиве. ТК в сыворотке крови определялась методом радиоиммунного анализа в Киевском городском центре радионуклидной диагностики, который расположен на базе кафедры радиологии НМУ им. А.А. Богомольца.

Результаты: Исследуемую группу составили пациенты с М2, М4 и М5 морфологическими вариантами ОМЛ по ФАБ-классификации (14, 18 и 16 случаев соответственно). Средний период нахождения больных в ремиссии до момента диагностики рецидива ОМЛ составил $182 \pm 4,5$ дня. Значения ТК в сыворотке крови при возникновении рецидива ОМЛ широко колебались у разных больных (от 11,45 до 106,9 Ед/л), но ни в одном случае не были зафиксированы в диапазоне нормальных показателей (0–6 Ед/л). Средний уровень ТК у пациентов в период ремиссии, у которых не было зафиксировано рецидива ОМЛ, статистически не отличался от нормального референтного значения исследовательской лаборатории ($3,10 \pm 0,55$ Ед/л) и составил $5,110 \pm 0,518$ Ед/л. В то же время у больных, у которых развился рецидив ОМЛ, несмотря на то, что все клинико-гематологические показатели соответствовали критериям ремиссии, активность сывороточной ТК оставалась существенно повышенной ($p < 0,05$), составляя в среднем $15,807 \pm 6,103$ Ед/л. Повышенный уровень ТК в сыворотке крови в период ремиссии, возможно, отображает наличие минимальной остаточной болезни.

Выводы: Тимидинкиназа является чувствительным индикатором ОМЛ, предсказывает развитие рецидива и позволяет более объективно оценить результаты лечения ОМЛ.

Ключевые слова: острая миєлобластная лейкемия, тимидинкиназа, радиоиммунный анализ, ремиссия, рецидив, прогноз.

Objective: To determine how thymidine kinase (TK) level correlates with the duration of acute myeloblast leukemia (AML) and if it is possible to forecast relapse development based on blood serum TK parameters during the remission.

Material and Methods: The study involved 48 patients with AML during the remission and relapse of the disease. Blood serum TK was determined using radioimmune assay in Kyiv City Center for Radionuclide Diagnosis (Radiology Department of National Medical University).

Results: The investigated group consisted of the patients with M2, M4, M5 variants of AML according to FAB classification (14, 18, 16 cases, respectively). Mean remission duration until the moment of AML relapse diagnosis was 182 ± 4.5 days. TK values in the blood serum at AML relapse development ranged in various patients from 11.45 to 106.9 U/l but were not normal (0-6 U/l). When AML relapse was not diagnosed, mean TK level in patients during the remission did not differ statistically from normal reference parameters of the laboratory (3.1 ± 0.55 U/l) and was 5.11 ± 0.518 U/l. Though all clinical hematological parameters corresponded remission criteria, serum TK activity was considerably elevated ($p < 0.05$) and averaged 15.807 ± 6.103 U/l in patients with AML relapse. The increased blood TK level during the remission can reflect the presence of minimal residual disease.

Conclusion: TK is a sensitive indicator of AML, predicts the relapse development and allows more objective assessment of the treatment outcome.

Key words: acute myeloblast leukemia, thymidine kinase, radioimmune assay, remission, relapse, prognosis.

Останнім часом з метою прогнозування та контролювання перебігу злоякісних захворювань системи крові все ширше використовують онкофетальний фермент тимідинкіназу (ТК), яка каталізує перетворення тимідину в тимідинмонофосфат (ТМФ) у присутності аденозинтрифосфату (АТФ). Протягом кількох стадій ТМФ перетворюється на трифосфат і входить до складу ДНК. У зв'язку з тим, що тимідин може включатися в ДНК тільки у фосфорильованій формі, ТК відіграє головну роль у процесі мета-

болізму тимідину у клітині. Синтез тимідинфосфату з монофосфату дезоксиуридину de novo каталізується тимідинсинтетазою у присутності фолієвої кислоти й вітаміну В₁₂. Субстратом тимідинкінази є або екзогенний тимідин, що потрапляє з їжею, або ендогенний тимідин, утворений в результаті метаболічних процесів. У клітинах еукаріот існують два ізоензими ТК, відмінні за біохімічними та електрофоретичними властивостями. Прогностичне значення має визначення у сироватці крові ТК1 ізоензиму,

відомого як фетальна ТК або цитозольна тимідинкіназа. Цей фермент присутній у цитоплазмі клітин, що діляться в G1-S-фазах, і не виявляється у клітинах, які перебувають у фазі спокою, тому він свідчить про активність клітинної проліферації. У здоровому організмі ТК1 присутня в незначній кількості [1–6].

Тимідинкіназа належить до групи онкофетальних ензимів. Її рівень значно підвищується, коли пухлинні клітини контактують безпосередньо з біологічними рідинами, при злоякісних онкогематологічних та деяких інших онкологічних захворюваннях. Активність ТК у сироватці крові при гострій і хронічній лейкеміях значно вище, ніж при інших видах неоплазій, і може досягати декількох десятків Од/л [7–9]. Рівень ТК у сироватці крові може служити показником ефективності хемотерапії (ХТ) [10].

Дослідження останніх років показали, що вміст ТК у сироватці крові хворих на гострі лейкемії у багатьох випадках значно підвищений [11, 12]. Але нами не знайдено даних про те, як рівень сироваткової ТК корелює з періодом перебігу гострої мієлобластної лейкемії (ГМЛ) та чи можна прогнозувати виникнення рецидиву цього захворювання на підставі значень ТК у сироватці крові в період ремісії з метою своєчасного коригування терапії. Пошук відповідей на ці питання і став метою нашого дослідження.

Методика дослідження

Проаналізовано клінічні прояви, результати цитоморфологічного і цитохемічного досліджень крові та кісткового мозку, а також показники радіоензиматичного визначення вмісту тимідинкінази в сироватці крові 48 хворих на ГМЛ у період ремісії та рецидиву. Діагноз встановлювали за ФАБ-класифікацією [13]. Всі хворі перебували на лікуванні в гематологічному відділенні клінічної лікарні №19 Києва, яке є клінічною базою відділення захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології АМН України.

Тимідинкіназу в сироватці крові визначали методом радіоензиматичного аналізу в Київському міському центрі радіонуклідної діагностики, що діє на базі кафедри радіології НМУ ім. О.О. Богомольця, з використанням ^{125}I -дезоксиуридину, який перетворюється тимідинкіназою досліджуваного зразка на монофосфат 5-йоддезоксиуридин (^{125}I -дУМФ). Останній відділяли від реакційної суміші за допомогою йонообмінної смоли. Потім сорбент промивали та вимірювали гамма-лічильником зв'язану активність ^{125}I . Активність ТК у зразках, що є прямо пропорційною зв'язаній активності ^{125}I , визначали методом інтерполяції за калібрувальною кривою.

Рецидив ГМЛ діагностували за наявності у кістково-мозковому пункті більше 5 % бластних клітин. У сумнівних ситуаціях, коли у мієлограмі налічували 5–10 % таких клітин, особливо в період відновлення гемопоєзу, діагностичну стерильну пункцію повторювали через 7–10 днів. Набір крові для визначення вмісту ТК у сироватці проводили в ті ж дні, що й стерильну пункційну біопсію кісткового мозку.

Рецидив вважали раннім, коли він розвивався впродовж 12 місяців від моменту досягнення повної ремісії, пізнім — через 1 рік і більше від моменту досягнення повної ремісії.

Лікування пізнього рецидиву проводили за програмою «7 + 3», яку застосовували й під час першої індукційної ХТ.

Ранній рецидив лікували за схемами, розробленими для терапії рецидивів і резистентних форм ГМЛ (RACOP, FLAG та іншими).

Аналізували демографічні (вік, стать), клініко-лабораторні (морфологічний варіант захворювання, загальний аналіз крові, рівень ТК у сироватці крові) і клінічні дані (наявність лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, екстрамедулярних уражень, геморагічного синдрому, інфекційно-запальних ускладнень, відповідь на ХТ). Отримані дані клініко-гематологічного обстеження хворих опрацьовували статистично, вірогідність змін показників визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Досліджувану групу склали пацієнти із M2-, M4- та M5-варіантами захворювання за ФАБ-класифікацією (14, 18 та 16 осіб відповідно). В усіх хворих переважали ранні рецидиви — 28 чол. (58,3 %), на пізні рецидиви припало 20 (41,7 %) випадків. Середній вік пацієнтів становив $42,25 \pm 4,82$ року (95 % довірчий інтервал (ДІ) 31,98–52,52), 77,2 % з них не досягали 60 років. Серед досліджуваних переважали чоловіки. Демографічні дані та морфологічні варіанти ГМЛ у хворих, для яких проведено аналіз клінічних даних та клініко-гематологічних особливостей у рецидиві, наведено в табл. 1.

Середній термін перебування хворих у ремісії до моменту діагностики рецидиву ГМЛ становив $182,0 \pm 4,5$ дня (95 % ДІ 93–271 дні) для хворих з раннім рецидивом, та $718,0 \pm 11,2$ (95 % ДІ 398–936 днів) для пацієнтів, у яких розвинувся пізній рецидив. Останній клінічно проявлявся блідістю шкірних покривів у 12 (25 %) осіб, загальною слабкістю та швидкою стомлюваністю теж у 12 (25 %), підвищенням температури тіла — у 15 (31,25 %), геморагічним синдромом незначної вираженості — у 8 (16,6 %), осалгіями та артралгіями — у 9 (18,75 %) хворих.

Таблиця 1

Демографічні характеристики та морфологічні варіанти ГМЛ у період рецидиву
Demographic characteristics and morphology of AML during the relapse

Показник	ГМЛ, перший гострий період (n = 48)
Вік, років (95 % ДІ)	42,25 ± 4,82 (31,98–52,52)
Чоловіки, n (%)	25 (52)
Жінки, n (%)	23 (48)
Старші 60 років, n (%)	7 (14,6)
Молодші 60 років, n (%)	41 (85,4)
Ранній рецидив, n (%)	28 (58,3)
Пізній рецидив, n (%)	20 (41,7)
Нейрорецидив, n (%)	3 (6,25)
Морфологічні варіанти за ФАБ-класифікацією, n (%)	
M2	14 (29,2)
M4	18 (37,5)
M5	16 (33,3)

Таблиця 2

Клінічні прояви рецидиву ГМЛ залежно від статі
Clinical manifestations of AML relapse depending on the gender

Клінічний параметр	Чоловіки	Жінки	Всього
	n (%)		
	25 (52)	23 (48)	48 (100)
Підвищення температури тіла	8 (16,6)	7 (14,6)	15 (31,25)
Блідість шкірних покривів	6 (12,5)	6 (12,5)	12 (25)
Загальна слабкість	6 (12,5)	6 (12,5)	12 (25)
Осалгії та/або артралгії	4 (8,3)	5 (10,4)	9 (18,75)
Лімфаденопатія	—	3 (8,3)	3 (8,3)
Гепатомегалія	5 (10,4)	4 (8,3)	9 (18,75)
Спленомегалія	3 (6,25)	1 (2,05)	4 (8,3)
Ураження ЦНС	1 (2,05)	2 (4,2)	3 (6,25)
Ураження шкіри	—	—	—
Геморагічний синдром	5 (10,4)	6 (12,5)	11 (22,9)
Інфекційно-запальний процес	3 (6,25)	1 (2,05)	4 (8,3)

Інфекційно-запальні процеси діагностували на підставі клінічних проявів, даних об'єктивних, інструментальних, лабораторних та рентгенологічних досліджень та виявили в період констатації рецидиву у 4 (8,3 %) пацієнтів: ангіну (2), виразково-некротичний стоматит (1), гострий гнійний гайморит у поєднанні з отитом (1).

Збільшення лімфатичних вузлів відзначено у 4 (8,3 %) осіб: у 2 з них — за типом мікрополіаденопатії; у 2 хворих периферичні лімфатичні вузли були розміром 1,0–1,5 см, при пальпації болісні.

На момент діагностики рецидиву спостерігали гепатомегалію у 9 (18,75 %) пацієнтів, у третини з яких — виражену (максимально — на 4–6 см нижче реберної дуги).

Спленомегалію — незначну і таку, що пальпаторно не визначалася, було виявлено у 4 (8,3 %) осіб при ультразвуковому дослідженні.

Геморагічний синдром проявили у 11 хворих (22,9 %) лише у вигляді «синців» на шкірі та підвищеної кровоточивості ясен.

У 3 випадках (6,25 %) рецидив розвинувся спочатку як позакістковомозковий із ураженням ЦНС на фоні кістковомозкової ремісії: діагностована нейролейкемія з наявністю неврологічної симптоматики та цитозом у лікворі 16–32 клітини/мл³. Через короткий час (від 2 до 9 тижнів) у цих хворих з'явилися бластні клітини у периферичній крові, констатовано і кістковомозковий рецидив.

При статистичному аналізі не зафіксовано значущої різниці клінічних проявів рецидиву ГМЛ (збільшення периферичних лімфовузлів, гепатоспленомегалія, екстрамедулярні лейкоемічні ураження) для осіб різної статі ($p > 0,2$) (табл. 2).

Анемічний синдром діагностовано у половини обстежених. У 16 (33,3 %) осіб рівень гемоглобіну (Нв) був не нижчим 90,0 г/л, а у 8 (16,6 %) — відповідав межам 65–90 г/л. Середній рівень Нв становив $94,813 \pm 8,740$ г/л (95 % ДІ 76, 13–113,45 г/л), середня кількість еритроцитів — $(2,830 \pm 0,277) \times 10^{12}/л$ (95 % ДІ (2,25–3,42) $\times 10^{12}/л$).

Кількість лейкоцитів становила $(2,2–65,9) \times 10^9/л$, що склало у середньому $(21,39 \pm 15,76) \times 10^9/л$ (95 % ДІ (1,70–

$41,08) \times 10^9/л$). Лейкопенія менше від $3 \times 10^9/л$, спостерігалась у 8 (16,6 %) хворих, а лейкоцитоз, більший за $30 \times 10^9/л$, — у 19 (39,6 %) осіб. Відсоток бластів у периферичній крові становив у середньому $48,37 \pm 14,17$ % (95 % ДІ 14,85–81,9 %), у кістковому мозку — $55,80 \pm 12,36$ % (95 % ДІ 27,83–83,76 %).

Вміст тромбоцитів на момент діагностики рецидиву ГМЛ відповідав межам $(45-270) \times 10^9/\text{л}$. Середня кількість тромбоцитів становила $(146,51 \pm 39,09) \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ $(63,18-229,83) \times 10^9/\text{л}$). Лише у 3 (6,25 %) пацієнтів кількість тромбоцитів була менше $50 \times 10^9/\text{л}$.

Значення тимідинкінази у сироватці крові при виникненні рецидиву ГМЛ відрізнялися значною мірою $(11,45-106,90 \text{ Од/л})$, але в жодному випадку не відповідали діапазону нормальних показників $(0-6 \text{ Од/л})$ ($p < 0,005$). Середній показник склав $25,68 \pm 5,96 \text{ Од/л}$ (95 % ДІ $12,97-38,39 \text{ Од/л}$).

Дані лабораторного обстеження хворих на ГМЛ у період рецидиву наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Основні лабораторні показники периферичної крові, кісткового мозку та вмісту ТК у сироватці крові хворих на ГМЛ у рецидиві захворювання

Main laboratory findings in the peripheral blood, bone marrow and blood serum TK in patients with AML during the disease relapse

Показник	Середнє значення, $M \pm m$	Довірчий інтервал	
		- 95 %	+ 95 %
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$2,830 \pm 0,277$	2,24	3,42
Гемоглобін, г/л	$94,82 \pm 8,74$	76,17	113,45
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$21,39 \pm 15,76$	1,7	41,08
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$146,51 \pm 39,09$	63,18	229,83
Бласти крові, %	$48,37 \pm 14,17$	14,85	81,9
Бласти кісткового мозку, %	$55,80 \pm 12,36$	27,83	83,76
Тимідинкіназа, Од/л	$25,68 \pm 5,96^*$	12,97	38,39

Примітка. Тут і далі: нормальні значення ТК 0–6 Од/л (середнє нормальне референтне значення ТК дослідної лабораторії $3,10 \pm 0,55 \text{ Од/л}$); * $p < 0,005$ порівняно з нормальним референтним значенням ТК.

Порівняльний аналіз даних гематологічного обстеження хворих і показників сироваткової ТК у ранньому та пізньому рецидивах довів ряд статистичних розбіжностей, представлених у табл. 4.

Встановлено, що для раннього рецидиву більш характерна лейкопенія, тоді як пізній рецидив частіше супроводжується лейкоцитозом ($p < 0,005$). Вміст ТК у сироватці крові хворих із раннім рецидивом удвічі перевищував аналогічний показник при пізньому рецидиві ($p < 0,005$). При подальшому спостереженні за цими пацієнтами виявлено, що, як і в першому гострому періоді, рівень сироваткової ТК свідчить про відповідь на лікування та вірогідність досягнення ремісії ($p < 0,005$). Як видно з даних, наведених у табл. 5, відсоток повторної ремісії у групі хворих з пізнім рецидивом ГМЛ майже у чотири рази вище, ніж у групі з раннім рецидивом ($p < 0,01$).

Таблиця 5

Кількість повторних ремісій у хворих з раннім та пізнім рецидивом ГМЛ
The number of repeated remissions in patients with early and late AML relapses

Група хворих, n, рецидив	ТК, Од/л (95 % ДІ)	Кількість повторних ремісій, n (%)
Ранній, n = 28	$31,14 \pm 3,518$ (17,16–45,12)	4 (14,3)
Пізній, n = 20	$15,87 \pm 1,103$ (12,97–18,77)	11 (55)
p^*	$< 0,005$	$< 0,01$

З метою прогнозування розвитку рецидиву хвороби проаналізовано клінічні та лабораторні характеристики хворих у період ремісії перед виникненням рецидиву впродовж 1–4 місяців. Результати проведеного аналізу свідчать, що всі гематологічні показники на той час відповіда-

Таблиця 4

Середні показники основних гематологічних даних і рівня ТК у хворих в період раннього та пізнього рецидивів
Mean hematological findings and TK level in patients during early and late relapses

Показник (при 95 % ДІ)	Рецидив		p, критерій Стьюдента
	ранній n = 28 (58,3 %)	пізній n = 20 (41,7 %)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$2,65 \pm 0,33$ (2,0–3,3)	$3,12 \pm 0,21$ (2,21–4,03)	$> 0,05$
Гемоглобін, г/л	$85,00 \pm 5,17$ (65,5–104,5)	$110,80 \pm 4,37$ (94,4–127,2)	$> 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$2,57 \pm 0,51$ (0,60–4,54)	$25,08 \pm 2,56$ (4,07–46,09)	$< 0,005$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$139,65 \pm 19,72$ (79,16–200,14)	$123,50 \pm 23,99$ (57,5–189,5)	$> 0,05$
Бласти кісткового мозку, %	$42,10 \pm 7,23$ (14,02–70,18)	$49,80 \pm 9,43$ (29,25–60,35)	$> 0,05$
Тимідинкіназа, Од/л	$31,14 \pm 3,52$ (17,16–45,12)	$15,87 \pm 1,10$ (12,97–18,77)	$< 0,005$

Основні лабораторні характеристики хворих на ГМЛ у період ремісії перед виникненням рецидиву
 Main laboratory findings in patients with AML during the remission before the relapse development

Показник (при 95 % ДІ)	Пацієнти, у яких рецидив		p, критерій Стьюдента
	відсутній, n = 24	розвинувся, n = 24	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,78 \pm 0,14 (3,43–4,13)	3,85 \pm 0,14 (3,55–4,15)	> 0,05
Гемоглобін, г/л	114,29 \pm 4,46 (108,32–120,26)	120,87 \pm 4,37 (110,49–130,25)	> 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,57 \pm 0,51 (3,11–8,03)	5,08 \pm 0,56 (3,87–6,29)	> 0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	239,65 \pm 21,72 (180,1–299,2)	223,50 \pm 23,99 (172,03–274,97)	> 0,05
Бласти кісткового мозку, %	2,10 \pm 0,78 (0,1–2,0)	1,0 \pm 0,43 (-0,1–2,1)	> 0,05
Тимідинкіназа, Од/л	5,11 \pm 0,52 (3,21–7,01)	15,807 \pm 5,103 (2,71–28,89)	< 0,01

ли межах нормальних значень, що стало підставою для констатації ремісії. Але дослідження ТК у сироватці крові довело наявність її підвищеного вмісту порівняно з нормальними значеннями та рівнем у хворих, у яких не було рецидиву ГМЛ ($p < 0,01$) (табл. 6).

Як свідчать отримані дані, середній рівень сироваткової ТК у першій групі хворих, без такого рецидиву ГМЛ, вірогідно не відрізнявся від нормального референтного значення дослідної лабораторії (3,10 \pm 0,55 Од/л) і складав 5,11 \pm 0,52 Од/л (95 % ДІ 3,21–7,01 Од/л). При цьому в другій групі пацієнтів, у яких розвинувся рецидив захворювання, попри те, що всі клініко-гематологічні показники відповідали критеріям ремісії, активність ТК у сироватці крові залишалася істотно підвищеною ($p < 0,05$) у середньому в три рази — 15,80 \pm 6,10 Од/л (95% ДІ 2,71–28,89 Од/л). На нашу думку, підвищений рівень ТК у сироватці крові хворих на ГМЛ у період ремісії може відображувати наявність мінімальної залишкової хвороби, що потребує подальших досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

1. Сироваткова ТК — чутливий індикатор захворювання на ГМЛ, що відображує активність та агресивність процесу, наявність мінімальної залишкової хвороби, свідчить про можливість розвитку рецидиву та дозволяє прогнозувати відповідь на ХТ.

2. Чим нижчий рівень сироваткової ТК на момент діагностики рецидиву, тим вища вірогідність розвитку повторної клініко-гематологічної ремісії.

3. Визначення активності сироваткової ТК дає можливість об'єктивніше оцінити результати терапії ГМЛ.

Література

1. Birringer M.S., Perozzo R., Kut E., et al. // *Protein Expr. Purif.* — 2006. — № 1. — P. 12–16.
2. Hannigen B.M., Barnett Y.A., Armstrong D.B. et al. // *Cancer Biother.* — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 189–197.
3. Hagberg H., Gronowitz J.S. // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 33. — P. 5–12.
4. He Q., Skog S., Welander I., Tribukait B. // *Cell. Prolif.* — 2002. — Vol. 35, № 2. — P. 69–81.
5. He Q., Zhang P., Zou L. et al. // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 14, № 4. — P. 1013–1019.
6. Hengstschlager M., Pfeistocker M., Wawra E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 431. — P. 455–460.
7. Gronowitz J.S., Kallander C.F.R., Diderholm H. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1984. — Vol. 33. — P. 5–12.
8. Hagberg H., Gronowitz J.S., Killander A. et al. // *Ibid.* — 1984. — Vol. 49. — P. 537–540.
9. Mizutani Y., Wada H., Yoshida O. et al. // *Ibid.* — 2002. — Vol. 95, № 10. — P. 2120–2125.
10. Doi S., Naito K., Yamada K. // *Nagoya J. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 52. — P. 19–26.
11. Musto P., Bodenizza C., Falcone A. et al. // *Br. J. Haematol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 125–130.
12. Sadamori N., Ichiba M., Mine M. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 90. — P. 100–105.
13. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 620–625.

Надходження до редакції 30.08.2006.

Прийнято 05.10.2006.

Адреса для листування:
 Третяк Наталія Миколаївна,
 вул. М. Берлінського, 12, Київ, 04060, Україна