

С. И. Лазаренко, Д. О. Трубеко
**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ПРИЗНАКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМ ДАУНА**

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. С. А. Жадан
Кафедра патологической физиологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

S. I. Lazarenko, D. O. Trubeko
**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC AND CYTOGENETIC SYMPTOMS
OF ACUTE LEUKOSES AT CHILDREN WITH THE DOWN SYNDROME**

Tutor: Associate Professor S.A. Zhadan
Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk
RSPC "Pediatric Oncology, Hematology and Immunology", Minsk

Резюме. Данная работа посвящена изучению морфологических признаков и цитогенетических различий в перестройке генов при остром миелоидном и остром лимфоидном лейкозах, также определению схожих профилей экспрессии генов в зависимости от нарушений.

Ключевые слова: острый лимфоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, дети, синдром Дауна, цитогенетические перестройки.

Resume. This work is devoted to the study of morphological features and cytogenetic differences in gene rearrangement in acute myeloid and acute lymphoid leukemia, as well as the definition of similar gene expression profiles depending on disorders associated.

Keywords: acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, children, Down syndrome, cytogenetic rearrangements.

Актуальность. Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу первичных клональных заболеваний костного мозга в результате злокачественной трансформации гемопоэтической стволовой клетки. Манифестация данной патологии приходится на первые 5 лет жизни детей с синдромом Дауна [1,2]. Изучение генов у пациентов детского возраста с синдромом Дауна имеет большое теоретическое и клиническое значение, поскольку лечение и особенности заболевания зависят не только от перестроек генов связанных с лейкозом, но так же и от нарушений, возникающих при транслокации 21-ой хромосомы, что также в дальнейшем может способствовать более ранней постановки диагноза у таких пациентов и разработки эффективных тактик лечения данной патологии кроветворной системы.

Цель: изучение морфологии клеток и цитогенетических признаков генных перестроек при острых лейкозах у детей с синдромом Дауна.

Материал и методы. В ходе исследования ретроспективно было проанализировано 11 историй болезни пациентов с синдромом Дауна, находящихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ ДОГИ» с 1997 по 2019 года. Диагноз ОЛЛ или ОМЛ устанавливался на основании стандартных морфологических показателей, дополненных биохимическими исследованиями. Для цитогенетического анализа использовались клетки костного мозга и периферической крови. Кариотипирование проводилось в соответствии с международной номенклатурой хромосом человека.

Результаты и их обсуждение. В процессе работы установлено, что морфологический субстрат как ОЛЛ, так и ОМЛ составляют молодые клетки (клетки-предшественники 2 и 3-го класса и бластные формы 4-го класса). В ходе диагностики обязательно используются цитохимические реакции, позволяющие верифицировать диагноз по FAB-критериям. В своём исследовании мы использовали результаты цитохимических реакций, проведённых с целью определения вида лейкоза, для анализа и сравнения морфологических характеристик исследуемых лейкозов. Изучение качественного и количественного состава ядродержащих клеток костного мозга и периферической крови позволило выявить, что пунктат костного мозга при ОМЛ (M1 по FAB классификации) беден клеточными элементами, мегакариоциты не были найдены, обнаружено мало свободно лежащих тромбоцитов, бласты от мелких до крупных с ровными контурами, в ядре у некоторых бластов просматриваются 1-2 ядрышка, цитоплазма интенсивно базофильная.

Морфологическая характеристика картины костного мозга и периферической крови при ОМЛ (M7 по FAB классификации) отлична от предыдущего лейкоза тем, что пунктат костного мозга богат клеточными элементами, мегакариоцитов достаточно, однако многие из них имеют атипичные черты. Бласты составляют 30,75% от общей клеточности. Клетки средних размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, иногда просматриваются 1-2 ядрышка и контуры цитоплазмы.

Анализ морфологических признаков при ОМЛ (M2 по FAB классификации) показал, что пунктат костного мозга гиперклеточен, бласты составляют 52,25% от общей клеточности, встречаются палочки Ауэра. мегакариоцитов достаточно, но функционирующие не найдены, снижено количество свободно лежащих тромбоцитов.

Также в ходе работы были выявлены морфологические особенности, характерные для ОЛЛ (L2 по FAB классификации): гиперплазия КМ (бласты 73%), мегакариоциты не обнаружены, мало свободно лежащих тромбоцитов.

Важно отметить, что анализ историй болезни пациентов с трисомией 21-ой хромосомы позволил выявить ряд перестроек генов AML1 при остром миелоидном лейкозе, гена TEL при остром лимфоидном лейкозе, а перестройка гена MLL выявлялась в двух изучаемых лейкозах. В то же время лейкоз, при котором обнаружена перестройка MLL гена, несет отдельные генетические характеристики острого лимфоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза. Кроме того имеется ряд различий в профилях экспрессии генов у детей с транслокацией 21 хромосомы при ОМЛ и ОЛЛ. В группе пациентов с ОЛЛ (4 ребенка), выявлен 1 пациент с L2 лейкозом 47 XY,+21c[11],nuc ish (7pTELx2)[100] и 1 пациент с L1 лейкозом 49,XX,+X,+17,21c[3]/47,XX,+21c[19], nuc ish(MLL2x2)[100]. Анализ кариотипов этих пациентов показал отсутствие общих генетических перестроек, кроме транслокации 21-ой хромосомы. В группе пациентов с ОМЛ (63,6%), выявлен пациент с M7 лейкозом 47,XX,inv(9)(p13q22),+21c[4]/47,XX,inv(9)(p13q22),del(13)(q12q22),+21c[3], пациент с M0 лейкозом 47,XY,inv(12)(q15q24),+21[4] nuc ish(AML1x3),(ETOx2)[192/200], nuc ish (MLL2x2)[150] и пациент с M1 лейкозом nuc ish(AML1x3),(ETOx2)[35/400], трисомия 21-ой хромосомы, что позволяет сделать заключение об общем нарушении в виде транслокации 21-ой хромосомы и (AML1x3),(ETOx2), а так же различных нарушениях в соответствии с видом ОМЛ. В приведённой ниже таблице наглядно продемонстрированы выявленные различия и

сходства в генетических нарушениях у изучаемых лейкозов, позволяющие верифицировать диагноз. Найденные перестройки являются особенным цитогенетическим признаком для конкретного вида лейкоза и позволяют выдвинуть теорию о дальнейшем использовании в качестве диагностических критериев (таблица 1).

Табл. 1. Цитогенетический анализ клеток периферической крови при ОМЛ и ОЛЛ

ОМЛ	ОЛЛ
inv(12)(q15q24) при M0	
inv(9)(p13q22) при M7	
del(13)(q12q22) при M7	
nuc ish (MLL2x2) при M0	nuc ish(MLL2x2) при L1
nuc ish(AML1x3),(ETOx2) при M1 и M0	
	nuc ish (7pTELx2) при L2

Заключение. Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Морфологическим субстратом как ОЛЛ, так и ОМЛ являются молодые клетки (клетки-предшественники 2-го и 3-го класса и бластные формы 4-го класса).
2. Выявлен ряд неслучайных различий в профилях экспрессии генов у детей с транслокацией 21-й хромосомы при ОМЛ и ОЛЛ.
3. Общим цитогенетическим признаком как для ОЛЛ, так и для ОМЛ является перестройка гена MLL.

Исходя из вышесказанного, можно констатировать, что клиническое исследование генов является мощным и пока незаменимым инструментом для определения оптимальной тактики терапии и создания новых программ лечения острых лейкозов у детей с хромосомными нарушениями.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 3 статьи в сборниках материалов, 4 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс. Данные, приведенные в работе, внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Литература

1. Алексеев, Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. – Гиппократ, СПб.: 2009. – 1039 с.
2. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е.В. Леонова, А. В. Чантурия. – Минск : Вышэйшая школа., 2011. – 364 с.