

Взаємозв'язок клініко-гематологічних та імунологічних показників у хворих на мієлодиспластичний синдром

Г.С. Стародуб, О.В. Басова, Н.В. Горяїнова, Н.М. Третяк, А.І. Гордієнко
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: визначення взаємозв'язку між змінами клініко-гематологічного стану та імунологічних показників у хворих на мієлодиспластичний синдром (МДС).

Матеріали та методи. Були обстежені 36 хворих з встановленим діагнозом МДС. Усі хворі були розподілені на групи залежно від відповіді на терапію: 1-а група – хворі до лікування; 2-а група – пацієнти, що відповіли позитивно на терапію та стали трансфузійно незалежними (ремісія, часткова ремісія та велика гематологічна відповідь); 3-я група – хворі, що дали тільки малу гематологічну відповідь і залишалися трансфузійно залежними, а також особи, що не відповіли на лікування. До контрольної групи були включені 30 практично здорових осіб без шкідливих звичок, що можуть впливати на показники крові.

Результати. Проведений порівняльний аналіз клініко-гематологічних даних та результатів імунологічного дослідження клітин периферійної крові і кісткового мозку в ініціальний період та при досягненні клініко-гематологічної компенсації у хворих на МДС із рефрактерною анемією з надлишком бластів (РАНБ). Встановлено зменшення кількості клітин-попередників мієлоїдного походження у кістковому мозку при досягненні клініко-гематологічної компенсації, що може розглядатися як один із критеріїв прогнозу захворювання.

Заключення. Результати проведеного дослідження свідчать, що при позитивній відповіді на лікування хворих на МДС покращуються клініко-гематологічні показники, пацієнти досягають трансфузійної незалежності і водночас у них спостерігають зменшення гемопоетичних клітин кісткового мозку. Виявлена динаміка імунологічних показників може бути використана в оцінюванні ефективності лікування та прогнозуванні перебігу МДС.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, клітини-попередники мієлоїдного походження, клініко-гематологічна компенсація.

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група захворювань, що мають клональний характер та виникають внаслідок мутації гемопоетичних клітин-попередників. Процес диференціювання нащадків такої трансформованої стовбурової клітини є неефективним, призводить до дисплазії кісткового мозку, порушення дозрівання клітин-попередників та супроводжується високим ризиком трансформації процесу у гостру лейкемію [1, 2].

Особливістю МДС є варіабельність темпу лейкемічної еволюції, різноманітність клініко-лабораторної маніфестації і перебігу, а також відсутність безумовних діагностичних критеріїв захворювання. Диференційна діагностика МДС ускладнюється безліччю станів, що мають спільні з МДС клініко-лабораторні прояви, особливо за відсутності доказових клонових аномалій [3, 4].

Діагностика МДС включає цитогенетичні, біологічні та молекулярні дослідження, однак використання генетичних тестів обмежено тим фактом, що пошкодження хромосом виявляють тільки у половині випадків МДС, а маніпулювання тільки морфологічними

та кількісними показниками крові і кісткового мозку значно знижує діагностичний потенціал у разі даного захворювання.

Міжнародні діагностичні стандарти, що базуються на даних попередніх досліджень і сучасних вимогах до діагностики МДС на сьогодні, на жаль, не містять абсолютних критеріїв для встановлення діагнозу, активно дискутуються у науковій літературі і викликають низку нових запитань у дослідників.

Застосування методу імунофенотипування клітин крові та кісткового мозку при МДС може докорінно змінити ситуацію у діагностиці та прогнозуванні захворювання. Перспективність цього методу визначається насамперед точним розпізнаванням нормальних і патологічних клітин, що морфологічно не розрізняються, а також можливістю виявлення імунофенотипових ознак дисплазії, характерних для МДС [5, 6].

Однак на сьогодні застосування імунофенотипового аналізу при МДС обмежено несистемним характером проведення досліджень, недосконалістю стандартизації методів дослідження та інтерпретації отриманих даних.

Мета дослідження: визначення взаємозв'язку між змінами клініко-гематологічного стану та експресією антигенів CD38, CD34, CD117, CD33 пухлинними клітинами (ПК) кісткового мозку (КМ) хворих на МДС із рефрактерною анемією з надлишком бластів (РАНБ) в залежності від відповіді на лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 36 хворих з встановленим діагнозом МДС, з них 22 чоловіка та 14 жінок, які дали письмову згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався у межах від 54 до 79 (середній вік – 68,5 року). Діагноз встановлювали за критеріями класифікації ФАБ (з урахуванням змін, запропонованих ВООЗ у 2001 та 2008 р.) на підставі клінічного обстеження, результатів цитологічних, цитохімічних, гістологічних, імунологічних досліджень клітин периферійної крові та кісткового мозку та на підставі виключення інших захворювань. Групу ризику встановлювали за Міжнародною прогностичною системою балів (IPSS) для МДС.

Методом проточної лазерної цитометрії визначали експресію пухлинними клітинами КМ хворих на МДС з РАНБ антигенів CD34, CD117, CD38, CD33 за допомогою відповідних моноклональних антитіл.

Дослідження проводили на проточному цитофлюориметрі FACSCAN (Becton Dickinson, USA) з використанням програми LYSYS-IIver.1.1 (Becton Dickinson, USA); Win MDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps institute, la Jolla, USA) та Microsoft Excel 2000 з пакета Microsoft Office 2000, Statistica 6.0.

У ході дослідження було проаналізовано зв'язок між відповіддю на лікування та рівнем експресії антигенів CD38, CD34, CD117, CD33 на клітинах кісткового мозку хворих на МДС з РАНБ. Бластні клітини вважались позитивними за експресією CD38, CD34, CD117, якщо зазначені маркери виявлялись на 10% клітин та більше. CD33-позитивними вважались клітини, що експресували 20% цього антигену та більше.

Таблиця 1

Клінічні прояви у хворих на МДС з РАНБ в ініціальний період в залежності від статі

Клінічні прояви	Чоловіки, n=16	Жінки, n=13	Усі хворі, n=29
Астенічний синдром, n (%)	15 (93,75)	12 (92,2)	27 (93,1)
Підвищення температури тіла, n (%)	4 (25,0)	5 (38,5)	9 (31,0)
Блідість шкірних покривів, n (%)	12 (75,0)	8 (62,4)	24 (69,0)
Осалгії та/або артралгії, n (%)	5 (31,25)	3 (23,4)	8 (27,6)
Лімфоаденопатія, n (%)	2 (12,5)	0	2 (6,9)
Гепатомегалія, n (%)	6 (37,5)	4 (30,8)	10 (34,5)
Спленомегалія, n (%)	5 (31,25)	3 (23,4)	8 (27,6)
Геморагічний синдром, n (%)	7 (43,30)	5 (38,5)	12 (41,37)

Таблиця 2

Показники ПК та КМ у хворих на МДС з РАНБ в ініціальний період, M±m

Показники	Групи	
	1-а група, n=29	Контрольна, n=30*
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	2,54±0,8	4,5±1,3
Гемоглобін, г/л	75,04±2,55	148,3±1,4
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	11,6±1,9	6,5±0,9
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	85,5±9,05	250,0±17,7
Бласти±крові, %	1,6±0,5	0
Метамієлоцити, %	2,3±0,7	0
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	5,3±1,05	2,4±0,7
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, %	40,5±8,65	65,4±6,1
Лімфоцити, %	39,6±4,33	25,4±5,8
Моноцити, %	16,2±2,1	4,5±1,8
ШОЕ, мм/год	43,7±9,8	5,4±1,9
Бласти кісткового мозку, %	7,8±0,9	0,2±0,05

Примітка: * – $p < 0,01$ порівняно з показниками групи контролю.

Статистичний аналіз проводили за допомогою Microsoft Excel 2010 (Microsoft), STATISTICA for Windows 7.0 (StatSoft Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді n , $M \pm m$, де n – кількість спостережень, M – середнє, m – стандартне відхилення. Достовірність розбіжностей визначали за допомогою t -критерію Стьюдента для непараметричних даних. Критичне значення рівня значущості (p) $\leq 0,05$.

Лікування хворих на МДС з РАНБ в ініціальний період проводили після повного гематологічного обстеження і встановлення діагнозу з урахуванням показників периферійної крові та переважанням клінічних проявів. Основним методом лікування для усіх хворих була хіміотерапія малими дозами цитарабіну по 10 мг/м² два рази на добу підшкірно до 14-ї доби кожного місяця протягом щонайменше 3–4 міс. Термін спостереження за хворими склав 12–26 міс.

Для корекції анемічного синдрому використовували трансфузії відмитих еритроцитів, геморагічні прояви коригували застосуванням дицинону, транексанової кислоти, свіжозамороженої плазми, трансфузіями тромбоконтрату.

Відповідь на терапію оцінювали за критеріями, запропонованими міжнародною робочою групою (критерії IWG). Повна ремісія визначалася, якщо рівень гемоглобіну досягав >110 г/л, тромбоцитів $>100 \times 10^9/л$, гранулоцитів $>1,5 \times 10^9/л$, відсоток бластів у кістковому мозку знижувався до 5% та ознаки дисплазії були відсутні. Часткову ремісію визначали за цими самими критеріями, але зі зменшенням кількості бластів у кістковому мозку на 50% від вихідного рівня та з можливими диспластичними змінами. Гематологічна відповідь означала велику еритроїдну відповідь у разі підвищення рівня гемоглобіну більше ніж на 20 г/л та малу еритроїдну відповідь, якщо показник гемоглобіну зростав на 10–20 г/л. Гематологічна відповідь як велика тромбоцитарна

означала підвищення тромбоцитів на $30,0 \times 10^9/л$ і більше, а мала – підвищення тромбоцитів на $10–30 \times 10^9/л$. Стабілізація захворювання означала як відсутність ознак гематологічного покращення, так і прогресування процесу протягом як мінімум 2 міс. У разі відсутності клініко-гематологічної компенсації відбувалося зростання молодих формених елементів у ПК та КМ більше ніж на 50%, що констатувало прогресію захворювання.

Усі хворі були розподілені на групи залежно від відповіді на терапію:

- 1-а група – хворі до лікування;
- 2-а група (основна) – пацієнти, що відповіли позитивно на терапію та стали трансфузійно незалежними (ремісія, часткова ремісія та велика гематологічна відповідь);
- 3-я група (порівняння) – хворі, що дали тільки малу гематологічну відповідь і залишалися трансфузійно залежними, а також особи, що не відповіли на лікування.

До контрольної групи були включені 30 практично здорових осіб без шкідливих звичок, що можуть впливати на показники крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були обстежені 36 хворих на МДС з РАНБ. У ході проведення лікування 8 пацієнтів померли, ще 1 був втрачений для спостереження, тому аналізували результати дослідження та лікування 29 хворих: 16 чоловіків та 13 жінок.

Клінічна картина таких хворих не залежала від статі та відзначалася поліморфізмом клінічних проявів, основні з яких наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, найпоширенішими проявами МДС у пацієнтів були астенічний і геморагічний синдроми та блідість

Динаміка клінічних проявів у хворих на МДС з РАНБ у різних групах до та після лікування

Клінічні прояви	1-а група, n=29*	2-а група, n=15*	3-я група, n=14**
Астенічний синдром, n (%)	27 (93,1)	6 (40)	14 (100)
Підвищення температури тіла, n (%)	9 (31,0)	0 (0)	10 (71)
Блідість шкірних покривів, n (%)	24 (69,0)	3 (20)	14 (100)
Осалгії та/або артралгії, n (%)	8 (27,6)	2 (13)	9 (64)
Лімфоаденопатія, n (%)	2 (6,9)	0	2 (14)
Гепатомегалія, n (%)	10 (34,5)	1 (10)	11 (78)
Спленомегалія, n (%)	8 (27,6)	0 (0)	8(57)
Геморагічний синдром, n (%)	12 (41,37)	0 (0)	12 (85)

Примітки: * – $p \leq 0,05$ порівняно з показниками 1-ї та 2-ї груп; ** – $p \leq 0,05$ порівняно з показниками групи 1-ї та 3-ї груп.

Імунологічні показники клітин КМ хворих на МДС з РАНБ з різною відповіддю на лікування

Показники	1-а група, n=29*		2-а група, n=15*		3-я група, n=14**	
	Відсоток клітин, %	Кількість хворих, %	Відсоток клітин, %	Кількість хворих, %	Відсоток клітин, %	Кількість хворих, %
CD34 ⁺	16,4±1,3	19 (65)	11,8±0,5	9 (60)	24,8±3,5	12 (85)
CD34 ⁺ CD117 ⁺	19,2±4,5	23 (79)	14,5±1,3	11 (73)	22,5±1,8	13 (23)
CD34 ⁺ CD38 ⁺	15,5±3,1	25 (86)	11,2±0,5	12 (80)	23,4±2,3	11 (79)
CD34 ⁺ CD38 ⁻	8,3±0,5	6 (21)	23,4±1,5	13 (86)	12,3±0,9	4 (28)
CD33 ⁺	5,6±0,5	3 (10)	28,5±2,9	11 (73)	10,9±0,5	5 (36)

Примітки: * – $p \leq 0,05$ порівняно з показниками 1-ї та 2-ї груп; ** – $p \leq 0,05$ порівняно з показників 1-ї і 3-ї груп.

шкірних покривів. Розбіжностей у посиндромній характеристиці між чоловіками та жінками не виявлено.

Результати дослідження показників гемограми та відсотка бластів кісткового мозку у хворих в ініціальний період наведені у табл. 2.

Кількість лейкоцитів, метамієлоцитів, моноцитів, бластів достовірно перевищувала аналогічний показник у групі контролю. Незважаючи на той факт, що кількість лімфоцитів не виходила за межі норми, спостерігалось їхнє достовірне підвищення порівняно з групою контролю, що може свідчити про стимуляцію адаптаційних реакцій. Кількісні показники еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та нейтрофілних гранулоцитів були достовірно зниженими порівняно з групою контролю.

У всіх обстежених хворих на МДС з РАНБ визначали експресію антигенів CD34, CD38, CD117, CD33 клітинами КМ.

Після проведеного лікування отримані наступні результати.

Повну ремісію не встановлено у жодного хворого, у 6 пацієнтів отримано часткову ремісію, в 11 хворих – гематологічну відповідь. Ці 17 пацієнтів стали трансфузійно незалежними і були об'єднані у 2-у групу (основу).

Ще 3 пацієнтів дали гематологічну відповідь, що рівноцінно малій еритроцитарній або малій тромбоцитарній відповіді. Оскільки вони залишалися залежними від трансфузійної терапії, їх об'єднали у групу з хворими, що мали стабілізацію процесу (2 особи) або прогресування захворювання (9 осіб). Отже, 14 пацієнтів склали 3-ю групу (порівняння), а 29 хворих до лікування були об'єднані у 1-у групу.

У 2-ї (основній) групі пацієнтів з клініко-гематологічною компенсацією, загальний стан хворих покращився: зник геморагічний синдром, зменшилася або пройшла блідість шкірних покривів та слизових оболонок, значно зменшився або зник астенічний синдром тощо.

Аналіз даних гематологічного обстеження пацієнтів у період клініко-гематологічної компенсації свідчить, що середні значення основних показників ПК та КМ істотно відрізнялися від відповідних в ініціальний період. Кількість еритроцитів збільшилася в 1,4 разу ($p < 0,05$), вміст гемоглобіну – в 1,3 разу ($p < 0,05$), що відповідає анемії легкого ступеня (табл. 3). Нормалізувався

показник тромбоцитів, який збільшився в 1,3 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ініціальним періодом. Кількість лейкоцитів і лейкограма нормалізувались, бластні клітини в ній відсутні. У кістковому мозку відсоток бластних клітин зменшився у 3,4 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ініціальним періодом і становив $2,3 \pm 0,2\%$.

Аналіз експресії гемопоетичних клітин КМ мембранних антигенів CD38, CD34, CD117, CD33 свідчить про зміну цих показників у хворих на МДС з РАНБ в залежності від відповіді на лікування. Як видно з результатів, наведених у табл. 4, у хворих 2-ї групи експресія маркерів проліферації на гемопоетичних клітинах КМ стала нижче ніж у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. Також експресія маркера CD34⁺ у хворих 2-ї групи в 1,5 разу була нижчою в порівнянні з 1-ю групою (65%) та аналогічна до показника 3-ї групи (85%) і спостерігалась у меншого відсотка (60%) хворих 2-ї групи. Коекспресія CD117⁺ на CD34⁺ клітинах визначалась в 1,3 разу слабше ніж в 1-й групі та в 1,6 разу менше в порівнянні з хворими 3-ї групи. Слід зазначити, що коекспресія CD117⁺ зустрічалась частіше у хворих 3-ї групи (93%) і у пацієнтів 2-ї групи (73%).

Коекспресія CD38⁺ на гемопоетичних клітинах CD34⁺ КМ частіше (у 86% випадків) зустрічалась у пацієнтів до лікування та виявлялась в 1,5 разу вищою у порівнянні з хворими 2-ї групи ($p \leq 0,05$). У 3-ї групі хворих коекспресія CD34⁺ CD38⁻ була в 1,3 разу вищою за показник в ініціальній групі та у 2 рази вищою за аналогічний показник хворих 2-ї групи у однаковій кількості пацієнтів (див. табл. 4).

При дослідженні експресії CD34⁺ CD38⁺ гемопоетичними клітинами КМ було виявлено збільшення цього показника в 2,8 разу у 2-ї групі хворих ($p \leq 0,05$) та в 1,4 разу у 3-ї групі порівняно з показником у пацієнтів до лікування ($p \leq 0,05$). Слід зазначити що експресія маркера CD34⁺ CD38⁻ була в 1,9 разу вище у пацієнтів 2-ї групи у порівнянні з пацієнтами 3-ї групи, 86% та 28% відповідно.

Порівняльний аналіз експресії маркера CD33⁺ гемопоетичними клітинами КМ хворих на МДС з РАНБ свідчить про збільшення кількості клітин КМ, що експресують CD33⁺ у хворих 2-ї групи у 5 разів та 1,9 разу в 3-ї групі пацієнтів порівняно з ідентичним показником групи хворих в ініціальний період ($p \leq 0,05$). Збільшення кількості клітин, що експресують маркер

CD33⁺, спостерігалось у 73% хворих 2-ї групи при 10% та 36% у 1-й та 3-й групах відповідно.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що при позитивній відповіді на лікування хворих на МДС з РАНБ покращуються клініко-гематологічні показники, пацієнти досягають трансфузійної незалежності і водночас у них спостерігають зменшення гемопоетичних клітин КМ, що експресують CD34⁺

Взаимодействие клинико-гематологических и иммунологических показателей у больных с миелодиспластическим синдромом

Г.С. Стародуб, О.В. Басова, Н.В. Горяинова, Н.Н. Третяк, А.И. Гордиенко

Цель исследования: определение взаимосвязи между изменениями клинико-гематологического состояния и иммунологических показателей у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС).

Материалы и методы. Были обследованы 38 больных с установленным диагнозом МДС. Все больные были разделены на группы в зависимости от ответа на терапию: 1-я группа – больные до лечения; 2-я группа – пациенты, которые положительно ответили на терапию и стали трансфузионно независимыми (ремиссия, частичная ремиссия и большой гематологический ответ); 3-я группа – больные, которые дали лишь малый гематологический ответ и оставались трансфузионно зависимыми, а также лица, не ответившие на лечение. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых человек без вредных привычек, что может влиять на показатели крови.

Результаты. Проведен сравнительный анализ клинико-гематологических данных и результатов иммунологического исследования клеток периферической крови и костного мозга в инициальный период и при достижении клинико-гематологической компенсации у больных с миелодиспластическим синдромом с рефрактерной анемией с избытком бластов (РАНБ). Установлено уменьшение количества клеток-предшественниц миелоидного происхождения в костном мозге при достижении клинико-гематологической компенсации, что может рассматриваться как один из критериев прогноза заболевания.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при положительном ответе на лечение больных с МДС улучшаются клинико-гематологические показатели, пациенты достигают трансфузионной независимости и одновременно у них отмечают уменьшение гемопоетических клеток костного мозга. Выявленная динамика иммунологических показателей может быть использована в оценивании эффективности лечения и прогнозе течения МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, клетки-предшественники миелоидного происхождения, клинико-гематологическая компенсация.

з коекспресією CD117⁺ та CD38⁺, які є ознакою клітин-попередників мієлоїдного походження. Водночас констатують збільшення кількості гемопоетичних клітин КМ, що експресують CD34⁺ CD38⁺ та CD33⁺ маркер клітин що можна розцінити як збільшення кількості клітин з вищим ступенем диференціювання.

Виявлена динаміка імунологічних показників може бути використана в оцінюванні ефективності лікування та прогнозуванні перебігу МДС.

The relationship of clinical and haematological and immune parameters in patients with myelodysplastic syndrome

G.S. Starodub, O.V. Basova, N.V. Horiainova, N.N. Tretiak, A.I. Gordiienko

The Objective: to determine the relationship between changes in hematology clinical condition and immunological parameters in patients with myelodysplastic syndrome (MDS).

Materials and methods. There were examined 36 patients diagnosed with MDS. All patients were divided into groups depending on the response to treatment: Group 1 – patients before treatment; Group 2 – patients who have responded positively to therapy and became transfusion independent (remission, partial remission and great hematological response); Group 3 – patients, gave only a small hematology response and were transfusion dependent, as well as those that have not responded to treatment. The control group included 30 healthy individuals with no bad habits that can affect your blood.

Results. The comparative analysis of clinical and hematological data and immunological study of peripheral blood cells and bone marrow in the initial period and in achieving clinical and hematologic compensation in MDS patients with refractory anemia with excess blasts (RANB). Established reduce the number of myeloid progenitor cells in the bone marrow origin in achieving clinical and hematologic compensation that can be considered as one of the criteria prognosis.

Conclusion. Results of the study show that with a positive response to treatment of patients with MDS improved clinical and hematological parameters, patients achieved transfusion independence while they watch reducing hematopoietic cells in bone marrow. The dynamics of immunological parameters can be used in evaluating the effectiveness of treatment and prognosis of MDS.

Key words: myelodysplastic syndrome, cells with a higher degree of differentiation, effectiveness of treatment.

Сведения об авторах

Стародуб Галина Сергеевна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04016, г. Киев, ул. Максима Берлинского, 12. E-mail: gal.starodub@gmail.com

Басова Ольга Васильевна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04016, г. Киев, ул. Максима Берлинского, 12

Горяинова Надежда Валерьевна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04016, г. Киев, ул. Максима Берлинского, 12

Третяк Наталия Николаевна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04016, г. Киев, ул. Максима Берлинского, 12

Гордиенко Алла Ивановна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04016, г. Киев, ул. Максима Берлинского, 12

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Becha M., Braham Jmili N. 2015. Myelodysplastic syndromes: pathophysiology, clinical and biological features. Ann. Biol. Clin. 73; 6: 643–656.
2. Warlick E.D., Milleris H. 2012. Myelodysplastic syndromes: the role of the immunessystem in pathogenesis. Br. J. Hematologica. 91: 425–430.
3. Wosniak J., Корєає-Szlezak J. 2004. C-Kit receptor (CD117) expression on myeloblasts and white blood cell counts in acute myeloid leukemia. Cytometry B. Clin. Cytom. 58; 1: 9–16.
4. Hans C.P., Finn W.G., Singleton T.P. et al. 2002. Usefulness of anti-CD117 in the flow cytometric analysis of acute leukemia. Am. J. Clin. Pathol. 117; 2: 301–305.
5. Ahmadi A., Poorfathollah A.A., Aghaiipour M. et al. 2014. Diagnostic value of CD117 in differential diagnosis of acute leukemias. Tumour Biol. 35; 7: 6763–6768.
6. Harton S.J. Huntly B.J. 2013. Recent advances in acute myeloid leukemia stem cell biology. Hematologica. 97: doi: 10.3324/hematol. 2011.054734.
7. Vamrkonyi J. (ed.) 2011. The myelodysplastic syndromes. Dordrecht ; New York : Springer. 286 p.
8. Nakamura K., Ogata K., An E., Dan K. 2000. Flow cytometric assessment of CD15+CD117+ cells for the detection of minimal residual disease in adult acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 108; 4: 710–716.

Статья поступила в редакцию 22.04.2016