

УДК 616-155.392-053.038

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Н. М. Цветкова, С. М. Яцемирський, Т. І. Пушкарьова,
Л. О. Гончар, В. В. Круковська, А. В. Зелінська, Л. П. Міщенко

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова 53, м. Київ, Україна, 04050

ВПЛИВ ТРАНСФУЗІЙ КОНЦЕНТРАТІВ ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ НА ВМІСТ СИРОВАТКОВОГО ФЕРИТИНУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЛЕЙКЕМІЯМИ

Мета – вивчити вміст сироваткового феритину у дітей з гострими лейкеміями залежно від числа трансфузій концентратів еритроцитів крові та періоду захворювання.

Матеріали і методи. Вивчали показники еритроцитарної ланки крові, вміст сироваткового заліза та феритину у 54 хворих на гострі лейкемії до початку поліхіміотерапії, в період проведення стандартизованого протоколу лікування та після трансфузій концентратів еритроцитів крові.

Результати. В дебюті гострих лейкемій до лікування у 81,5% дітей вміст феритину в сироватці крові був в 2,3-2,5 рази вище нормативного. Потреба в трансфузіях концентратів еритроцитів у хворих була більшою при концентрації феритину в сироватці крові вищою за 500 нг/мл. Встановлена залежність рівня феритину від віку дітей, варіанту гострої лейкемії та періоду захворювання.

Висновки. Рівень сироваткового феритину може використовуватись в якості маркера стану ферокінетичних процесів в організмі для своєчасної діагностики надлишку заліза у дітей з гострими лейкеміями та застосування лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: діти, гострі лейкемії, феритин, концентрат еритроцитів.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 173–179.

V. G. Bebeshko, E. M. Bruslova✉, N. M. Tsvietkova, S. M. Iatsemirskii, T. I. Puchkareva,
L. A. Gonchar, V. V. Krukovska, A. V. Zelinska, L. P. Mishchenko

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Effect of RBC concentrate transfusions on serum ferritin content in children with acute leukaemia

Objective. To study the serum ferritin levels in children with acute leukemia, depending on the number of transfusions of RBC concentrate and period of disease.

Materials and methods. We studied the red blood count, serum iron and ferritin levels in 54 patients with acute leukemia before chemotherapy, at the time of a standardized treatment protocol, and after transfusions of RBC concentrates.

Results. In the debute of acute leukemia just before treatment lauch the serum ferritin in 81.5 % of children was 2.3–2.5 higher than normal. The need for transfusion of RBC concentrates was higher under serum ferritin level exceeding 500 ng/mL. The association was established between ferritin content and age of the children, variant of acute leukemia and period of the disease.

Conclusions. The level of serum ferritin can be used as a marker of ferrokinetic status for timely diagnosis of iron overload in children with acute leukemias and for application of treatment-and-prophylactic actions.

Key words: children, acute leukemia, ferritin, erythrocytes concentrate.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:173–179.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

© Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Цветкова Н. М., Яцемирський С. М., Пушкарьова Т. І., Гончар Л. О., Круковська В. В., Зелінська А. В., Міщенко Л. П., 2013

ВСТУП

Зміни процесів обміну заліза у дітей з гострими лейкеміями можуть бути обумовлені рядом факторів, зокрема, порушенням ферокінетичних процесів, явищами дизеритропоезу тощо [1-5]. Навантаження організму залізом може залежати також від кількості перелитої еритроцитарної маси та визначатись за вмістом сироваткового феритину, який корелює як із загальними запасами заліза в організмі, так і кількістю заліза, депонованого в печінці [6, 7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вміст сироваткового феритину у дітей з гострими лейкеміями залежно від числа трансфузій концентратів еритроцитів крові та періоду захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчали показники еритроцитарної ланки крові та вміст сироваткового феритину у 54 хворих на гострі лейкемії, віком від 3 до 18 років, в I гострий період захворювання до призначення програмної поліхіміотерапії, а також в ході проведення стандартизованого протоколу лікування та замісної трансфузійної терапії концентратом еритроцитів крові. В рецидив захворювання було обстежено 18 дітей. У 44 хворих була гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ), у 10 – гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ). Хлопчиків було 35, дівчат – 19. В групу порівняння увійшло 22 дитини віком від 3 до 18 років без онкогематологічної патології.

Показники еритроцитарної ланки крові вивчали на гемоналізаторі MICRO CC-18 (USA). Морфометричні параметри еритроцитів досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою.

Діагностика лейкемій базувалася на оцінці клініко-лабораторних, інструментальних даних з урахуванням морфологічних, імунофенотипових, цитогенетичних ознак бластних клітин кісткового мозку. Дослідження поверхневого фенотипу пухлинного субстрату проводились в лабораторії клінічної імунології ІКР (керівник відділу, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Д. А. Бази́ка). Рівень сироваткового феритину (СФ) визначався радіоімунним методом. Обробка отриманих даних проводилась за допомогою коефіцієнтів кореляції Ст'юдента, Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами були проаналізовані рівні феритину в сироватці крові у 54 дітей з гострими лейкеміями залеж-

INTRODUCTION

Disorders of iron metabolism in children with acute leukemia can be caused by several factors, including abnormal ferrokinetic processes, dyserythropoiesis events etc. [1-5]. The iron overload may also depend on transfused packed human red blood cells amount and can be defined by the content of serum ferritin, which correlates both with total iron stored in the body, and the amount of iron deposited in the liver [6, 7].

OBJECTIVE

Evaluation of serum ferritin content in children with acute leukemia, depending on the transfusion number of erythrocytes (RBC) concentrates and period of the disease was the study aim.

MATERIALS AND METHODS

We studied the perypheral blood erythroid indexes and serum ferritin level in 54 patients with acute leukemia aged 3 to 18 years in the acute phase of the disease before the start of scheduled chemotherapy, and in the course of the protocol treatment and substitutive transfusions therapy with RBC concentrate. In relapse the 18 children were examined. The 44 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 10 – acute myeloid leukemia (AML). There were 35 boys and 19 girls. Comparison group included 22 children aged 3 to 18 years with hematologic diseases.

The red blood indices was assayed with hemoanalyzer MICRO CC-18 (USA). Morphometric parameters of RBC were studied in peripheral blood smears stained by Romanowsky-Giemsa method.

Diagnosis of leukemia was based on an assessment of clinical and laboratory data with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic characterization of blast cells in the bone marrow. Investigation of the substrate surface phenotype of the tumor cells were performed in the laboratory of clinical immunology of ICR (chairman, corresponding member of AMS of Ukraine, MD, PhD prof. D.A. Bazyka). The serum ferritin (SF) level was determined by radioimmunoassay method. Data processing was performed using Student t-test, and Spearman correlation coefficient.

RESULTS AND DISCUSSION

We analyzed the SF levels in 54 children with acute leukemia, depending on the number of transfu-

но від кількості проведених трансфузій концентратів еритроцитів. Було виділено дві вікові групи дітей. В першу групу увійшли особи від 3 до 12 років ($n=36$), другу склали діти старші за 12 років ($n=18$). В рецидив обстежено 18 хворих.

Трансфузії концентратів еритроцитів призначались хворим при рівні гемоглобіну крові нижче 80,0 г/л. Кількість разової дози концентрату еритроцитів, що була перелита внутрішньовенно, розраховувалась на масу тіла дитини (10 мл /кг).

У дітей з гострими лейкеміями в I гострий період захворювання до початку лікування число еритроцитів крові та рівень гемоглобіну суттєво не розрізнялись залежно від ініціального вмісту сироваткового феритину (табл. 1). Однак, в рецидив захворювання число еритроцитів крові у дітей з рівнем феритину в сироватці вище 500 нг/мл було нижче порівняно з I гострим періодом. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті в I гострий період лейкемії у хворих з вмістом феритину більшим за 500 нг/мл становив ($30,5 \pm 1,0$) пг, тоді як в рецидив захворювання він дорівнював ($34,4 \pm 0,8$) пг, що свідчить про більше насичення еритроцита залізом у цих пацієнтів ($p < 0,01$). Не визначено різниці в показниках у хворих залежно від їх віку.

sions of RBC concentrates. Two age groups were identified. The first one included individuals 3-12 years old ($n=36$), in the second group the children were older than 12 years ($n=18$). Also the 18 patients in relapse were examined.

Transfusions of RBC concentrates were prescribed to the patients with hemoglobin levels below 80 G/L. RBC concentrates were transfused intravenously with dose calculation according to the child bodyweight (10 mL / kg).

The number of RBC and hemoglobin levels did not significantly differ depending on the initial content of serum ferritin in children with acute leukemia in the 1st acute phase of the disease before treatment (Table 1). However, in relapse the number of RBC in children with SF levels above 500 ng / mL was lower than in the 1st acute period. The average RBC hemoglobin content in debute of acute leukemia in patients with ferritin content more than 500 ng / mL was 30.5 ± 1.0 pg, while in relapse it was 34.4 ± 0.8 pg, indicating a greater RBC saturation with iron in the last patients group ($p < 0.01$). There were no data difference depending on patients age.

Таблиця 1

Число еритроцитів крові та рівень гемоглобіну (Hb) у дітей з гострими лейкеміями в різні періоди захворювання залежно від вмісту феритину в сироватці крові ($M \pm m$)

Table 1

RBC and hemoglobin level in children with acute leukemia during different periods of the disease, depending on serum ferritin content ($M \pm m$)

Період Period	Число дітей N children	Феритин < 200 нг/мл Ferritin < 200 ng/mL		Феритин 200–500 нг/мл Ferritin 200–500 ng/mL		Феритин > 500 нг/мл Ferritin > 500 ng/mL	
		число еритр, Т/л RBC, T/L	Hb, г/л Hb, G/L	число еритр, Т/л RBC, T/L	Hb, г/л Hb, G/L	число еритр, Т/л RBC, T/L	Hb, г/л Hb, G/L
I гострий I acute	54	$2,64 \pm 0,09$	$80,6 \pm 5,3$	$2,47 \pm 0,03$	$76,5 \pm 8,1$	$2,38 \pm 0,05$	$72,6 \pm 9,5$
Рецидив Relapse	18	$2,51 \pm 0,13$	$77,2 \pm 4,1$	$2,44 \pm 0,06$	$74,2 \pm 6,5$	$2,17 \pm 0,07^*$	$74,6 \pm 5,2$

Примітка. * – вірогідна різниця між показниками в межах періоду захворювання ($p < 0,05$)
Note. * – difference between the indices within the period of disease ($p < 0.05$)

Що стосується вмісту СФ у крові, то в I гострий період захворювання до початку лікування, він становив $\sim 422,8 \pm 65,1$ нг/мл (в групі порівняння $175,1 \pm 42,3$ нг/мл). Всього було проведено 230 трансфузій концентратів еритроцитів (в середньому 4,3 трансфузії на одну дитину). Після закінчення програмної терапії та трансфузій концентратів еритроцитів крові рівень СФ у дітей дорівнював $960,9 \pm 58,6$ нг/мл, $p < 0,001$.

As for the SF content, it was (422.8 ± 65.1) ng/mL in the acute phase of the disease before treatment (and 175.1 ± 42.3 ng/mL – in the comparative group). A total amount of RBC concentrate transfusions was 230 (4.3 transfusions per child in average). After the protocol therapy completion and RBC transfusions provides the SF level in children was 960.9 ± 58.6 ng/mL ($p < 0.001$).

Розподіл дітей в ініціальний період гострих лейкемій за рівнем феритину в сироватці крові за трьома градаціями, а саме: до 200 нг/мл, 200–500 нг/мл та вищий за 500 нг/мл, показав, що у більшості хворих (44 з 54) він був вищий за 200 нг/мл (табл. 2).

The distribution of children in the initial period of acute leukemia for the three gradations of SF was: under 200 ng/mL, 200–500 ng/mL and above 500 ng/mL. And in the majority of patients (44 of 54) the SF content was > 200 ng/ml (Table 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих на гострі лейкемії за числом трансфузій та рівнем ініціального феритину в сироватці крові

Table 2

Distribution of patients with acute leukemia according to the number of transfusions and the initial serum ferritin level

Вікові групи Age groups	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	Рівень сироваткового феритину, нг/мл Serum Ferritin (ng/mL)					
			< 200		200–500		> 500	
			N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions
3–12 років 3–12 years	36	165	9	9	13	60*	14	96 *
Старші за 12 років Above 12 years	18	65	1	2	8	23	9	40 *
Всього Total	54	230	10	11	21	83 *	23	136 *

Примітка. * різниця в показниках порівняно з хворими, у яких вміст феритину був до 200 нг/мл ($p > 0,05$)
Note. * difference in indexes vs. patients having SF content under 200 ng / ml ($p > 0.05$)

Як видно з таблиці, середнє число трансфузій у дітей обох вікових груп спостереження суттєво не розрізнялось і становило 4,6 та 3,6, відповідно. Однак при ініціальних нормативних значення вмісту феритину в сироватці крові (до 200 нг/мл) потреба в трансфузіях концентратів еритроцитів низька, тоді як при більш високих ініціальних рівнях феритину ця потреба зростала, особливо при рівні вище 500 нг/мл (середнє число трансфузій доходило до 5,9). Діти з нормативним вмістом сироваткового феритину для підвищення рівня гемоглобіну крові на 20 % потребували 1–2 трансфузії. Хворим, у яких ініціальний рівень феритину становив від 200 нг/мл до 500 нг/мл, для досягнення подібного ефекту потрібно було здійснювати 3–4 трансфузії. Діти з високими рівнями феритину (вище 500 нг/мл) потребували до 7 трансфузій концентратів еритроцитів.

As shown, the average number of transfusions in both age groups did not significantly differ and was 4.6 and 3.6, respectively. However in children having initially normal SF values (<200 ng/mL) the need for RBC concentrates transfusions was low, while this need under higher initial levels of SF was increasing, especially at the SF level above 500 ng / mL (mean number of transfusion reached 5.9). Children with normal SF content required 1–2 transfusions to increase the hemoglobin levels for 20 %. Patients whose initial ferritin level was from 200 to 500 ng/mL had to receive 3–4 transfusions to achieve the same effect. And up to 7 RBC concentrate transfusions were required for children with high SF levels (above 500 ng/ml).

Щодо оцінки рівнів феритину та числа трансфузій залежно від варіанту гострої лейкемії, то 44 хворим на гостру лімфобластну лейкемію проведено 178 трансфузій концентратів еритроцитів крові (середнє число 4,0) (табл. 3). У 9 дітей з ГЛЛ віком до 12 років (9 з 31) ініціальний рівень феритину був нормативним і число необхідних трансфузій еритроцитів було мінімальним (одна трансфузія на дитину впродовж лікування). В той же час у дітей з ініціальними рівнями фе-

Regarding the assessment of the SF levels and the number of transfusions depending on the variant of acute leukemia, the 44 patients with ALL had received 178 transfusions of erythrocytes concentrates (mean 4.0) (Table 3). In 9 children with ALL up to 12 years old (9 of 31) the initial ferritin level was normal and the necessity of RBC transfusions was minimal (one transfusion to the child during the treatment period). At that in children with initial ferritin levels over

ритину більше 200 нг/мл число переливань концентратів еритроцитів крові у пацієнтів молодшої вікової групи складало 6,1, у осіб старшого віку – 2,7.

200 ng/mL the number of RBC concentrate transfusions in younger age group was 6.1, in older one – 2.7.

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛЛ за числом трансфузій концентратів еритроцитів та рівнями ініціального феритину в сироватці крові

Table 3

Distribution of patients with ALL by the number of RBC concentrate transfusions and initial SF levels

Вікові групи Age groups	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	Рівень сироваткового феритину, нг/мл Serum Ferritin (ng/mL)					
			< 200		200–500		> 500	
			N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions
3–12 років 3–12 years	31	144	9	9	13	60 *	9	75 *
Старші за 12 років Above 12 years	13	34	1	2	6	11	6	21 *
Всього Total	44	178	10	11	19	71 *	15	96 *

Примітка. * вірогідна різниця в показниках порівняно з хворими, у яких вміст феритину був до 200 нг/мл ($p < 0,05$)
Note. * difference in indexes vs. patients whose ferritin content was up under 200 ng / mL ($p > 0.05$)

Серед хворих на ГМЛ не було дітей до 12 років з нормативними ініціальними рівнями феритину в сироватці крові. Загальне число переливань у цих хворих становило в середньому 5,2 трансфузії на одну дитину (табл. 4).

Among patients with AML there were no children under 12 years old with normal initial SF levels. The total number of transfusions in these patients averaged 5.2 per a child (Table 4).

Таблиця 4

Розподіл хворих з ГМЛ за числом трансфузій концентратів еритроцитів та ініціальними рівнями феритину в сироватці крові

Table 4

Distribution of patients with AML by the number of RBC concentrate transfusions and initial SF levels

Вікові групи Age groups	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	Рівень сироваткового феритину, нг/мл Serum Ferritin (ng/mL)					
			< 200		200–500		> 500	
			N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions	N дітей N children	N трансфузій N transfusions
3–12 років 3–12 years	5	21	-	-	-	-	5	21
Старші за 12 років Above 12 years	5	31	-	-	2	12	3	19
Всього Total	10	52	-	-	2	12	8	40

* різниця в показниках порівняно з хворими, у яких вміст феритину був до 200 нг/мл ($p > 0,05$)
* difference in indexes vs. patients whose ferritin content up to 200 ng / mL ($p > 0.05$).

Не встановлено зв'язку між числом еритроцитів крові, рівнем гемоглобіну, варіантом гострої лейкемії та сироватковим феритином. У хворих з ініціальним рівнем сироваткового феритину до 500 нг/мл підви-

No any link was found between the RBC count, hemoglobin level, variant of acute leukemia and SF level. There were no increase of serum transaminase activity in patients with ini-

щення активності трансаміназ в сироватці крові не реєструвалось, в той час як у хворих з концентрацією феритину вище 500 нг/мл (середні значення дорівнювали $787,6 \pm 32,8$ нг/мл) діагностувались прояви токсичного (можливо феритинового) гепатиту з підвищеними рівнями аланін-амінотрансферази ($258,3 \pm 11,2$ мкмоль/л).

В період рецидиву 21 хворому (ГЛЛ, $n=13$; ГМЛ, $n=8$) здійснено 135 трансфузій концентратів еритроцитів крові (в середньому 5,8 на одного пацієнта).

Не встановлено зв'язку між числом трансфузій та віком і статтю дитини.

ВИСНОВКИ

1. В I гострий період захворювання у більшості дітей з гострими лейкеміями вміст феритину в сироватці крові був вище нормативного. При ініціальному рівні сироваткового феритину у дітей до 200 нг/мл потреба в трансфузіях концентратів еритроцитів була мінімальною, при рівні феритину, вищому за 500 нг/мл, потреба в трансфузіях зростала і не залежала від варіанту лейкемії.
2. Визначена залежність рівня сироваткового феритину від віку дітей, варіанту гострої лейкемії. У дітей з ГЛЛ молодшої вікової групи при ініціальному рівні феритину, більшому за 200 нг/мл, середнє число трансфузій, які проводились під час наступного лікування, складало 6,1, тоді як у осіб старшого віку – лише 2,7. В групі хворих на ГМЛ не було жодної дитини з нормативними початковими рівнями феритину в сироватці крові. У всіх дітей з ГМЛ віком до 12 років рівень феритину перевищував 500 нг/мл.
3. В рецидив хвороби потреба в трансфузіях концентратів еритроцитів крові у хворих на гострі лейкемії збільшувалась і це супроводжувалось явищами токсичного гепатиту, особливо у дітей з рівнем сироваткового феритину, вищим за 500 нг/мл.
4. Число еритроцитів крові та рівень гемоглобіну у дітей в I гострий період захворювання не залежали від ініціального вмісту сироваткового феритину. В рецидив хвороби число еритроцитів крові у дітей з рівнем феритину в сироватці крові, вищим за 500 нг/мл, було нижче порівняно з I гострим періодом, а середній вміст гемоглобіну в еритроциті вищий, що свідчить про більше насичення еритроцита залізом у цих пацієнтів.
5. Сироватковий феритин можна використовувати в якості маркеру стану ферокінетичних процесів у дітей, хворих на гострі лейкемії, що дасть змогу діагностувати ускладнення з боку органів та систем організму та провести заходи, спрямовані на зниження надлишку заліза у хворих.

tial SF level of 500 ng/mL, while in those with SF concentrations above 500 ng/ml (mean 787.6 ± 32.8 ng/mL) the toxic hepatitis manifestations (possibly ferritin hepatitis) were diagnosed with elevated alanine-aminotransferase (258.3 ± 11.2 mmol/L).

The 135 transfusions of RBC concentrate were applied during relapse in 21 patients (ALL, $n=13$; AML, $n=8$) i.e. in average 5.8 transfusions per patient were made.

No link between the transfusions number and age or sex of the child was found.

CONCLUSION

1. In the 1st acute phase of the disease in the majority of AL children the SF levels were above normal range. When initially SF level in children was up to 200 ng/mL the need of RBC concentrate transfusions was minimal, whereas in SF level above 500 ng/mL the requirement of transfusion was growing dramatically not depending of the variant of leukemia.
2. The dependence of the SF level on the age of the children and variant of acute leukemia was defined. In the younger age group of children with ALL having initial SF level over 200 ng/mL the average number of transfusions applied during the subsequent treatment was 6.1, whereas in the older children group – only 2.7. There was no child with normal initial SF level in the group of patients with AML. All children older 12 years with AML had SF level exceeding 500 ng/mL.
3. In relaps of the acute leukemia the need of erythrocyte concentrate transfusions increased being accompanied by symptoms of toxic hepatitis, especially in children with SF levels above 500 ng/mL.
4. The erythrocyte count and hemoglobin concentration in blood of children within 1st acute phase of the disease did not depend on initial SF content. In relapsed disease the number of RBC under SF >500 ng/mL was lower vs. the acute period with average content of hemoglobin being higher, indicating to a greater iron saturation of RBC in these patients.
5. SF concentration can be used as a marker of ferrokinetics in children with AL being helpful in diagnosing of complications in all organs and systems, and in measures applying to reduce the iron excess in the patients body.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation / P. Armand, H. Kim, J. Rhodes [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 852–860.
2. Adams, P. How I treat hemochromatosis / P. Adams, J. Barton // Blood. – 2010. – Vol. 116, No. 3. – P. 317–325.
3. Bokhoven, M. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis / M. Bokhoven, T. Deursen, D. Swinkels // Br. Med. J. – 2011. – Vol. 342. – P. 218.
4. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / B. R. Bacon, P. C. Adams, K. V. Kowdley [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, No 1. – P. 328–343.
1. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial / E. Rombout-Sestrienkova, F. Nieman, B. Essers [et al.] // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – P. 470–477.
6. A patient with acute lymphoblastic leukaemia presenting with an extremely high level (21.0%) of HbA(1c) / Y. Suzuki, T. Shichishima, Y. Yamashiro [et al.] // Ann. Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 48, No. 5. – P. 474–477.
7. Ferroportin is a manganese-responsive protein that decreases manganese cytotoxicity and accumulation / Z. Yin, H. Jiang, E. Lee [et al.] // J. Neurochem. – 2010. – Vol. 112, Iss. 5. – P. 1190–1198.

REFERENCES

1. Armand P, Kim HT, Rhodes J, Sainvil MM, Cutler C, Ho VT, et al. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(6):852–60.
2. Adams P, Barton J. How I treat hemochromatosis. Blood. 2010; 116(3):317–25.
3. Bokhoven M, Deursen T, Swinkels D. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. Br Med J. 2011;342:218.
4. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328–43.
5. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. Transfusion. 2012;52: 470–7.
6. Suzuki Y, Shichishima T, Yamashiro Y, Kimura H, Ishii R, Miyazaki K, et al. A patient with acute lymphoblastic leukaemia presenting with an extremely high level (21.0%) of HbA(1c). Ann Clin Biochem. 2011;48(5):474–7.
7. Yin Z, Jiang H, Lee ES, Ni M, Erikson KM, Milatovic D, et al. Ferroportin is a manganese-responsive protein that decreases manganese cytotoxicity and accumulation. J Neurochem. 2010; 112(5):1190–8.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2013

Received: 19.06.2013