

- дии им. Н.Н.Приорова .- 2004.- №2.- С.22-26.
- Гайко Г.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе и врожденном вывихе бедра /Г.В.Гайко, В.П.Торчинский //Развитие травматологии и ортопедии в Республике Беларусь на совр. этапе: матер. VIII съезда травматологов-ортопедов Республики Беларусь (Минск, 16-17 окт. 2008 г.).- Минск: ГУ "РНПЦТО", 2008.- С.328-331.
- Герасименко С.І. Критерії оцінки результатів ендопротезування кульшового суглоба та формування "Державного реєстру ендопротезування кульшових суглобів" /С.І.Герасименко // Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- К., 2008.- №4.- С.57-59.
- Корж Н.А. Дисплазия соединительной ткани и патология опорно-двигательной системы /Н.А.Корж, Н.В.Сердюк, Н.В.Дедух //Ортопедия, травматол. и протезирование.- 2002.- №4.- С.150-154.
- Лоскутов А.Е. Результаты эндопротезирования при диспластическом коксартрозе /А.Е.Лоскутов, М.Л.Головаха, А.В.Иванов //Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- 2005.- №1.- С.58-62.
- Остеоартроз - актуальна міждисциплінарна медико-соціальна проблема. Основні підходи до її вирішення /Г.В.Гайко, А.Т.Бруско, І.В.Рой [та ін.] //Укр. мед. альманах.- 2010.- Т.13, №3.- С.45-49.
- Торчинський В.П. Розвиток дегенеративно-дистрофічних змін кульшового суглоба у хворих із залишковою дисплазією кульшового суглоба /В.П.Торчинський //Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім.П.Л.Шупика.- К., 2007.- Вип.16, Кн.1.- С.353-359.
- Торчинський В.П. Біомеханічне обґрунтування класифікації диспластичного коксартрозу у дорослих /В.П.Торчинський, Г.В.Гайко // Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- 2010.- №4.- С.10-17.
- Muller. ME MP. Lessonsof 30 years of total hip arthroplasty //Clin. Orthop.- 1992.- Vol.4.- P.12-24.

Бойнюк А.Л.**НАШ ДОСВІД ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ ХВОРИХ ДИСПЛАСТИЧНИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА**

Резюме. Нами прооперовані 164 хворих (172 суглоба) з диспластичним остеоартрозом у хворих віком 30-65 років. В основному використовували ендопротези фірм W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Striker - 16 (9,2%), Ортен - 10 (5,8%) та інші - 3 (2%), із них цементна форма ендопротезів - 69,3%, безцементна форма - 30,7% від кількості операцій. Кісткова пластика застосовувалася в 24% випадків. Хороші результати отримані у 87% хворих, задовільні в 10,1%, незадовільні в 2,9%. Ускладнення: тромбоз нижньої кінцівки - 1,9%, ускладнення віддаленого періоду - 7,2%, асептична нестабільність ендопротезів кульшового суглоба - 6,7%, вивихи елементів ендопротезів - 1,4%.

Ключові слова: диспластичний остеоартроз, ендопротезування кульшового суглоба, компенсація на межі, субкомпенсація, декомпенсація.

Boyniuk A.L.**OUR EXPERIENCE PROSTHETICS PATIENTS DYSPLASTIC OSTEOARTHRISIS OF THE HIP**

Summary. We operated 164 patients (172 hips) with dysplastic osteoarthritis in patients aged 30-65 years. Mainly used prostheses firms W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Striker - 16 (9,2%), Orten - 10 (5,8%) and other - 3 (2%), of them cement form prostheses - 69.3%, without cement form - 30.7% of the operations. Bone grafting was used in 24% of cases. Good results were obtained in 87% of patients, satisfactory results in 10.1%, unsatisfactory - 2.9%. Complication of thrombosis of the lower extremity - 1.9%, complication remote period - 7.2%, aseptic loosening of hip prostheses - 6.7%, sprains prostheses bits and pieces - 1.4%.

Key words: dysplastic osteoarthritis, hip prosthetics, compensation limit, subindemnification, decompensation.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Бойнюк Андрей Леонидович - аспирант кафедры травматологии и ортопедии ВНМУ им. Н.И.Пирогова; +38 063 307-93-00

© Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчиванжи И.А.

УДК: 616-006.446.1-053.2-037

Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчиванжи И.А.

ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины" (пр.Ленинский, 47, г.Донецк, 83045, Украина)

ПОПУЛЯЦИЯ CD34⁺/CD38⁻ У ПАЦИЕНТОВ С В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

Резюме. В образцах костного мозга 68 пациентов с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) оценивали параметры экспрессии антигенов CD34 и CD38 на CD19⁺ В-лимфообластах: в момент диагностики лейкоза (0-й день) и во время определения минимальной резидуальной болезни (МРБ) на 15 и 33 дни индукционной терапии с целью оценки возможности применения данных антигенов как маркеров лейкоэмической стволовой клетки (ЛСК). В ходе работы установлено, что в начале заболевания количество клеток с коэкспрессией CD34⁺/CD38⁺ составило около 79%, а CD34⁺/CD38⁻ не более 2%. При оценке МРБ высокое процентное содержание как CD34⁺/CD38⁻, так и CD34⁺/CD38⁺ среди CD19⁺ лимфообластов ассоциировалось с худшим ответом на терапию. Возможно предположить, что популяции клеток CD34⁺/CD38⁻, а также CD34⁺/CD38⁺ могут обладать потенциальной лейкоэмической активностью.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная резидуальная болезнь, лейкоэмическая стволовая клетка.

Введение

Причина возникновения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) - самого распространенного варианта опухолей детского возраста, является одним из наиболее значимых вопросов, стоящим перед исследователями.

В середине 90-х гг. XX в. появились работы, свидетельствующие, что некоторые варианты опухолей, в том числе острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), могут развиваться из минорной популяции злокачественных стволовых клеток с иммунофенотипом CD34⁺/CD38⁻. Клетки с такими свойствами получили название лейкоз-инициирующие или лейкемические стволовые клетки (ЛСК) [Campana, 2010; Kelly, 2007].

В случае с лимфобластным вариантом острого лейкоза нет единого мнения о фенотипе ЛСК. Некоторые работы показывают, что все фенотипическое разнообразие В-линейных ОЛЛ характеризуется экспрессией CD19 и CD34 и клон таких клеток способен инициировать лейкоз у иммунодефицитных мышей [Taussing, 2008]. Есть данные указывающие, что также клетки с фенотипом CD19⁺CD133⁺ [11], CD34⁺/CD38⁺/CD19⁺ и CD34⁺/CD38⁻/CD19⁺ [Kelly, 2007], а также CD34⁺/CD19⁺ обладают свойствами ЛСК.

Целью настоящего исследования была оценка параметров экспрессии В-лимфоцитами антигенов CD34 и CD38 как потенциальных маркеров лейкозных стволовых клеток.

Материалы и методы

Объектом исследования были 68 пациентов с CD10-позитивным вариантом острого В-лимфобластного лейкоза (38 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 1 месяца до 16 лет, проходившие лечение в ДОГЦ с октября 2009 г по ноябрь 2013 г. Диагноз про-В-ОЛЛ, Common В-ОЛЛ и Пре-В-ОЛЛ был установлен в соответствии с ВОЗ-классификацией (EGIL-95) и на основании оценки иммунофенотипа опухолевых клеток методом проточной цитометрии. Для последующего изучения забирали костный мозг.

Имунофенотипирование проводили на проточном цитометре FACSCalibur (BD). Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSComp (BD) (программа CellQUEST).

Результаты. Обсуждение

Клетки с фенотипом CD34⁺/CD38⁻/CD19⁺ наиболее часто рассматривают в качестве потенциальных ЛСК при В-линейном ОЛЛ [Adams, 2008]. Популяцию данных клеток проанализировали для всех 68 пациентов в момент установления диагноза (до начала терапии), а также в ходе лечения - при оценке МРД на 15 и 33 дни химиотерапии (ПХТ).

До начала терапии большинство В-лимфоцитов имели фенотип CD19⁺/CD34⁺/CD38⁺. Медиана

количества CD34⁺ клеток составила 68% (7,9-95,2), CD34⁺CD38⁻ клеток - 4,7 (1,3-9,9)%, CD34⁺CD38⁺ клеток - 79 (3-89,6)%. Доля потенциальных ЛСК оказалась невелика: медиана количества CD34⁺CD38⁻CD19⁺ клеток составила 2% (0,7-10,6)%. При этом следует отметить выраженную гетерогенность распределения на точечном графике исследованных маркеров (рис. 1).

Были зарегистрированы варианты с однородной (рис 1а) коэкспрессией CD34 и CD38 антигенов и полным отсутствием одного из антигенов (рис. 1б). В некоторых образцах фиксировали наличие одновременно нескольких популяций: CD34⁺/CD38⁺, CD34⁻/CD38⁺ (рис. 1в), а также минорных популяций CD34⁺/CD38⁻ (рис. 1г). Таким образом, возможно предположить, что популяция В-лимфоидных опухолевых клеток в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками, с различной степенью восприимчивости к проводимой терапии.

Определение уровня минимальной резидуальной (МРБ) болезни внесено терапевтические протоколы как независимый критерий оценки ответа на терапию и полноту ремиссии [Cox, 2008; Wilson, 2010]. Мы проанализировали связь между количеством предполагаемых ЛСК и уровнем МОБ на 15 и 33 дни терапии.

Для этого пациентов разделили на группы согласно уровню МРБ на 3 группы. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что и на 15 и на 33 дни терапии относительное количество предполагаемых ЛСК CD34⁺CD38⁻CD19⁺ было больше в подгруппе пациентов с уровнем МРБ > 1% по сравнению с подгруппами

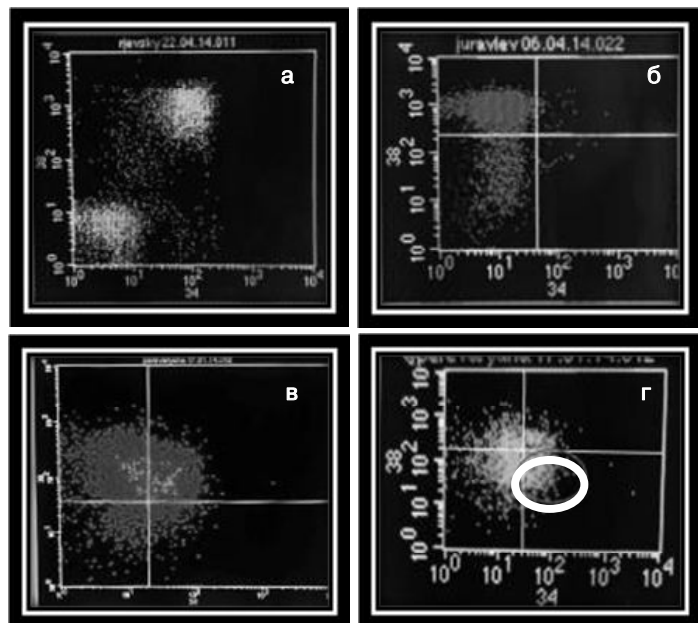


Рис. 1. Гетерогенность распределения на точечном графике В-лимфоцитов с экспрессией CD34, CD38 антигенов на 0 день терапии.

Таблиця 1. Количество предполагаемых лейкоэмических стволовых клеток в группах пациентов с различным уровнем МРБ.

Дни терапии	МРБ,%	N	Опухолевые клетки с коэкспрессией как% от выделенных лимфобластов (25-75 процентиля)				
			CD34 ⁺ , (%)	CD34 ⁺ /CD38 ⁻	CD38 ⁺ /CD34 ⁻	CD38 ⁺ /CD34 ⁺	CD34 ⁺ /CD38 ⁻ /CD19 ⁺
15 день	>1	19	73 (56,3-90,8)	9 (1,4-19,7) *	7 (2,3 -15,7)	67 (56,5-78,8)*	5,1 (1,7-20,6)*
	0,1-1,0	21	65 (42,1-77,5)	5 (2,3-17,2)	40 (25,9-56,2)	53 (34,4-67,2)	3,5 (1,2-31,1)*
	<0,1	12	14 (8,3-35,1)	0,7 (0,05-3,2)	51 (34,7-66,3)*	14 (3,9-19,7)	0,3 (0,04-2,3)
33 день	>1	8	34 (14,8-56,2)	3(1,5-4,9)	44,0 (19,0-66,7)	54 (27,0-69,5)	3,1 (0,3-9,0)
	0,1-1,0	14	26 (11,0-37,6)	3 (0,2-8,3)	46,1 (38,3-69,1)	53 (31-62,1)	2,2 (0,14-4,4)
	<0,1	7	9 (0,8-13,4)	0,2 (0,005-2,1)	0	37(11,3-56,0)	0,05(0,003-1,0)

Примечание: * p<0,05.

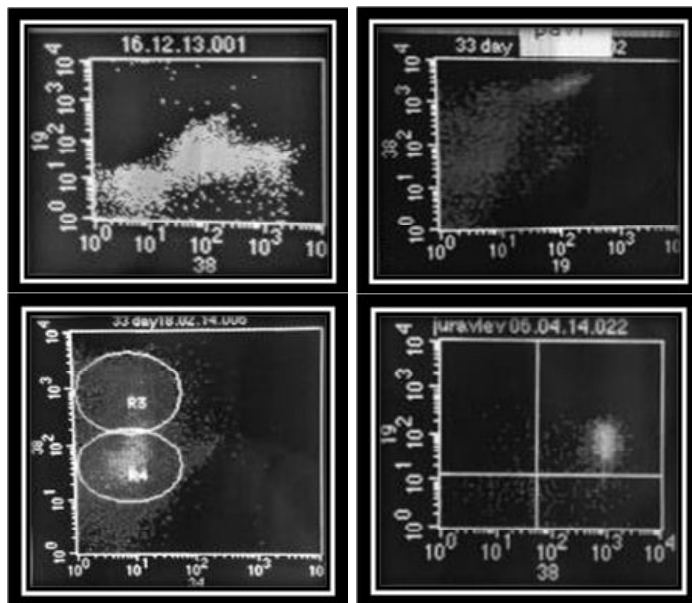


Рис. 2. Гетерогенность распределения на точечном графике клеток с позитивной экспрессией CD19⁺, CD38⁺, CD34⁺ у пациентов с В-ОЛЛ во время терапии.

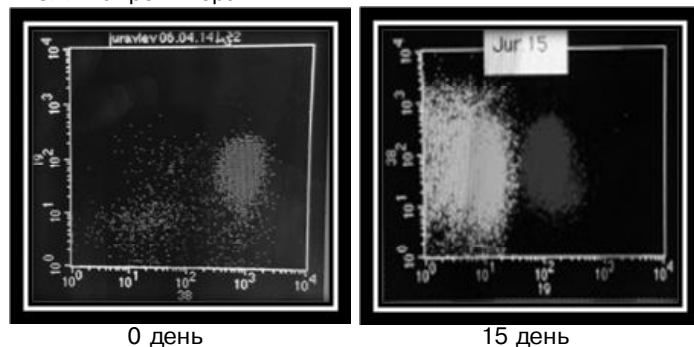


Рис. 3. Пациент Ж. Изменения в ходе терапии параметров экспрессии антигенов CD19, CD38 на лимфобластах.

с низкими значениями резидуальных клеток. На 15 и 33 дни терапии гетерогенность распределения на точечном графике клеток с позитивной экспрессией CD34, CD38, CD19 в некоторых образцах становилась более выраженной, в то время как в других образцах пул данных клеток оставался однородным; снижалось лишь абсолютное количество позитивных клеток (рис. 2).

Теория лейкоз-иницирующих клеток предполагает, что ЛСК - явление редкое. Однако работы некоторых исследовательских групп свидетельствуют, что не всегда ЛСК малочисленные популяции [Мовчан, Шман, 2012], и что функциональная гетерогенность внутри пула бластных клеток обусловлена различной способностью опухолевых клеток вносить свой вклад в поддержание опухоли и реагировать на внешние сигналы [Becker, Jordan, 2011]. Есть целый ряд работ, показывающих, что некоторые антитела, используемые для идентификации ЛСК (Н1Т2 и АТ13/5 клоны анти-CD38), могут стимулировать Fc-рецептор опосредованного клиренса ЛСК, маскируя потенциальную лейкоэмическую активность популяции CD34⁺/CD38⁺ клеток [Vieseur et al., 2008]. В нашей работе для популяции CD38⁺/CD34⁺ также получены результаты, демонстрирующие более высокий уровень клеток с двойной позитивностью как на 15, так и на 33 дни терапии в подгруппах с более высоким уровнем МРБ (табл. 1). При этом количество клеток CD38⁺/CD34⁻ к 15 дню терапии было наибольшим в подгруппе с уровнем МРБ<0,1%, очевидно за счет элементов восстанавливающегося гемопоэза.

На рисунке 3 показано изменение параметров экспрессии антигена CD38 на CD19⁺В-лимфобластах (гейтирование по CD34 антигену) у одного и того же пациента на 0 и 15 дни терапии. Видно, что до начала терапии все опухолевые клетки, являясь позитивными по CD34 антигену, гомогенно коэкспрессировали CD19⁺/CD38⁺. В ходе терапии сохранилась популяция CD19⁺/CD38⁺ клеток (снизилось абсолютное количество), однако появилась популяция CD34⁺/CD19⁻/CD38⁺ клеток.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Популяция опухолевых клеток при В-ОЛЛ в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками, с различной степенью восприимчивости к проводимой терапии. Доля клеток с пред-

полагаемым фенотипом ЛСК (CD34⁺/CD38⁻) составляет не более 2%.

2. При оценке МРБ высокое процентное содержание как CD34⁺/CD38⁻, так и CD34⁺/CD38⁺ среди CD19⁺ лимфоцитов ассоциировалось с худшим ответом на терапию. Возможно предположить, что популяция кле-

ток CD34⁺/CD38⁺ также обладает потенциальной лейкоцитарной активностью.

Перспективы дальнейших разработок направлены на изучение рецепторного аппарата опухолевых клеток для оптимизации лечебной тактики и профилактики минимальной резидуальной болезни.

Список литературы

- Мовчан Л.В. Анализ количества клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ и CD34⁺CD38⁺CD19⁺ в качестве потенциальных лейкоцитарных стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей /Л.В.Мовчан, Т.В.Шман //Известия нац. академии наук Беларуси.- 2012.- №4.- С.69-75.
- Adams J.M. Role of "cancer stem cells" and cell survival in tumor development and maintenance /J.M.Adams //Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.- 2008.- Vol.73.- P.451-459.
- Becker M.W. Leukemia stem cells in 2010: current understanding and future directions /M.W.Becker, C.T.Jordan // Blood Rev.- 2011.- Vol.25, №2.- P.75-81.
- Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia /D.Campana //Curr. Hematol. Malign. Rep.- 2010.- Vol.5, №3.- P.169-176.
- Cox C.V. Expression of CD133 on leukemia-initiating cells in childhood ALL /C.V.Cox //Blood.- 2009.- Vol.113, №14.- P.3287-3296.
- Kelly P.N. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells /P.N.Kelly // Science.- 2007.- №4.- P.317-337.
- Taussig D.C. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells /D.C.Taussig //Blood.- 2008.- Vol.112.- P.568-575.
- Viseur C. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties /C.Viseur //Cancer Cell.- 2008.- Vol.4, №1.- P.47-58.
- Wilson K. Flow minimal residual disease monitoring of candidate leukemic stem cells defined by the immunophenotype, CD34⁺CD38^{low}CD19⁺ in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia /K.Wilson //Haematologica.- 2010.- Vol.95, №4.- P.679-683.

Вільчевська К.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчіванжі І.А.

ПОПУЛЯЦІЯ CD34⁺/CD38⁻ У ПАЦІЄНТІВ С В-ЛІМФОБЛАСТНИМ ГОСТРИМ ЛЕЙКОЗОМ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ

Резюме. У зразках кісткового мозку 68 пацієнтів з первинним В-лінійним гострим лімфобластним лейкозом (В-ГЛЛ) оцінювали параметри експресії антигенів CD34 та CD38 на CD19⁺ В-лімфоцитах: у момент діагностики лейкозу (0-й день) та під час визначення мінімальної резидуальної хвороби (МРБ) на 15 і 33 дні індукційної терапії з метою оцінки можливості застосування даних антигенів, як маркерів лейкоцитарної стовбурової клітини (ЛСК). У ході роботи встановлено, що на початку захворювання кількість клітин з коекспресією CD34⁺/CD38⁺ склало окло79%, а CD34⁺/CD38⁻ не більше 2%. При оцінці МРБ високий процентний вміст як CD34⁺/CD38⁻, так і CD34⁺/CD38⁺ серед CD19⁺ лимфоцитів асоціювався з гіршою відповіддю на терапію. Можливо припустити, що популяції клітин CD34⁺/CD38⁻, а також CD34⁺/CD38⁺ можуть володіти потенційною лейкоцитарною активністю.

Ключові слова: гострий лімфобластний лейкоз, мінімальна резидуальна хвороба, лейкоцитарна стовбурова клітина.

Vilchevskaya K.V., Mikhailichenko V.Y., Konashenkova V.V., Hodus O.N., Bahchivange I.A.

POPULATION OF CD34⁺/CD38⁻ IN PATIENTS WITH ACUTE B-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ON DIFFERENT STAGES OF THERAPY

Summary. In bone marrow samples from 68 patients with B-linear acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) were evaluated parameters of antigen expression CD34 and CD38 on CD19⁺ B lymphoblasts: the time of leukemia diagnostic (day 0) and during the definition of minimal residual disease (MRD) at 15 and 33 days of induction therapy in order to assess the possibility of application of these antigens as markers leukemia stem cell (LSK). Found that in the beginning of disease number of cells with coexpression CD34⁺/CD38⁺ amounted about 79% and number of CD34⁺/CD38⁻ was no more than 2%. During assessing the MRD high percentage both CD34⁺/CD38⁻ as well as CD34⁺/CD38⁺ among the general population leukemic cells was associated with a worse response to the therapy. It possible to assume that the population of cells CD34⁺/CD38⁻, and CD34⁺/CD38⁺ may have potential leukemic activity.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, leukemic stem cells.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Вильчевская Екатерина Викторовна - к. мед. н., заведующая отделом онкогематологии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 067 624-39-03; pancreas1978@mail.ru

Михайличенко Вячеслав Юрьевич - д. мед. н., ст. н. с., ученый секретарь ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

Конашенкова Валерия Валериевна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 050 570-60-77; pancreas1978@mail.ru

Ходус Ольга Николаевна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; pancreas1978@mail.ru т. 0505706077

Бахчіванжі Ирина Александровна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 050 570-60-77; pancreas1978@mail.ru