

УДК 616.1: 614.4 -053.038

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Л. О. Ляшенко, Н. М. Цветкова, Л. О. Гончар., С. Г. Галкіна, А. Л. Зайцева, Л. С. Резнікова, С. М. Яцемирський, Л. О. Цвет

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС ЗАЛЕЖНО ВІД ОБМІНУ ЗАЛІЗА

Мета: визначити вплив обміну заліза на прогноз перебігу гострих лімфобластних (ГЛЛ) та мієлобластних лейкемій (ГМЛ) у дітей після Чорнобильської аварії на етапах хіміотерапії.

Матеріали і методи. Обстежено 333 дитини (295 з ГЛЛ, 38 з ГМЛ) на етапах хіміотерапії. До групи порівняння увійшло 93 дитини. Враховували варіанти гострих лейкемій, виживаність хворих, рецидиви, випадки смерті, показники обміну заліза (морфометричні параметри еритроцитів, концентрація заліза, феритину і трансферину у сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом), прояви дизеритропоезу, сидеробласти в кістковому мозку та дози опромінення хворих.

Результати. У 295 хворих на ГЛЛ були встановлені такі варіанти лейкемій: про-В-ГЛЛ – у 23, «загальний» тип ГЛЛ – у 224, пре-В-ГЛЛ – у 29, Т-ГЛЛ – у 19. У 38 пацієнтів діагностували ГМЛ (11 – М1, 19 – М2; 8 – М4). Дози опромінення хворих на гостру лейкемію становили $(2,78 \pm 0,10)$ мЗв і вони не корелювали з клініко-гематологічними показниками та варіантом хвороби. Частота рецидивів і коротша виживаність були у пацієнтів, хворих на Т-ГЛЛ, про-В-ГЛЛ та ГМЛ з рівнями сироваткового феритину понад 500 нг/мл ($p < 0,05$). Частка дітей з нормохромно-нормоцитарними анеміями і проявами дисплазії елементів еритроїдного ряду була більша при ГМЛ, ніж при ГЛЛ. Вміст сироваткового феритину у пацієнтів підвищувався при проведенні хіміотерапії і був нижчий за початковий лише в період ремісії. Трансферин був достовірно перевантажений залізом: коефіцієнт насичення трансферину залізом – $(70,2 \pm 2,3)$ %, порівняно з групою контролю – $(32,7 \pm 2,1)$ %. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом насичення трансферину залізом і виживаністю хворих ($r_s = -0,45$) Встановлено прямий кореляційний зв'язок між числом гранул заліза в еритрокаріоцитах та рівнем сироваткового феритину ($r_s = 0,43$), що свідчить про явища неефективного еритропоезу.

Висновки. Встановлено негативний вплив надлишку заліза в організмі хворих на стан гемопоезу, прояви неефективного еритропоезу та перебіг гострих лейкемій у дітей. Зміни ферокінетичних процесів у дітей можуть лежати в основі лейкемогенезу.

Ключові слова: гострі лейкемії, діти, аварія на ЧАЕС, сироваткове залізо, феритин, трансферин, коефіцієнт насичення трансферину, сидеробласти, прогноз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 390–401. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-390-401

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, L. O. Lyashenko, N. M. Tsvietkova., L. O. Gonchar, S. G. Galkina, A. L. Zaitseva, L. S. Reznikova, S. M. Iatsemyrskii, L. O. Tsvet

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka str., Kyiv, 04050, Ukraine

PROGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA DEPENDING ON THE IRON METABOLISM PARAMETERS IN CHILDREN AFTER CHORNOBYL NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT

Objective: To determine the influence of iron metabolism on the prognosis of acute lymphoblastic (ALL) and (AML) myeloblastic leukemia at the different phases of chemotherapy in children after Chernobyl accident.

Materials and methods. 333 children (295 – ALL, 38 – AML) were examined at the stages of chemotherapy. The comparison group included 93 children without leukemia. Acute leukemia variants, patients survival, relapses, the nature of disease (live child or died), iron metabolism (morphometric parameters of erythrocytes, SI, SF, STf, TS), manifestations of dyserythropoiesis, bone marrow sideroblast and patients radiation dose were taken into account.

Results. In 295 patients with ALL the following variants of leukemia were established: pro-B-ALL in 23, «common» type of ALL in 224, pre-B-ALL in 29, T-ALL in 19. Thirty eight patients were diagnosed with AML (11 – M1, 19 – M2, 8 – M4). Doses of radiation in patients with AL were (2.78 ± 0.10) mSv and they did not correlate with clinical and hematological parameters, disease variant. Relapse rates and shorter survival were in patients with T-ALL, pro-B-ALL and AML with SF levels > 500 ng/ml ($p < 0.05$). The amount of children with normochromic-normocytic anemias and manifestations of dysplasia of erythroid lineage elements was greater in the AML than in ALL. SF content in patients was elevated during chemotherapy and was lower than the initial one only in the remission period. Transferrin was reliably overloaded with iron: TS (70.2 ± 2.3) % compared with the control group (32.7 ± 2.1) %. Correlation between TS and survival of patients was detected ($r_s = -0.45$). Direct correlation between the number of iron granules in erythrocytes and SF level ($r_s = 0.43$) was established, indicating the phenomena of ineffective erythropoiesis.

Conclusions. The negative influence of iron excess in the patients body on the hemopoiesis function, manifestations of ineffective erythropoiesis and the course of acute leukemia in children have been established. Changes in ferrokinetic processes in children can be the basis of leukemogenesis development.

Key words: acute leukemia, children, Chernobyl accident, serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation, sideroblasts, prognosis.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:390-401. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-390-401

ВСТУП

Порушення ферокінетики в організмі людини, особливо в умовах несприятливої дії факторів навколишнього середовища, в тому числі радіації, сприяє формуванню активних форм кисню, що викликає зміни на різних рівнях ієрархії, від клітинного до організмового. Перевантаження організму залізом є однією з важливих проблем і головною причиною смерті хворих на гострі лейкемії та лімфоми [1]. В останні роки велика увага приділяється процесам обміну заліза в організмі хворих та ролі сироватково-феритину як маркеру прогнозу перебігу мієлодиспластичних синдромів (МДС) [2]. Дискутується також питання щодо інформативності коефіцієнту насичення трансферину залізом (КНТ) при надлишку

INTRODUCTION

Disturbances of ferrokinetics in the human body, especially in conditions of adverse effects of different environmental factors, including radiation, contribute to formation of active oxygen forms, which causes changes at different hierarchy levels of the living things, from the cellular to the organism. Iron overload is one of the important problems and the main cause of death in patients with acute leukemias and lymphomas [1]. In the recent years, much attention has been paid to the processes of iron metabolism and serum ferritin particularly as a prognostic marker for the course of myelodysplastic syndromes (MDS) [2]. The question of transferrin saturation

✉ Kateryna M. Bruslova, e-mail: katerina142@ukr.net

заліза для своєчасної діагностики та лікування пацієнтів на онкогематологічну патологію [3]. Перевантаження організму залізом за наявності анемічних станів включає дослідження кільцевих сидеробластів в кістковому мозку хворих [4]. Крім того, актуальним є питання, котре стосується рівнів сироватково-го феритину (СФ), при яких необхідно проводити хворим коригуючі заходи [5].

В деяких дослідженнях зазначається, що надлишковий вміст заліза в організмі дітей з гострими лейкеміями (ГЛ) пов'язаний з ризиком розвитку рецидиву захворювання [6]. Є інформація щодо більшої частоти ризику сепсису у хворих на гострі лімфобластні (ГЛЛ) та мієлобластні лейкемії (ГМЛ) зі змінами в транспорті заліза, особливо після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [7, 8].

Велика увага приділяється розробці лікувально-профілактичних заходів для корекції ферокінетичних процесів у хворих на ГЛ. Описано вплив надлишку заліза при МДС та значне зниження випадків смерті пацієнтів, які отримували хелатори заліза [9].

Тобто, натеper окреслились проблеми, котрі пов'язані з патологічними змінами при перевантаженні організму залізом у хворих на онкогематологічну патологію. Це стосується інформативних маркерів обміну заліза та їхніх значень, котрі збільшують ризик утворення активних форм кисню та різних ускладнень і спонукають провести коригуючі заходи. Вивчення регуляторних механізмів обміну заліза при різних варіантах гострих лейкемій в динаміці проведення хімотерапії (ХТ) та їх прогностичне значення є сучасною світовою проблемою.

МЕТА

Визначити вплив обміну заліза на прогноз перебігу гострих лімфобластних та мієлобластних лейкемій у дітей після Чорнобильської аварії на етапах хімотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 333 дитини, які захворіли на ГЛ з 1999 по 2017 рр., з них 295 – з ГЛЛ та 38 – ГМЛ. До вибірки увійшли пацієнти віком від 6 до 18 років, які постійно проживали на територіях України, contamінованих радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС. З Київської області було 175 дітей, Житомирської – 92, Чернігівської – 66. Розподіл пацієнтів за статтю був майже рівномірним. Хворих обстежували в I гострий період ГЛ до початку ХТ та на етапах лікування: в I гострий період при проведенні ХТ (на

(TS) value in iron excess conditions for early diagnosis and treatment of patients with hematologic malignancy is also discussed [3]. Iron overload in anemic conditions involves the study of ring sideroblasts in patients bone marrow [4]. In addition, the issue concerning the serum ferritin (SF) level at which it is necessary to provide the corrective measures [5].

Some studies indicate that iron excess in children with acute leukemia (AL) is associated with the risk of disease relapse [6]. There is information on higher risk of sepsis in patients with acute lymphoblastic (ALL) and myeloblastic leukemia (AML) with changes in iron transport, especially after hematopoietic stem cells transplantation [7, 8].

Much attention is paid to the development of therapeutic and prophylactic measures for correction of ferrokinetic processes in patients with AL. The influence of iron excess in the MDS and significant reduction in the deaths number of patients receiving iron chelators are described [9].

That is, at the present time, defined the problems which are associated with pathological changes due to iron overload in patients with oncohematological pathology. This relates to informative markers of iron metabolism and their meanings, which increase the risk of formation of oxygen active forms and various complications and urge to implement the corrective measures. The study of regulatory mechanisms of iron metabolism in different variants of AL at consecutive chemotherapy (ChT) phases and their prognostic value is a modern world problem.

OBJECTIVE

Determination of iron metabolism value influence on the prognosis of acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia in children after the Chernobyl accident at the different chemotherapy phases.

MATERIAL AND METHODS

333 children, who were diagnosed AL from 1999 to 2017 were examined. From them 295 had ALL and 38 – AML. The sample included patients aged 6 to 18, who lived permanently on radionuclides contaminated territories of Ukraine as result of the Chernobyl accident. There were 175 children from Kiev region, 92 – from Zhytomyr and 66 – from Chernihiv. The distribution of patients by gender was almost uniform. Patients were examined in the I acute period prior to the start of ChT and in the

33-й день), перший рецидив до призначення ХТ, перший рецидив при проведенні ХТ та через 2–3 роки після закінчення повного курсу лікування у фазі ремісії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-гематологічні параметри, показники гемограми, мієлограми. Оцінювали виживаність хворих, наявність рецидиву та випадки смерті. Обмін заліза аналізували за показниками еритроцитарної ланки гемопоезу: рівнем гемоглобіну та кількістю еритроцитів у периферичній крові, морфометричними параметрами еритроцитів (середній об'єм (MCV), середній вміст гемоглобіну (MCH), вміст заліза (СЗ), феритину (СФ), трансферину (СТф) в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТ). Аналізували ознаки дизеритропоезу в елементах еритроїдної ланки кісткового мозку, забарвлених за Романовським-Гімзою. Ознаки дисплазії елементів оцінювали за критеріями ВООЗ [9]. У 25 дітей з ГЛ визначали сидеробласти в кістковому мозку (забарвлення за Перлсом).

Показники периферичної крові вивчали на гемоналізаторі MicroCC-18 (США). Біохімічні параметри досліджували на біохімічному аналізаторі Humostar-600 (Німеччина), рівень СФ оцінювали за допомогою радіоімунного методу. За необхідності досліджували рівень гормонів щитоподібної залози, тиреотропного гормону гіпофізу в сироватці крові, екскрецію амінокислоти гліцину з сечею на аналізаторі типу Т-339 (Чехія). До групи порівняння увійшло 93 дитини (50 хлопчиків (53,8 %), 43 дівчинки (46,2 %) від 6 до 18 років). Діти, які входили до цієї групи, не мали скарг, гострих інфекцій та проживали в тих же регіонах.

Діагноз ГЛ встановлювали за морфологічними оцінками бластних клітин кісткового мозку згідно з ФАБ-класифікацією, субпопуляційним складом імунокомпетентних клітин і експресією поверхневого фенотипу. Дослідження проводили в лабораторії клінічної імунології ІКР (керівник відділу, акад. НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д.А. Базика).

Дози опромінення хворих розраховували згідно з матеріалами «Загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії» [10]. Дози опромінення знаходились в діапазоні від 0,094 мЗв (мінімальна) до 35,0 мЗв (максимальна), середні значення становили $(2,78 \pm 0,10)$ мЗв.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: ко-

treatment points: in the first acute period during ChT (on 33rd day), in the first relapse before ChT, in the first relapse during ChT and after 2–3 years after finishing full course treatment in the remission stage.

In time of diagnosis the clinical and hematological parameters, hemograms and myelograms data were taken into account. The survival of patients, relapse existence and the nature of the disease (child alive or died) were evaluated. Iron metabolism was analyzed according to the parameters of the red blood cells (RBC) lineage: hemoglobin level and RBC number in the peripheral blood, RBC morphometric parameters (mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH)), serum iron content (SI), serum ferritin (SF), serum transferrin concentration (STf), transferrin saturation (TS). The features of dyserythropoiesis in the elements of bone marrow erythroid lineage, stained by Romanovsky-Gimza, were analyzed. Signs of elements dysplasia were evaluated according to WHO criteria [9]. In 25 AL children bone marrow sideroblasts were identified (colored by Pearls).

Peripheral blood indexes were obtained by automatic blood analyzer MissoCC-18 (USA). Biochemical parameters were tested on biochemical analyzer Humostar-600 (Germany), SF level was assessed by radioimmunoassay method. If necessary, investigate the level of thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland in serum, glycine excretion with urine on T-339 type analyzer of were investigated (Czech Republic). The comparison group included 93 children (50 boys (53.8 %), 43 girls (46.2 %) from 6 to 18 years old). ALL children included in this group did not have complaints, acute infections and they lived in the same regions.

AL diagnosis was established according to the morphological features of blast cells in the bone marrow according to FAB-classification, immunocompetent cells subpopulation compounds, and cell surface phenotype expression. Research was conducted in Clinical Immunology laboratory of Clinical Radiology Institute (Head department, academician of the NAMS of Ukraine, Dr. Med. Sci., professor D. A. Bazyka).

Patients radiation doses were calculated according to materials of «General dosimetric certification of Ukraine settlements which suffered for radioactive contamination after the Chernobyl accident» [10]. Radiation doses fluctuated in the range from 0.094 mSv (minimum) to 35.0 mSv (maximum), the mean value was (2.78 ± 0.10) mSv.

Data statistical processing was carried out using correlation analysis: Spearman and Student correla-

ефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, критерію Манна-Уїтні (<https://www.psychol-ok.ru/statistics/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 295 хворих на ГЛЛ були встановлені такі варіанти лейкемій: про-В-ГЛЛ – у 23, «загальний» тип ГЛЛ – у 224, пре-В-ГЛЛ – у 29, Т- ГЛЛ – у 19. У 38 пацієнтів діагностували ГМЛ (11 з М1 – гостра мієлоїдна лейкемія без ознак дозрівання, 19 – М2 – гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками дозрівання; 8 – М4 – гостра мієломонобластна лейкемія).

Клінічно збільшені розміри лімфовузлів, печінки та селезінки частіше були у хворих на Т-ГЛЛ (n = 14) та про-В-ГЛЛ (n = 17). Менша кількість хворих з гепатоспленомегалією та лімфаденопатією була серед дітей із «загальним» типом ГЛЛ (n = 89) (p < 0,05). Кістково-мозкові рецидиви частіше реєструвались у дітей з про-В-ГЛЛ (n = 15), Т-ГЛЛ (n = 17) та хворих на ГМЛ (n = 30). Найменше число рецидивів було у дітей із «загальним» типом ГЛЛ (n = 39; 24,0 %). Що стосується хворих на ГМЛ, то у третини з них перебіг захворювання супроводжувався розвитком рецидивів незалежно від варіанту захворювання.

Аналіз показників виживаності хворих на ГЛ показав, що більш короткі терміни життя спостерігались у дітей з про-В-ГЛЛ, Т-ГЛЛ та ГМЛ, триваліші – у осіб із «загальним» типом В-ГЛЛ (табл. 1). Тобто, більш сприятливий прогноз був у пацієнтів із «загальним» типом ГЛЛ, менш сприятливий – з про-В-ГЛЛ, Т- ГЛЛ та ГМЛ. До вибірки не залучались діти, у яких клініко-гематологічна ремісія триває понад 15 років.

В I гострий період ГЛ до початку ХТ рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів були нижчими, ніж у групі порівняння, MCV та MCH знаходились на верхній межі нормативних значень і не залежали від

tion coefficients, Mann-Whitney criterion and the MS Excel package.

RESULTS AND DISCUSSION

In 295 patients with ALL the following leukemia variants were established: pro-B-ALL in 23, «common» type of ALL in 224, pre-B-ALL in 29, T-ALL in 19. In 38 patients AML diagnosed: 11 patients – M1 – AML with minimal maturation, 19 – M2 – AML with maturation, 8 – M4 – acute myelomonocytic leukemia).

Clinically enlarged lymph nodes as liver and spleen size were more common in patients with T-ALL (n = 14) and pro-B-ALL (n = 17). There were few patients with hepatosplenomegaly and lymphadenopathy among children with «common» type of ALL (n = 89) (p < 0.05). Bone marrow relapses registered more frequent in children with pro-B-ALL (n = 15), T-ALL (n = 17), and patients with AML (n = 30). The least number of recurrences was among children with «common» ALL (n = 39, 24.0 %). As for patients with AML, one-third part of them demonstrated relapse, regardless of disease variant.

AL patients survival analysis revealed shorter life expectancy in children with pro-B-ALL, T-ALL and AML and longer – in persons with «common» B-ALL (Table 1). That is, a more favorable prognosis was observed in patients with «common»-ALL, less favorable – with pro-B-ALL, T-ALL and AML. Children were not included in the cohort, if their clinical and hematological remission lasted more than 15 years.

In the first acute AL period, before start of ChT, the hemoglobin level and RBC number were lower than in the comparison group, MCV and MCH were at upper limit of the normative values and

Таблиця 1
Розподіл хворих за виживаністю та варіантами ГЛ (M ± m)

Table 1
Distribution of patients to survival and variants of AL (M ± m)

Варіанти ГЛ Variants of AL	Виживаність (мінімальна, максимальна), міс. Survival, (minimum, maximum), months	Виживаність, міс. Survival, months
ГЛЛ / ALL, n = 295	14–192	76,0 ± 10,3
> про-В-ГЛЛ / pro-B, n = 23	9–132	41,0 ± 5,7*
> «загальний» тип / «common» type, n = 224	12–324*	151,3 ± 5,6
> пре-В-ГЛЛ / Pre-B, n = 29	18–192	76,0 ± 7,0
> Т-ГЛЛ / T- ALL, n = 19	14–60	35,5 ± 9,1*
ГМЛ / AML, n = 38	35–61	46,4 ± 6,5*

Примітка. * – найменші числа в ряду, p < 0,05.
Note. * – smallest numbers in a row (p < 0.05).

варіантів хвороби (ГЛЛ, ГМЛ). Рівень СФ перевищував нормативні величини і був вищий у хворих на ГМЛ (табл. 2).

Аналіз індивідуальних показників еритроцитарної ланки гемопоезу та СЗ у хворих в дебюті ГЛ показав, що частка дітей з анеміями з підвищеним рівнем СЗ була більшою при ГМЛ, ніж при ГЛЛ (52,6 % проти 27,7 %; $p < 0,05$), (табл. 3).

В динаміці спостереження показники еритроцитарної ланки гемопоезу у хворих суттєво не змінювались, за винятком періоду ремісії, коли вони нормалізувались і практично не розрізнялись, порівняно зі здоровими дітьми. Рівень СЗ у хворих на різні варіанти ГЛ суттєво не змінювався, хоча був нижчим у дітей в перший рецидив ГЛЛ до ХТ, порівняно з дітьми з ГМЛ (табл. 4). При проведенні ХТ з приводу I гострого періоду та першого рецидиву ГЛ рівень СЗ підвищувався. Вміст СФ підвищувався на всіх етапах обстеження, і був нижчий за початковий лише у фазі клініко-гематологічної ремісії.

Тобто, за показниками еритроцитарної ланки гемопоезу у хворих в I гострий період захворювання рівень СФ був підвищений ще до початку ХТ та трансфузій концентратів еритроцитів, що свідчить

demonstrated independence of disease variants (ALL, AML). Mean SF level exceeded the normative values and was higher in AML patients (Table 2).

The analysis of individual indices of hemopoiesis erythrocytic lineage and SI in patients in AL debut showed, that proportion of anemic children with elevated SI was higher in AML than ALL persons (52.6 % vs 27.7 %) ($p < 0.05$) (Table 3).

Dynamic observation demonstrated no significant changing of erythrocytic hemopoietic lineage, except for the remission period, when these indices returned to normal and practically did not differ from healthy children data. SI level in patients with different AL variants did not change significantly, although it was lower in the first ALL relapse before ChT compared with AML (Table 4). Under ChT conduction in first acute period and first AL relapse the SI level were increased. SF content was increased at all stages of the examination, and it was lower than initial rate only in the phase of clinical and hematological remission.

That is, according to indices of RBC lineage of hemopoiesis in patients in first acute AL period, CF level was elevated before ChT and RBC transfusions start, indicating the violation of iron

Таблиця 2

Показники еритроцитарної ланки гемопоезу, СЗ та СФ у дітей з ГЛ (ГЛЛ, ГМЛ) в I гострий період до ХТ (М ± м)

Table 2

Indicators of erythrocytic lineage of hemopoiesis, SI and SF in children with AL (ALL, AML) in the first acute period to ChT (M ± m)

Показники Indicators	ГЛЛ, n = 295 ALL, n = 295	ГМЛ, n = 38 AML, n = 38	Група порівняння, n = 93 Comparison group, n = 93
Гемоглобін, г/л // hemoglobin, g/l	77,4 ± 2,1**	81,2 ± 3,9**	136,7 ± 1,4
Еритроцити, Т/л // erythrocytes, T/l	2,73 ± 0,12**	2,8 ± 0,1**	4,42 ± 0,05
МСН, пг / MCH, pg	28,8 ± 1,1	29,0 ± 1,1	30,9 ± 1,6
МСV, фл / MCV, fl	85,9 ± 1,2	87,5 ± 1,1	85,8 ± 0,9
СЗ, мкмоль/л // SI, μmol/l	19,7 ± 1,2	21,6 ± 2,8	21,3 ± 1,8
СФ, нг/мл // SF, ng/ml	218,8 ± 15,8**,**	335,1 ± 37,3**	38,8 ± 2,7

Примітки. * – різниця між показниками при ГЛЛ та ГМЛ, $p < 0,05$; ** – різниця між показниками з групою порівняння, $p < 0,05$.

Notes. * – difference between the indicators for ALL and AML, $p < 0.05$; ** – difference between indicators with a comparison group ($p < 0.05$).

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЛ залежно від рівня СЗ при різних видах анемії

Table 3

Distribution of patients with AL (in share, %), depending on the of SI at different types of anemia

Вид анемії Type of anemia	ГЛЛ, n = 295 ALL, n = 295	ГМЛ, n = 38 AML n = 38
Без анемії / without anemia	45 (15,3 %)	4 (10,5 %)
Анемії з нормативним рівнем СЗ / anemia with normative level of SI	123 (41,7 %)	14 (36,9 %)
Анемії з надлишком СЗ / anemia with excess SI	82 (27,7 %)*	20 (52,6 %)
Анемії з дефіцитом СЗ / anemia with deficit SI	45 (15,3 %)	-

Примітка. * – різниця між показником в межах варіантів ГЛ, $p < 0,05$.

Note. * – difference between the indicator within the of variants of AL ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Рівні СЗ та СФ у хворих на ГЛЛ та ГМЛ на етапах обстеження (M ± m)

Table 4

Levels of SI and SF in patients with ALL and AML at phases of examination (M ± m)

Етапи обстеження Phases of examination	СЗ, мкмоль/л // SI, μmol / l		СФ, нг/мл // SF, ng / ml	
	ГЛЛ / ALL	ГМЛ / AML	ГЛЛ / ALL	ГМЛ / AML
I гострий період до ХТ / first acute period to ChT	19,7 ± 1,2	21,6 ± 2,8	218,8 ± 15,8 *	335,1 ± 37,3
I гострий період ХТ / first acute period of ChT	26,7 ± 2,0 **	23,08 ± 2,3	507,3 ± 46,7**	590,2 ± 20,2**
Перший рецидив до ХТ / first relapse to ChT	14,2 ± 3,3 *	28,6 ± 2,1	827,7 ± 104,2**	855,2 ± 91,1**
Перший рецидив ХТ / First relapse of ChT	29,7 ± 2,7**	27,8 ± 2,8	760,52 ± 86,4**	720,1 ± 85,1**
Ремісія / Remission	18,33 ± 0,82	17,9 ± 1,9	169,58 ± 17,1**	174,9 ± 35,6**

Примітки. * – різниця між ГЛЛ та ГМЛ, $p < 0,05$; ** – різниця між показником в межах варіанту ГЛ порівняно з I гострим періодом до ХТ, $p < 0,05$.

Notes. * – difference between ALL and AML ($p < 0.05$); ** – difference between the indicator within the variant of AL compared with the first acute period to the ChT ($p < 0.05$).

про порушення процесів обміну заліза в організмі. На етапах лікування пацієнтів ситуація погіршувалась. Анемії були нормохромно-нормоцитарними з ознаками перевантаження організму залізом.

За рівнями СФ було сформовано 3 групи дітей, хворих на ГЛ. В I групу увійшло 120 дітей (36,1 %), у яких рівень феритину в сироватці крові був до 200 нг/мл; II групу склало 111 дітей (33,3 %) з рівнем феритину від 200 нг/мл до 500 нг/мл; в III групі було 102 дитини (30,6 %) з рівнем сироваткового феритину понад 500 нг/мл. Як видно, розподіл хворих за градаціями СФ був рівномірний.

Доведено, що рівень гемоглобіну у дітей з ГЛЛ знижувався з підвищенням вмісту СФ ($p < 0,05$) і становив ($78,7 \pm 2,7$) г/л при СФ до 200 нг/мл, ($70,2 \pm 3,1$) г/л – при СФ від 200 нг/мл до 500 нг/мл та ($59,7 \pm 3,0$) г/л – при СФ понад 500 нг/мл. Кількість еритроцитів знижувалась з підвищенням градації СФ: ($2,90 \pm 0,09$) Т/л; ($2,5 \pm 0,1$) Т/л; ($2,04 \pm 0,09$) Т/л, відповідно, $p < 0,05$. МСН підвищувався з градаціями рівнів СФ: ($27,1 \pm 0,31$) пг; ($28,08 \pm 0,30$) пг, ($29,3 \pm 0,75$) пг, відповідно, $p < 0,05$. Частка дітей з анеміями з рівнем СФ понад 500 нг/мл була більшою серед дітей з ГМЛ порівняно з ГЛЛ ($\chi^2 = 32,3$; $p < 0,05$). Нами не встановлено зв'язку між рівнями СФ та наявністю у хворих ініціального гіперпластичного синдрому.

Ми показали, що найбільша кількість хворих з надлишком заліза була серед дітей з про-В-ГЛЛ, Т-ГЛЛ та ГМЛ, найменша – із «загальним» типом ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ ($p < 0,05$), (табл. 5). Розподіл хворих за варіантами та рівнем СФ співпадає з виживаністю (див. табл. 1).

Рівні СТф у хворих на ГЛ знаходились в межах нормативних значень і дорівнювали при ГЛЛ ($2,24 \pm 0,13$) г/л, при ГМЛ – ($2,1 \pm 0,2$) г/л г/л, та не розрізнялись порівняно зі здоровими дітьми –

metabolism processes in AL patients. At further stages of patient treatment the situation worsened. Anemia was normochromic-normocytic with signs of body iron overload.

According to SF levels the 3 groups of AL children were formed. Group I included 120 children (36.1 %) with serum ferritin levels up to 200 ng/ml; group II consisted of 111 children (33.3 %) with SF level from 200 ng/ml to 500 ng/ml; and in the III there were 102 children (30.6 %) with serum ferritin levels over 500 ng/ml. As can be seen, the distribution of patients by SF gradations was uniform.

It was shown, that hemoglobin level in children with ALL decreased with SF content escalation ($p < 0.05$) and amounted to (78.7 ± 2.7) g/l in SF up to 200 ng/ml, (70.2 ± 3.1) g/l in SF fluctuation from 200 to 500 ng/ml and (59.7 ± 3.0) g/l in SF more than 500 ng/ml. The number of erythrocytes decreased with elevations of the SF gradation: (2.90 ± 0.09) T/l, (2.5 ± 0.1) T/l, (2.04 ± 0.09) T/l, respectively ($p < 0.05$). MCH was increased with degrees of SF levels: (27.1 ± 0.31) pg, (28.08 ± 0.30) pg, (29.3 ± 0.75) pg, respectively ($p < 0.05$). The proportion of anemic children with SF level more than 500 ng/ml was higher among children with AML vs. ALL ($\chi^2 = 32.3$; $p < 0.05$). No relationship was established between SF levels and presence of initial hyperplastic syndrome in patients.

We showed that the highest number of patients with iron overload was among the children with pro-B-ALL, T-ALL and AML, and the lowest – with the «common» type ALL and pre-B-ALL ($p < 0.05$) (Table 5). Distribution of patients by disease variants and SF level correlates with survival (see Table 1).

STf levels in AL patients fluctuated within the normative values and were equal in ALL (2.24 ± 0.13) g/l and AML (2.1 ± 0.2) g/l, and did not differ comparatively with healthy children (2.61 ± 0.35) g/l. In a

Таблиця 5

Розподіл хворих за рівнем СФ понад 500 нг/мл та варіантами ГЛ

Table 5

Distribution of patients with SF levels over 500 ng/ml and variants of AL

Варіанти ГЛ Variants of AL	Відношення дітей з рівнем СФ понад 500 нг/мл до всіх хворих Ratio of children with SF level over 500 ng/ml to all patients	Частка дітей з рівнем СФ понад 500 нг/мл, % Proportion of children with SF levels above 500 ng/ml (%)
Про-В-ГЛЛ / Pro-B-ALL	17 / 23	73,9 *
«Загальний» тип ГЛЛ / «common» type ALL	45 / 224	20,1
Пре-В-ГЛЛ / pre-B-ALL	6 / 29	20,7
Т-ГЛЛ / T-ALL	14 / 19	73,7 *
ГМЛ / AML	20 / 38	52,6 *
Всього / total	102 / 333	30,6

Примітка. * – різниця між показником в межах варіанту ГЛ порівняно з рівнем СФ понад 500 нг/мл, $p < 0,05$.

Note. * – difference between the indicator within the variant of AL compared with the level of CF more than 500 ng/ml ($p < 0.05$).

($2,61 \pm 0,35$) г/л). У чверті хворих на ГЛ (у 8 з 33) КНТ був вищим – ($70,2 \pm 2,3$) %, порівняно з групою контролю – ($32,7 \pm 2,1$) %, $p < 0,05$. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між КНТ та виживаністю ($r_s = -0,45$) і характером захворювання: чим вищий КНТ, тим коротша виживаність дитини та більш висока вірогідність летального випадку ($r_s = -0,46$). За наявності у хворих більш несприятливих за перебігом варіантів ГЛ за показником виживаності, зокрема, про-В-ГЛЛ, Т-ГЛЛ та ГМЛ, КНТ був вірогідно вищим порівняно з дітьми із «загальним» типом та пре-В-ГЛЛ ($r_s = -0,52$).

Ми вирішили за необхідне охарактеризувати якісні показники елементів еритроїдного ряду. Прояви дизеритропоезу в кістковому мозку у хворих на ГЛ вивчали до призначення ХТ та в I гострий період захворювання на 33-й день лікування (згідно з протоколом), коли відбувалось відновлення кровотворення після ерадикації пухлинного клону, про що свідчила наявність у всіх пацієнтів клініко-гематологічної ремісії.

В еритроблестах враховували дольчастість та фрагментацію ядер, міжклітинні містки, розриви ядерної мембрани, зернистий хроматин. Показники зіставляли з рівнями СФ. Аналіз матеріалів показав, що у пацієнтів з ГЛЛ до початку ХТ прояви дизеритропоезу виявлялися у ($8,3 \pm 2,4$) % випадків, на 33-й день – у ($63,6 \pm 4,2$) %, у хворих на ГМЛ відповідно – ($42,3 \pm 4,7$) % та ($67,3 \pm 4,5$) %. Тобто, прояви дисплазії елементів еритроїдної ланки гемопоезу на час встановлення діагнозу були більш вираженими у дітей з ГМЛ, порівняно з ГЛЛ. Привертає увагу той факт, що відновлення цієї ланки кровотворення після курсу ХТ відбувалось за наявності якісно неповноцінних форм клітин-попередників.

quarter of patients with AL (8 out of 33) TS was higher (70.2 ± 2.3) % compared with the control group (32.7 ± 2.1) % ($p < 0.05$). The correlation between TS and survival rate ($r_s = -0.45$), and the nature of the disease has been established: the higher the TS, the shorter the child survival and the higher likelihood of fatal result ($r_s = -0.46$). At the presence in patients more unfavorable variants of AL on the survival rate, in particular, pro-B-ALL, T-ALL and AML, TS was significantly higher, than in children with «common» type and pre-B-ALL ($r_s = -0.52$).

We decided to characterize the qualitative parameters of the erythroid lineage elements. Manifestations of bone marrow dyserythropoiesis in patients with AL were studied prior to start of ChT and in the first acute period of disease on the 33rd day of treatment (according to the treatment protocol), when restoration of hematopoiesis after eradication of the tumor clone occurred, as indicated by presence of clinical and hematological remissions in all patients.

The lobules and fragmentation of nuclei, intercellular bridges, nuclear membrane ruptures, granular chromatin were taken into account in erythroblasts. The indices have been compared with SF levels. The manifestations of dyserythropoiesis in ALL patients were found before ChT start (8.3 ± 2.4) %, on day 33 – (63.6 ± 4.2) %, in AML patients – (42.3 ± 4.7) % and (67.3 ± 4.5) % respectively. That is, the dysplasia manifestations of hemopoietic erythroid lineage elements at the time of diagnosis were more pronounced in AML children vs. in ALL ones. Attention is drawn to the fact, that restoration of this hemopoietic lineage after ChT course occurred in the presence of qualitatively defective forms of precursor cells.

Рівні СФ в цей період у хворих на ГЛЛ підвищувались з $(218,8 \pm 15,8)$ нг/мл до $(507,3 \pm 46,7)$ нг/мл – у 2,3 раза, у осіб з ГМЛ – з $(335,1 \pm 37,3)$ нг/мл до $(590,2 \pm 20,2)$ нг/мл, у 1,8 раза, порівняно з ініціальними ($p < 0,05$).

Для встановлення зв'язку між числом гранул заліза в сидеробластах кісткового мозку, СЗ та СФ було обстежено 25 дітей з гострими лейкеміями (з ГЛЛ – 19, з ГМЛ – 6). Враховуючи відсутність різниці в показниках еритроцитарної ланки та обміну заліза діти, хворі на різні варіанти ГЛ, були об'єднані в одну групу спостереження. На час обстеження діти знаходились у фазі клініко-гематологічної ремісії. Матеріали показали, що у пацієнтів з ГЛ кількість гранул заліза в сидеробластах досягала $(40,5 \pm 9,3)$ % (в групі порівняння – $(12,4 \pm 1,5)$ %). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між числом гранул заліза в еритроїдних клітинах, СЗ і СФ: $r_s = 0,79$; $r_s = 0,43$, відповідно. Враховуючи, що залізо є металопротеїном і знаходиться у СФ в складі білка, різниця в коефіцієнтах кореляції може бути обумовлена змінами в білковому стані у дітей, як результат ХТ. Це підтверджується змінами у білковосинтезуючій функції печінки та більш низьким рівнем загального білка в сироватці крові у хворих – $(61,4 \pm 1,4)$ г/л, ніж у групі порівняння – $(68,6 \pm 2,3)$ г/л ($p < 0,05$), а також дисбалансом амінокислот в сечі. Крім того, нами був встановлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнем загального білка в сироватці крові та СФ ($r_s = -0,54$), що, можливо, відбувається за рахунок перевантаження купферовських макрофагів печінки залізом в умовах проведення ХТ і трансфузій концентратів еритроцитів.

Отримані нами дані щодо виду анемії у пацієнтів з ГЛ, зокрема нормохромно-нормоцитарних, високі рівні СФ, підвищення гранул заліза в сидеробластах кісткового мозку і проявів дизеритропоезу свідчать про наявність явищ неефективного еритропоезу.

У 17 хворих (5,1 %) (з ГЛЛ – 12, з ГМЛ – 5) була знижена екскреція амінокислоти гліцину з сечею. Дефіцит цієї амінокислоти сприяє порушенню механізмів гемоглобінізації еритроцитів, що, відповідно, впливає на формування елементів еритроїдної ланки кровотворення. У 18 хворих (5,4 %) було виявлено підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофізу – $(5,6 \pm 0,4)$ мкМО/мл, хоча у цих дітей клінічних проявів гіпотиреозу не було.

Середні дози опромінення у хворих на ГЛ, які мешкали на контамінованих радіонуклідами територіях, становили $(2,78 \pm 0,10)$ мЗв. Достовірної різниці між дозами опромінення хворих та регіоном,

The SF levels in ALL patients in this period rose from (218.8 ± 15.8) ng/ml to (507.3 ± 46.7) ng/ml (2.3 times), in persons with AML – from (335.1 ± 37.3) ng/ml to (590.2 ± 20.2) ng/ml (1.8 times) vs. the initial ($p < 0.05$).

For establishing the relationship between iron granules number in bone marrow sideroblasts, SI and SF 25 children with acute leukemia (ALL – 19, AML – 6) were examined. Given the lack of difference in the RBC lineage parameters and iron metabolism, children with different AL variants were combined into one observation group. At the time of examination all children were in the phase of clinical and hematological remission. Data showed that in the amount of iron granules in patients sideroblasts reached (40.5 ± 9.3) %, in the comparison group – (12.4 ± 1.5) %. We have established a direct correlation between the number of iron granules in erythroid cells, SI and SF ($r_s = 0.79$; $r_s = 0.43$, respectively). Given that iron is a metalloprotein and it is in SF as part of a protein, the difference in the correlation coefficients may be due to changes in the protein state in children as a result of ChT. This is confirmed by changes in the liver protein synthesis and the lower level of serum total protein in patients (61.4 ± 1.4) g/l than in the comparison group (68.6 ± 2.3) g/l ($p < 0.05$), as well as imbalance of amino acids in the urine. In addition, we established an inverse correlation between the serum total protein level and SF ($r_s = -0.54$), which may be due to overload of liver Kupffer macrophages with iron under ChT conditions and red blood cells transfusion.

The data we received about anemia type in AL patients, in particular, their normochromic normocytic character, SF high levels, increased number of iron granules in bone marrow sideroblasts and manifestations of dyserythropoiesis testify to the presence of phenomena of ineffective erythropoiesis.

In 17 patients (5,1 %) (with ALL-12, with AML-5), the urine excretion of glycine amino acid was reduced. The deficiency of this amino acid promotes the violation of hemoglobilization mechanism in erythrocytes, which, accordingly, affects the formation of hematopoiesis erythroid lineage elements. In 18 patients (5.4 %), the level of pituitary thyrotropic hormone was increased to (5.6 ± 0.4) μ M/ml, although with no clinical manifestations of hypothyroidism.

Average radiation doses in AL patients, who lived on radionuclides contaminated territories, were (2.78 ± 0.10) mSv. There is no definitive difference between the patients radiation doses and the region,

де вони проживали, не визначено. Так, дози опромінення пацієнтів, які були жителями Київської області, становили $(4,37 \pm 0,12)$ мЗв, Житомирської області – $(3,48 \pm 0,11)$ мЗв та Чернігівської – $(0,51 \pm 0,13)$ мЗв. Ми також не встановили зв'язку між віком дитини на час встановлення діагнозу, розподілом пацієнтів за варіантами захворювання (ГЛЛ, ГМЛ), показниками еритроцитарної ланки, СЗ, СФ, виживаністю хворих та дозами опромінення.

ВИСНОВКИ

1. Дози опромінення пацієнтів, хворих на ГЛ, становили: мінімальна – 0,093 мЗв, максимальна – 35,0 мЗв, середня – $(2,78 \pm 0,10)$ мЗв, і вони не корелювали з клініко-гематологічними показниками, варіантом хвороби (ГЛЛ, ГМЛ), вмістом СЗ, СФ і виживаністю.
2. В дебюті ГЛ у дітей рівень СФ понад 500 нг/мл та гіперпластичний синдром частіше виявлялись при про-В-ГЛЛ, Т-ГЛЛ і ГМЛ, та у більшості цих хворих реєструвались кістково-мозкові рецидиви і більш коротка виживаність, порівняно з дітьми із «загальним» типом В-ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ ($p < 0,05$).
3. В ініціальному періоді ГЛ частка дітей з анеміями з перевантаженням заліза була більшою при ГМЛ, ніж ГЛЛ (52,6 % проти 27,4 %) ($\chi^2 = 32,3$; $p < 0,05$), вміст СФ підвищувався при проведенні хіміотерапії і був нижчий за початковий лише в період ремісії, що свідчить про порушення процесів обміну заліза в організмі на всіх етапах лейкемічного процесу, починаючи з ініціального, ще до початку трансфузійної та цитостатичної терапії.
4. У чверті дітей, хворих на ГЛ, КНТ був достовірно вищим – $(70,2 \pm 2,3)$ %, порівняно з групою контролю $(32,7 \pm 2,1)$ %. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між КНТ та виживаністю ($r_s = -0,45$) і характером перебігу захворювання: чим вищим був КНТ, тим коротшою була виживаність дитини та більш високою вірогідність летального випадку ($r_s = -0,46$). КНТ був вірогідно вищим у хворих на про-В-ГЛЛ, Т-ГЛЛ та ГМЛ, перебіг захворювання у яких був більш несприятливим, порівняно з дітьми із «загальним» типом ГЛЛ та пре-В-ГЛЛ ($r_s = -0,52$).
5. Прояви дисплазії елементів еритроциту на час встановлення діагнозу були більш вираженими у дітей з ГМЛ, і відновлення еритроїдної ланки гемопоезу після першого курсу ХТ відбувалось якісно неповноцінними еритроїдними елементами при рівнях СФ понад 500 нг/мл: при ГЛЛ з $(218,8 \pm 15,8)$ нг/мл до $(507,3 \pm 46,7)$ нг/мл, при ГМЛ – з $(335,1 \pm 37,3)$ нг/мл до $(590,2 \pm 20,2)$ нг/мл ($p < 0,05$).

where they lived. Thus, the radiation doses of patients, who were residents of Kyiv region amounted to (4.37 ± 0.12) mSv, Zhytomyr region – (3.48 ± 0.11) mSv, Chernihiv oblast – (0.51 ± 0.13) mSv. We also did not establish a relationship between the child age at the time of diagnosis, the distribution of patients for the disease variants (ALL, AML), indices of the erythrocytic lineage, SI, SF, survival and radiation doses.

CONCLUSIONS

1. Radiation doses of AL patients were: a minimum of 0.093 mSv, a maximum of 35.0 mSv, an average of (2.78 ± 0.10) mSv, and they did not correlate with clinical and haematological parameters, disease variant (ALL, AML), SI, SF and patients survival.
2. In AL debut in children, excess serum iron over 500 ng/ml and hyperplastic syndrome were more often detected for pro-B-ALL, T-ALL and AML, and most of these patients had of bone marrow relapses and shorter survival compared with «common» type B-ALL and pre-B-ALL children ($p < 0,05$).
3. In AL initial period, the proportion of children with anemia with iron overload was higher at AML than at ALL (52.6 % vs 27.4 %) ($\chi^2 = 32,3$) ($p < 0.05$), SF concentration increased during chemotherapy and it was lower than initial one only in remission period, indicating the violation of iron metabolism processes in the patients body at all stages of leukemic process, starting from initial period, before the beginning of transfusion and cytostatic therapy.
4. In a quarter of children with AL the TS was reliably higher (70.2 ± 2.3) % compared with the control group (32.7 ± 2.1) %. The correlation between TS and survival rate ($r_s = -0.45$), and the disease nature was established: the higher TS, the shorter the child survival and the higher the probability of fatal result ($r_s = -0.46$). TS was significantly higher in patients with pro-B-ALL, T-ALL and AML, the course of these diseases was more unfavorable compared with children with «common» type ALL and pre-B-ALL ($r_s = -0.52$).
5. The dysplasia manifestations of erythron elements o at the time of diagnosis were more pronounced in children with AML and recovery of erythroid lineage of hemopoiesis after the I ChT course occurred by qualitatively defective erythroid elements at SF levels more than 500 ng/ml: at ALL cases with (218.8 ± 15.8) ng/ml to (507.3 ± 46.7) ng/ml, in AML – (335.1 ± 37.3) ng/ml to (590.2 ± 20.2) ng/ml ($p < 0.05$).

6. У пацієнтів з ГЛ кількість гранул заліза в сидеробластах кісткового мозку була підвищеною і досягла $(40,5 \pm 9,3) \%$ проти $(12,4 \pm 1,5) \%$ у групі порівняння ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між числом гранул заліза в еритрокаріоцитах та рівнем СФ ($r_s = 0,43$), що свідчить про негативний вплив депонованого заліза на процеси функціонування елементів гемопоезу у дітей з ГЛ і формування явищ неефективного еритропоезу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Increased bone marrow iron scores are strongly correlated with elevated serum ferritin levels and poorer survival in patients with iron overload that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience / S. Sivgin, S. Nazlim, G. Zararsiz et al. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016. Vol. 16, no. 10. P. 582–587. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.002.
2. Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies / C. Pileggi, M. Di Sanzo, V. Mascaro et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (6). e0179016. doi: 10.1371/journal.pone.0179016.
3. Naoum F. A. Iron deficiency in cancer patients. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2016. Vol. 38, no. 4. P. 325–330. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.05.009.
4. Patnaik M. M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis (RARS-T) – «2017 Update on diagnosis, risk-stratification and management». *Am. J. Hematol.* 2017. Vol. 92, no. 3. P. 297–310. doi: 10.1002/ajh.24637.
5. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload / R. P. Sandhya, Y. Y. Yau, K. West et al. *Transfusion.* 2015. Vol. 55, no. 3. P. 611–622. doi: 10.1111/trf.12854.
6. The relationship between iron bone marrow stores and response to treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. Moafi, M. Ziaie, M. Abedi et al. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96 (44). e8511. doi: 10.1097/MD.0000000000008511.
7. Non transferrin bound iron (NTBI) in acute leukemias throughout conventional intensive chemotherapy: kinetics of its appearance and potential predictive role in infectious complications / A. Belotti, L. Duca, L. Borin et al. *Leuk. Res.* 2015. Vol. 39, no. 1. P. 88–91. doi: 10.1016/j.leukres.2014.11.003.
8. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study / A. Sirvent, P. Auquier, C. Oudin et al. *Bone Marrow Transplant.* 2017. Vol. 52, no. 1. P. 80–87. doi: 10.1038/bmt.2016.205.
9. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron chelation therapy on overall survival and disease progression in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes / A. M. Zeidan, S. Giri, M. DeVeaux et al. *Ann. Hematol.* 2019. Vol. 98, no. 2. P. 339–350. doi: 10.1007/s00277-018-3539-7.

6. In AL patients the number of iron granules in bone marrow sideroblasts was elevated and reached $(40.5 \pm 9.3) \%$ versus $(12.4 \pm 1.5) \%$ in comparison group ($p < 0.05$). Direct correlation between iron granules number in erythrocaricytes and SF level ($r_s = 0.43$) was established, indicating the negative effect of deposited iron on processes of hemopoiesis functioning in children with AL and formation ineffective erythropoiesis phenomena.

REFERENCES

1. Sivgin S, Nazlim S, Zararsiz G, Baspinar O, Kaynar L, Deniz K, et al. Increased bone marrow iron scores are strongly correlated with elevated serum ferritin levels and poorer survival in patients with iron overload that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(10):582-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.08.002>
2. Pileggi C, Di Sanzo M, Mascaro V, Marafioti MG, Costanzo FS, Pavia M. Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179016>
3. Naoum F. A. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):325-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.009>.
4. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis (RARS-T): 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2017;92(3):297-310. DOI: 10.1002/ajh.24637.
5. Panch SR, Yau YY, West K, Diggs K, Sweigart T, Leitman SF. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload. *Transfusion.* 2015;55(3):611-22. DOI: 10.1111/trf.12854.
6. Moafi A, Ziaie M, Abedi M, Rahgozar S, Reisi N, Nematollahi P, Moafi H. The relationship between iron bone marrow stores and response to treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8511. DOI: 10.1097/MD.0000000000008511.
7. Belotti A, Duca L, Borin L, Realini S, Renso R, Parma M, et al. Non transferrin bound iron (NTBI) in acute leukemias throughout conventional intensive chemotherapy: kinetics of its appearance and potential predictive role in infectious complications. *Leuk Res.* 2015; 39(1):88-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.11.003>.
8. Sirvent A, Auquier P, Oudin C, Bertrand Y, Bohrer S, Chastagner P, et al. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):80-7. DOI: 10.1038/bmt.2016.205.
9. Zeidan AM, Giri S, DeVeaux M, Ballas SK, Duong VH. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron chelation therapy on

10. Vardiman J. W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem. Biol. Interact.* 2010. Vol. 184, no. 1–2. P. 16–20. doi: 10.1016/j.cbi.2009.10.009.
11. Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загальнодозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 1986–1997 рр.: Збірка 7 / під ред. І. А. Ліхтарьова. Київ : МОЗ України, 1998. 155 с.
10. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.* 2010;184(1-2):16-20.
11. Likhtarev IA, editor. Retrospective-prognosis doses of radiation of the population and general dosimetric certification of 1997 of the settlements of Ukraine, who suffered for radioactive contamination after the Chornobyl accident. Generalized data 1986-1997: Data 7. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 1998. 155 p.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бebesшко Володимир Григорович, член-кореспондент НАМНУ, доктор медичних наук, професор, радник при Генеральному директорові ННЦРМ, м. Київ.

Бруслова Катерина Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ.

Ляшенко Людмила Олександрівна, кандидат біологічних наук, ННЦРМ, м. Київ.

Цветкова Наталія Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ.

Гончар Лариса Олексіївна, лікар гематолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки ННЦРМ, м. Київ.

Галкіна Світлана Григорівна, кандидат медичних наук, головний вчений секретар ННЦРМ, м. Київ

Зайцева Анастасія Леонідівна, заступник головного лікаря клініки з лікувальної та організаційної роботи ННЦРМ, м. Київ.

Резнікова Любов Сергіївна, завідувач поліклініки ННЦРМ, м. Київ

Яцемирський Сергій Михайлович, лікар реаніматолог відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки ННЦРМ, м. Київ.

Цвет Леся Олексіївна, лікар ендокринолог, відділення радіаційної ендокринології дитячого віку клініки ННЦРМ, м. Київ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volodymyr G. Bebeshko, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Counselor of the general director NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Kateryna M. Bruslova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Lyudmila O. Lyashenko, Candidate of Biological Sciences, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Natalia M. Tsvyetskova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute for Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Larisa O. Gonchar, Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Svitlana G. Galkina, Candidate of Medical Sciences, Chief Scientific Secretary of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Anastasia L. Zaitseva, Deputy Head Physician on Medical and Organizational Work of the Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Liubov S. Reznikova, Head of Polyclinic of the NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sergei M. Iatsemyrskii, Doctor reanimatologis, Department of reanimation and intensive therapy of Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Lecia O. Tsvet, Doctor Endocrinologist, Department of Radiation Endocrinology of Childhood of clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2019

Received: 15.03.2019