

Цитогенетические нарушения при некоторых хронических системных заболеваниях крови

Э.С.Мовсисян, Л.Б.Мурадян, С.М. Кацахян, А.М.Оганесян, Р.М.Арутюнян

*Гематологический центр МЗ РА,
Ереванский государственный университет
375014 Ереван, ул. Нерсисяна, 76*

Ключевые слова: цитогенетика, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз

Возникновение опухоли ассоциировано с перестройкой генетического аппарата клетки. Характер мутации определяет морфоцитохимические особенности и иммунофенотип опухолевых клеток. Наличие той или иной аномалии кариотипа позволяет судить о степени злокачественности опухоли (низкая, средняя, высокая), т.е. уточнить диагноз, назначить адекватное лечение и прогнозировать эффективность терапии [2].

В настоящее время цитогенетическое исследование клеток крови и костного мозга является обязательным в гематологических клиниках развитых стран. К сожалению, такие исследования в Армении до последнего времени не проводились. Специалистами лаборатории цитогенетики ЕГУ совместно с отделением лабораторной диагностики Гематологического центра МЗ РА в течение последних двух лет проводится работа по цитогенетическому исследованию клеток крови и костного мозга больных гемобластозами, находящимися на лечении в стационаре Центра с целью уточнения диагноза и прогноза лечения. В статье обобщается опыт научной группы.

Материал и методы

Материалом цитогенетических исследований служили цельная периферическая кровь или костный мозг, полученный путем стерильной пункции. Для анализа клеток был применен традиционный метод дифференциальной окраски хромосом (G-окраска или G-бэндинг) в метафазных пластинках, широко применяемый в мировой практике и продолжающий играть ведущую роль в генетическом анализе опухолевых клеток [7]. Принцип заключается в окрашивании хромосом, предварительно обработанных трипсином, красителем Гимза. Краситель связывается преимущественно с участками хромосом, содержащими гетерохроматин, в то время как функционально активный

эухроматин остается малоокрашенным. В результате происходит специфическое для клеток хромосомы распределение по длине темных и светлых сегментов. Рисунок хромосом при G-окраске не имеет различий в клетках разных тканей и у индивидов одного вида.

Костный мозг (не менее 1 мл) отбирали в стерильный флакон, содержащий 10 мл среды RPMI-1640, дополненной 20% эмбриональной телячьей сывороткой, антибиотиками (пенициллин, стрептомицин) и глутамином, а также гепарином.

Периферическая кровь (1 мл) собиралась в шприц с гепарином, после чего помещалась во флакон с культуральной смесью.

Культура костного мозга культивировалась в течение 24 ч в термостате при температуре 36°C, культура периферической крови с добавлением фитогемагглютина (ФГА) – в течение 48 ч. Что касается методик фиксирования, приготовления препаратов и их G-окрашивания, то они в настоящее время во всех лабораториях практически стандартны и используемые методические приемы подробно описаны [5].

Исследовались клетки 26 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и 4 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Среди больных ХМЛ было 10 мужчин (средний возраст 48,7±5,4 лет) и 16 женщин (44,8±3,9 лет). Клетки анализировались в соответствии с потребностями клиницистов, и не отражали заболеваемость этими видами гемобластозов в популяции Армении. Известно, что во всем мире ХЛЛ встречается во много раз чаще, чем ХМЛ [6].

Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетических исследований и некоторые морфологические параметры, связанные с особенностями заболевания, представлены в таблице.

Цитогенетические и морфологические показатели у больных с ХМЛ

N	Пол	Возраст больного	Культура клеток	Цитогенет. вариант	Бласты в крови (%)	Бласты в костн.м. (%)
1	М	25	кровь	Ph +	3	2,5
2	М	39	кровь	Ph +	1	—
3	М	41	кост.мозг	Ph +	2	—
4	М	47	кровь	Ph +	28	49,5
5	М	47	кровь	Ph +	14	—
6	М	48	кровь	Ph -	—	—
7	М	61	кост.мозг	Ph -/+8	2	—
8	М	61	кровь	Ph -/+21	72	17,5
9	М	70	кровь	Ph +	2	—
10	М	17	кровь	Ph -	1	—
11	Ж	19	кровь	Ph +	5	2,5
12	Ж	19	кост.мозг	Ph +	—	11
13	Ж	34	кровь	Ph +	3	—
14	Ж	34	кост.мозг	Ph +	4	1,5
15	Ж	39	кровь	Ph +	—	—
16	Ж	43	кровь	Ph +	7	2
17	Ж	43	кровь	Ph +	—	0,5
18	Ж	46	кровь	Ph +	3	—
19	Ж	48	кровь	Ph +	—	14,5
20	Ж	50	кровь	Ph +	11,5	—
21	Ж	50	кровь	Ph +	1	—
22	Ж	54	кост.мозг	Ph -	2	—
23	Ж	61	кровь	Ph +	2	—
24	Ж	65	кровь	Ph +	—	—
25	Ж	66	кровь	Ph +	—	—
26	Ж	73	кровь	Ph +	—	3,5

У 21 больного выявлена Ph-хромосома, причем зависимости от пола и возраста больных не наблюдалось. В данной выборке Ph+ вариант ХМЛ наблюдался в 80,8% случаев.

ХМЛ в цитогенетическом отношении изучен лучше других лейкозов. Объясняется это тем, что уже в 1960 г. при этом заболевании было выявлено струк-

турное изменение одной из хромосом группы G (Ph-хромосома), которое считалось высокоспецифичным для ХМЛ [7].

Ph-хромосома – результат транслокации (перенос генетического материала с одной хромосомы на другую) t (9;22) (q34;q11) встречается у 90% больных с ХМЛ. Наличие маркерной хромосомы является более

благоприятным прогностическим фактором – 4 года жизни [2].

По классификации FAB (French-American-British) ХМЛ подразделяется на хронический гранулолейкоз (ХГЛ) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Наличие тотальной бласттрансформации при ХМЛ свидетельствует о переходе в острую стадию заболевания. Самый высокий процент трансформации в острый лейкоз отмечается при ХГЛ (90% больных), при ХММЛ – 30% [8].

Из обследованных нами пациентов у 5 Ph-хромосома не выявлена, однако у одного из них (больной N7) была выявлена трисомия по 8 хромосоме (+8) и диагностирован ХГЛ.

Самым характерным для ХГЛ цитогенетическим нарушением является трисомия по 8 хромосоме – 60%, Ph-хромосома при ХГЛ встречается в 40% случаев; в 20% случаев наблюдается трисомия по 19 хромосоме [8]. Однако у больного N6 был диагностирован ХГЛ при отсутствии цитогенетических нарушений в кариотипе (на основании морфологии и клиники). У другого Ph-негативного больного (больной N8) при кариотипировании была выявлена трисомия по 21 хромосоме (+21), причем у этого больного наблюдался бластный криз. Часто при выходе в бластный криз, кроме Ph-хромосомы, появляются также дополнительные изменения в кариотипе. Так трисомии по 8 или 19 хромосомам (+8,+19) или инверсия 17 хромосомы [i(17q)] дают прогноз на продолжительность жизни не более 6 месяцев [4].

Что касается ХЛЛ, то цитогенетические нарушения встречаются на ранних стадиях заболевания реже (20%), на более поздних – чаще (70%) [1].

Из 50% больных с ХЛЛ с клоновыми хромосомными аберрациями половина имеют одну аномалию,

остальные – 2 или более. У больных с нормальным кариотипом прогноз лучше, чем у больных с цитогенетическими аномалиями. Одна хромосомная аберрация прогностически благоприятнее комплексных нарушений. Ни одна из наиболее распространенных при ХЛЛ хромосомных аберраций, по-видимому, не является первичной в развитии опухоли [1].

Нами приведены комплексные кариотипы 4 больных с ХЛЛ:

6-й N1. 40-47,XV,-2,+12,+18,del 21

6-й N2. 42-44,XX,-X,-7,-11x2,+11,-14,-15,-17,+20

6-й N3. 44-47,XV,-1,-10,-16,+18,+19,-20,+20,-22, del 8(p12>qter),+mar.

6-й N4. 43-46,XX,-X,+5,-6,-8,-10,-13,-16,+16, 18,-19,-20,+mar

Ни одна из обнаруженных аномалий не является прогностически важной для этой патологии. Однако в комплексе они составляют неблагоприятный прогноз для каждого из обследованных больных.

Важным выводом из полученных результатов является следующее. Известно, что хромосомные аномалии при различных видах злокачественных новообразований имеют географическую гетерогенность и зависят от этнической принадлежности больного [3]. Последнее обстоятельство очень актуально в свете Армянского проекта "Трансплантация костного мозга". Если в случае ХМЛ основная тенденция, наблюдающаяся в большинстве исследований, сохранена (81% Ph+ в нашей выборке при 90% в большинстве исследований), то в случае ХЛЛ у 4 обследованных нами больных наблюдался крайне мозаичный кариотип, хотя, по литературным данным, наиболее частыми нарушениями хромосом являются трисомия по 12, делеции 6,11,13 и 17 хромосом. Отсюда вытекает актуальность и необходимость дальнейших исследований в области цитогенетики гемобластозов.

Поступила 16.07.01

Բջջագենետիկական անոմալիաներն արյան համակարգային որոշ խրոնիկական հիվանդությունների ժամանակ

Է.Ս. Մովսիսյան, Լ.Բ. Մուրադյան, Ս.Ս. Քաջախյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Ա.Ս. Հարությունյան

Արյան համակարգային որոշ խրոնիկական հիվանդությունների՝ խրոնիկական միելոիդ լեյկեմիայի ու լիմֆոիդ լեյկեմիայի ժամանակ հիվանդների մոտ դիտարկվել են ծայրամասային արյան կուլտուրաների և ոսկրածուծի բջջերում բրոնխոստային խաթարումները: Հիվանդների

կարիոտիպի կառուցվածքային և քանակական փոփոխությունները հաստատում են այդ հիվանդությունների ձևաբանական և կլինիկական պատկերը, ինչը թույլ է տալիս կանխագուշակել, իսկ որոշ դեպքերում նաև նպաստել ճշգրիտ փոխորոշմանը:

Cytogenetic abnormalities in some chronic blood system disorders

E.S. Movsessyan, L.B. Muradyan, S. M. Katsakhyan, A.M. Hovhannesyan,
R.M. Haroutiounian

Chromosomal aberrations in cells of cultured peripheral blood and bone marrow of patients with chronic diseases of blood system (chronic myeloid leukemia and chronic lymphoid leukemia) have been investigated.

Registered structural and numerical karyotype changes in patients supported morphological and clinical picture of the disease, prognosis and even in some cases improved the diagnostics.

Литература

1. *Никитин Е.А., Баранова А.В., Асеева Е.А. и др.* Гематология и трансфизиология, 2000, т.45, 3, с.61.
2. *Cortes J., Kantarjian H., Giralto S., Talpaz M.* Clin. Haematol., 1997, 10, 2, p. 277.
3. *Heim S., Mitelman F.* Cancer Cytogenetics. N.Y., 1995.
4. *Henderson E.S., Lister T.A., Greaves M.F.* Leukemia, 1996, VII, p. 133.
5. *Human Cytogenetics; A Practical Approach.* /Ed. Rooney D.E., Czepulkowsky B.H. Oxford, 1986.
6. *Keating M.J.* In: Cecil Textbook of Medicine. Ed. Wyngaarden J.B., N.Y., 1992.
7. *Nowell P.C., Hungerford D.A.* J.Natl. Cancer Inst., 1961, 27, 5, p.1013.
8. *Potter A.M., Watmore A.* In: Human Cytogenetics. v. 2. /Eds. Rooney D.E., Czepulkowsky B.H. Oxford, 1992.