

Т. Ф. Любарець, М. А. Пілінська, Ж. М. Мінченко,  
Ж. А. Мішаріна

## Особливості цитогенетичного ефекту у пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС

(Представлено академіком НАН України Д. М. Гродзинським)

*При цитогенетичному обстеженні 20 хворих на мієлодиспластичний синдром (МДС) нормальний каріотип встановлено у 14 осіб. У трьох опромінених пацієнтів виявлено неклональні структурні хромосомні аберації. Клональні порушення каріотипу зареєстровано також у трьох пацієнтів — одного мешканця забрудненої радіонуклідами території та двох неопромінених осіб. Наявність кореляційних зв'язків між цитогенетичними ефектами й основними показниками периферичної крові та кісткового мозку підтверджує їх прогностичне значення для акселерації МДС.*

Мієлодиспластичний синдром (МДС) — це група захворювань клонової природи, домінуючою ознакою яких є неефективний гемопоєз, які мають потенційно високий ризик виникнення інфекційних ускладнень та трансформації в гостру лейкемію [1–3]. Згідно з ФАБ-класифікацією (1982), МДС включає: рефрактерну анемію (РА), рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (РАКС), рефрактерну анемію з надлишком бластів (РАНБ), рефрактерну анемію з надлишком бластів у трансформації (РАНБ-Т), хронічну мієломоноцитарну лейкемію (ХММЛ) [1]. Цитогенетичні порушення виявляються у 40–60% пацієнтів з первинними мієлодисплазіями і сягають 80% при вторинному МДС, який може бути індукований рядом факторів, у тому числі іонізуючим випромінюванням [4–6]. Виявлення декількох цитогенетичних аномалій (складний каріотип) вважається надійним критерієм прогнозування акселерації МДС [7].

Метою дослідження було виявлення цитогенетичних особливостей у хворих на МДС, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, для прогнозування акселерації захворювання.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено вивчення особливостей каріотипу у 20 хворих на МДС. У групу обстежених увійшло чотири мешканця забруднених радіонуклідами територій (III та IV зони), додаткова еквівалентна доза яких не перевищує 4,9 сЗв на рік, та п'яти учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (УЛНА), 1986 р., дози яких варіювали від 25,0 до 67,86 сЗв.

Цитогенетичні методи включали дослідження каріотипу соматичних клітин людини, отриманих при 24-годинній інкубації нестимульованих клітин кісткового мозку (КМ) у живильному середовищі RPMI 1640 (ембріональну телячу сироватку та антибіотики в культуральну суміш не додавали) та після 48–50-годинного культивування лімфоцитів периферичної крові (ПК) з фітогемаглютиніном. Препарати метафазних хромосом готували відповідно до загальноприйнятої методики та забарвлювали їх за GTG-методом [8]. Ідентифікацію кожної пари хромосом та зміни їх числа чи структури проводили з урахуванням критеріїв ICSN (2005) [9]. Кількість проаналізованих метафаз у окремого пацієнта варіювала від 11

до 36. Результати цитогенетичного дослідження були використані як критерії Міжнародної прогностичної системи оцінки (IPSS) стану пацієнта (Greengerg V. et al., 1997) з визначенням груп ризику: низький (НР), проміжний-1 (ПР-1), проміжний-2 (ПР-2), високий (ВР). Статистична обробка результатів досліджень проводилась із застосуванням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 6.0 та Excel.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати цитогенетичного аналізу наведені в табл. 1. Нормальний каріотип виявлено у 14 з 20 хворих на МДС (у 8 чоловіків — 46, ХУ, у 6 жінок — 46, ХХ).

У трьох пацієнтів реєструвалися структурні перебудови хромосом неклонального характеру. У мешканки забрудненої радіонуклідами території (ІІІ зона) Ф-ко (варіант РА) виявлено del(4)(p14) та del(12)(q15). В УЛНА (варіант РА) у чотирьох клітинах зареєстровано маркерну хромосому (47, ХУ, +mar/46, ХУ). У мешканки забрудненої радіонуклідами території (ІІІ зона) К-ко (варіант РА) встановлено численні порушення: моносомію хромосом Х, 16 та 19; моносомію хромосом 12 та 15; моносомію хромосом 8 та 9 у поєднанні з транслокацією t(5;10)(q35;q24), інверсією хромосоми 9 — inv(9)(p21;q34), делецією хромосоми 10 (del(10)(q24)), хромосоми 11 (del(11)(q23)), хромосоми 13 (del(13)(q21)), хромосоми 19 del(19)(q21)), хромосоми 18 (del(18)(p23)), що може бути ознакою хромосомної нестабільності.

Клональні порушення каріотипу визначено у трьох пацієнтів. У мешканця забрудненої радіонуклідами території (ІV зона) А-к (Н-МДС) клон характеризувався втратою хромосоми 12 (45, ХУ, -12/46, ХУ). У неопромінених пацієнтів клони було представлено таким чином: у хворої С-кої (РАКС) — 46, ХХ, del(7)(q21); у пацієнта Н-ка — 46, ХУ, del(16)(q?)/46, ХУ у поєднанні з додатковими хромосомними аберациями — del(20)(q?), inv(16), t(16;16), що також свідчить про нестабільність геному (пацієнт помер через 57 міс. внаслідок прогресуючої панцитопенії).

Трансформація РАНБ у гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ, варіант М2) з летальним кінцем була діагностована через 3 міс. у пацієнтки П-ко, в каріотипі якої мала місце транслокація t(8;21)(q11.2;q22.2) у поєднанні з експресією химерного гена AML1/ETO. Тривалість захворювання УЛНА М-ва (РАНБ-Т) з множинними хромосомними аберациями — t(12;12); dic(3;5)(q?;q?); del(20)(q); del(7)(q), становила 25,3 міс.

У хворого на ХММЛ М-ло клон клітин КМ був представлений Ph' позитивними клітинами (46, ХУ, t(9;22)(q34;q11)/46, ХУ).

Розподіл обстежених хворих на МДС з урахуванням груп ризику відповідно до IPSS був таким: НР — 7, ПР-1 — 8, ПР-2 — 3, ВР — 1.

Зіставлення груп ризику хворих на МДС з урахуванням IPSS наведено в табл. 2. У хворих з групи НР відносно групи ПР-1 вірогідно нижчим був вміст базофілів ПК, еозинофілів ПК, еритробластів КМ, кількості мієлокаріоцитів КМ. Порівняння показників пацієнтів груп НР та ПР-2 свідчить про істотне зниження в останніх кількості тромбоцитів ПК, підвищення відсотка еозинофілів ПК, вмісту еритробластів КМ. У пацієнтів з групи ПР-2 відносно хворих з групи ПР-1 вірогідно знижувався рівень Нв.

Акселерація захворювання, яка зумовила загибель, мала місце у 3 пацієнтів: у двох розвинулась панцитопенія (Н-ка, варіант РА, та М-в, варіант РАНБ-Т), у пацієнтки П-ко (діагноз РАНБ) — ГМЛ, М2 варіант. Таким чином, ступінь вираженості додаткових порушень каріотипу свідчить про можливість подальшої акселерації МДС. Визначення групи ризику за IPSS дає можливість спрогнозувати перебіг захворювання та оцінити прогноз щодо виживаності пацієнтів (значно гірший при визначенні груп ризику ПР-2 та ВР).

Таблиця 1. Особливості каріотипу клітин ПК хворих на МДС

Пацієнт, вік, стать	Варіант МДС	Каріотип	Додаткові хромосомні аномалії	Тривалість захво- рювання, міс.	Група ризик за IPSS (бали)	Акселерація захворювання
Ф-ко*, 51 р., жін.	РА	46, XX [29]	del(4)(p14) [2], del(12)(q15) [1]	27	ПР-1 (1,0)	Відсутня
П-ко, 68 р., жін.	РА	46, XX	—	34	ПР-1 (0,5)	Відсутня
К-в**, 77 р., чол.	РА	47, XY+mar[4]/46, XY [18]	—	38	ПР-1 (1)	Відсутня
П-на*, 38 р., жін.	РА	46, XX	—	41	НР (0)	Відсутня
З-ва, 59 р., жін.	РА	46, XX	—	63	ПР-1 (0,5)	Відсутня
М-в**, 43 р., чол.	РА	46, XY	—	1	ПР-1 (0,5)	Вибув з-під нагляду
К-ко*, 70 р., жін.	РА	46, XX [26]	43, X, -X, -16, -19 [1], 44, XX, -12, -15 [1], 44, XX, -8, -9, t(5;10)(q35;q24), inv(9)(p21;q34), del(10)(q24), del(11)(q23), del(13)(q21), del(18)(p23), del(19)(q21) [1]	27	ПР-2 (1,5)	Відсутня
С-ка, 25 р., жін.	РАКС	46, XX, del(7)(q21) [12]	—	22	ПР-1 (1)	Вибула з-під нагляду
Б-лі, 19 р., чол.	РАКС	46,XY	—	7,7	НР (0)	Вибув з-під нагляду
А-к*, 19 р., чол.	Н-МДС	45, XY, -12 [7]/46, XY [22]	—	141,3	ПР-1 (1)	Відсутня
І-ко**, 36 р., чол.	Н-МДС	46, XY	—	98	НР (0)	Відсутня
Н-ка, 36 р., чол.	Н-МДС	46, XY, del(16)(q?) [7]/46, XY [36]	46, XY, inv(16) [3], 46, XY, del(20)(q?) [3], 46, XY, t(16;16) [1]	57 (помер)	ПР-2 (1,5)	Панцитопенія
П-к, 48 р., чол.	Н-МДС	46, XY	—	27	ПР-1 (0,5)	Відсутня
П-в, 18 р., чол.	Н-МДС	46, XY	—	82	НР (0)	Відсутня
М-ва*, 24 р., жін.	Н-МДС	46, XX	—	89	НР (0,5)	Відсутня
К-ко, 37 р., жін.	Н-МДС	46, XY	—	38	НР (0)	Відсутня
Т-в**, 33 р., чол.	Н-МДС	46, XY	—	76	НР (0)	Відсутня
П-ко, 62 р., жін.	РАНБ	46, XX, t(8;21)(q11.2;q22.2) [11] (в клітинах КМ та ПК виявлено експе- рію химерного гена AML1/ETO)	—	3 (померла)	ПР-2 (2)	ГМЛ (М2)
М-в**, 47 р., чол.	РАНБ-Т	46, XY [46]	t(12;12) [1], dic(3;5)(q?;q?) [1], del(20)(q) [1], del (7)(q) [1]	25,3 (помер)	ВР (3,5)	Панцитопенія
М-ло, 34 р., чол.	ХММЛ	46, XY, t(9;22)(q34;q11) [4]/46, XY [16]	—	17,3	—	Відсутня

\* Житель території, забрудненої радіонуклідами (III та IV зона).

\*\* Учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986 р.

Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники хворих на МДС (< 5% бластів в КМ) з урахуванням IPSS,  $M \pm m$

Показник	Група ризику хворих	
	Низький ризик, $n = 5$	Проміжний ризик-1, $n = 4$
Вміст базофілів ПК, %	$0,40 \pm 0,25^1$	$1,14 \pm 0,12$
Вміст еозинофілів ПК, %	$1,20 \pm 0,45^1$	$4,75 \pm 2,50$
Кількість міелокаріоцитів КМ, Г/л	$332,24 \pm 37,78^1$	$672,25 \pm 99,41$
Вміст еритробластів КМ, %	$0,53 \pm 0,10^1$	$1,37 \pm 0,24$
	Низький ризик, $n = 5$	Проміжний ризик-2, $n = 5$
Кількість тромбоцитів ПК, Г/л	$183,60 \pm 25,98^2$	$67,60 \pm 16,80$
Вміст еозинофілів ПК, %	$1,20 \pm 0,45^2$	$6,16 \pm 2,03$
Вміст еритробластів КМ, %	$0,53 \pm 0,10^2$	$1,10 \pm 0,31$
	Проміжний ризик-1, $n = 4$	Проміжний ризик-2, $n = 5$
Рівень Hb, г/л	$112,25 \pm 19,53^3$	$66,45 \pm 5,24$

<sup>1</sup>Достовірна різниця між показниками хворих груп низького та проміжного ризику-1 ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup>Достовірна різниця між показниками хворих груп низького та проміжного ризику-2 ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup>Достовірна різниця між показниками хворих груп проміжного ризику-1 та проміжного ризику-2 ( $p < 0,05$ ).

1. Bennet J. M., Catovsky D., Daniel M. T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Brit. J. Haematol. – 1982. – **3**, No 51. – P. 189–199.
2. Bebeshko V. G., Klymenko V. I., Dyagil I. S. et al. Hematological effects among Ukrainian population suffered from the Chernobyl accident // Health effects after the Chernobyl accident: Monograph in 4 parts / Ed. A. Vosianov, V. Bebeshko, D. Bazyka. – Kyiv: DIA, 2003. – P. 104–128.
3. Finch S. C. Myelodysplastic syndromes (MDS): Summary, clinical and laboratory features, classification and prognosis // Leukemia Insights. – 2004. – **2**. – P. 3–6.
4. Benet J. M. WHO classification of the Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes // Front. HematOncology. – 2002. – **1**, No 1. – P. 1–4.
5. Dansey R. Myelodysplasia // Curr. Opin. Oncol. – 2000. – **12**. – P. 13–21.
6. Saba H. I. Myelodysplastic syndromes on the elderly // Cancer Control. – 2001. – **8**. – P. 79–102.
7. Bain B. J. Myelodysplastic syndromes // Leukemia diagnosis. – 2<sup>nd</sup> ed. – London: Blackwell Science, 1999. – P. 113–142.
8. Human cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities / Eds D. E. Rooney, V. H. Czepulkovsky. – Oxford: IRL Press at Oxford Univ. Press, 1995. – 293 p.
9. An International System for human cytogenetic nomenclature. Recommendation of the International Standing Committee on human cytogenetic nomenclature / Eds L. G. Shaffer, N. Tommerup. – New York: Karger, 2005. – 128 p.

ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”, Київ

Надійшло до редакції 23.01.2012

## Т. Ф. Любарец, М. А. Пилинская, Ж. Н. Минченко, Ж. А. Мишарина

### Особенности цитогенетического эффекта у пациентов с миелодиспластическим синдромом, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС

При цитогенетическом обследовании 20 больных с миелодиспластическим синдромом (МДС) нормальный кариотип установлен у 14 пациентов. У троих облученных лиц выявлены неклональные структурные хромосомные aberrации. Клональные нарушения кариотипа зарегистрированы также у трех пациентов – одного жителя загрязненной радионуклидами территории и двух необлученных лиц. Наличие корреляционных связей между цитогенетическими эффектами и основными показателями периферической крови и костного мозга подтверждает их прогностическое значение для акселерации МДС.

T. F. Liubarets, M. A. Pilinska, J. M. Minchenko, J. A. Misharina

**Cytogenetic effect peculiarities in myelodysplastic syndrome patients suffered due to the Chernobyl NPP accident**

*Under cytogenetic examination of 20 patients with myelodysplastic syndrome (MDS), normal karyotype in 14 persons is observed. In three exposed individuals, nonclonal structural chromosomal aberrations are revealed. In three patients (one resident of the area contaminated by radionuclides and two unirradiated persons), clonal chromosome abnormalities are recorded. The existence of high correlations between cytogenetic effects and main indicators of peripheral blood and bone marrow confirms their predictive value for the MDS acceleration.*