

Д.Ф. Глузман
Л.М. Склярченко
С.В. Коваль
Н.К. Родионова
М.П. Завелевич
Т.С. Ивановская
Л.Ю. Полудненко
Н.И. Украинская
М.С. Шведка

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ

Резюме. Представлены сравнительные данные о частоте различных форм миелодиспластических синдромов (МДС) у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и радиационно-индуцированных МДС у выживших после атомной бомбардировки в Японии спустя 40 лет после облучения. Обсуждаются причины развития МДС и молекулярно-генетические механизмы изменений в гемопоэтических стволовых клетках.

Ключевые слова:

миелодиспластические синдромы, ионизирующая радиация, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний, в основе возникновения которых лежит поражение гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), сопровождающихся неэффективным гемопоэзом, морфологическими диспластическими изменениями, затрагивающими клетки одной или нескольких линий миелопоэза, повышенным риском развития острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Различают МДС, возникающие *de novo*, и вторичные МДС, развивающиеся после применения алкилирующих химиопрепаратов и/или лучевой терапии. Частота МДС во всех возрастных группах более чем в 2 раза превышает заболеваемость ОМЛ [1].

Первичные МДС диагностируют в любом возрасте, но преимущественно в пожилом. Ежегодная заболеваемость в большинстве стран мира составляет 4,0–5,0 на 100 000 населения и возрастает до 20,0 на 100 000 у лиц старше 60–70 лет. Причины возникновения заболевания остаются окончательно невыясненными. К числу этиологических факторов, приводящих к развитию первичных МДС, относят бензол, органические растворители, пестициды, ряд химических соединений и другие факторы окружающей среды [2–4]. Многие из этих агентов, как известно, способны индуцировать развитие лейкозов.

Патогномоничным для МДС является наличие признаков цитопении при исследовании периферической крови, сочетающейся, как правило, с гиперклеточностью костного мозга [5]. В соответствии с общепринятой многоступенчатой моделью патогенеза МДС первоначальным является вызванное генотоксическими факторами повреждение и повышение степени апоптоза активно пролиферирующих ГСК. Процессы программированной клеточной гибели ассоциируются с изменениями экспрессии

в кроветворных клетках про- и антиапоптотических белков.

В популяции CD34-положительных бластных клеток костного мозга у больных МДС по сравнению с нормой увеличивается соотношение продуктов экспрессии онкогенов *c-MYC* и *BCL-2* (соответственно усиливающих апоптоз и повышающих выживаемость клеток). В клетках эритробластического ряда при МДС повышена активность одного из ключевых ферментов апоптоза — ядерной Ca^{++}/Mg^{++} -зависимой эндонуклеазы. Важную роль в индукции апоптоза в клетках костного мозга играет система, включающая антиген Fas/Apo (CD95) и его лиганд Fas-L, которые при иммуноцитохимическом исследовании выявляют на поверхностных мембранах при МДС и не определяют на CD34⁺CD14⁺ клетках в норме. С увеличением интенсивности апоптоза при МДС ассоциируется повышение экспрессии белка p53.

Вторичные МДС, как и другие миелоидные опухоли (ОМЛ, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования), выявляют у больных с солидными опухолями или неонкологическими заболеваниями через 5–10 лет после применения химио- и/или лучевой терапии. К числу агентов, способных привести к развитию связанных с терапией гемобластозов, относятся алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфид, карбоплатин, цисплатин, дакарбазин, прокарбазин, митомицин, тиофосфамид, ломустин и др.), ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, доксорубин, митоксантрон, актиномицины), антиметаболиты (тиопурины, флударабин), другие препараты (винкристин, винбластин, гидроксимочевина, L-аспарагиназа, гемопоэтические ростовые факторы, радиоактивные изотопы) [6]. Полагают, что

у больных с солидными опухолями или неонкологическими заболеваниями t-МДС и t-ОМЛ возникают вследствие мутаций, индуцированных цитотоксической терапией в клетках-мишенях [4].

До настоящего времени представления о роли ионизирующей радиации в индукции различных форм МДС основывались на клинических наблюдениях, в комплексной терапии которых применяли облучение в достаточно высоких дозах. Значительно меньше данных о риске возникновения МДС после острого гамма-нейтронного облучения и длительного действия низких доз ионизирующей радиации [7, 8].

В известной степени это обусловлено тем, что различные формы заболевания стали часто диагностировать лишь после того, как в 1982 г. была предложена франко-американо-британская (French-American-British — FAB) классификация МДС [9]. На протяжении последующих лет классификация МДС постоянно совершенствовалась [10].

Современная классификация ВОЗ (2008) МДС позволяет более четко выделить гомогенные подгруппы больных и имеет большую прогностическую значимость. Она основывается на определении процентного содержания бластов в костном мозгу и периферической крови и степени диспластических изменений в клетках эритробластического, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда, данных цитогенетического и молекулярно-генетического анализа [11].

Классификация предусматривает выделение следующих основных форм МДС: рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (рефрактерная анемия — РА, рефрактерная нейтропения, рефрактерная тромбоцитопения); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС); рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1); рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (РАИБ-2); МДС неклассифицируемый; МДС с изолированной del(5q); МДС детского возраста.

К числу наиболее важных отдаленных стохастических эффектов ионизирующей радиации относится возможность возникновения различных форм лейкозов. Латентный период развития ОМЛ, острого лимфобластного лейкоза и хронического миелолейкоза в зависимости от характера и дозы радиации колеблется в пределах 2–5 лет [12]. При МДС скрытый период развития заболевания значительно дольше. Существуют значительные биологические отличия между МДС и ОМЛ, касающиеся возможных клеток-мишеней при воздействии радиации, характера повреждений, цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий [12, 13]. Вероятно, этим можно объяснить то, что до последнего времени исследователи не располагали убедительными данными о риске возникновения МДС даже у лиц, пострадавших в ре-

зультате атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки в 1945 г. (хибакуси).

В 2011 г. (спустя 60 лет) японские ученые опубликовали результаты эпидемиологического исследования, основанного на изучении двух когорт, переживших атомную бомбардировку в Нагасаки [12]. Они исследовали базу данных Института по изучению заболеваний, связанных со взрывом атомных бомб (Atomic Bomb Disease Institute — ABDI) и Университета Нагасаки (64 026 человек), у которых отсутствовала информация об индивидуальных дозах облучения, и когорту пострадавших (22 245 лиц) с четко установленными в соответствии с DS02 индивидуальными дозами, подлежащих наблюдению на протяжении всей жизни (Life Span Study), Фонда по изучению радиационных эффектов (Radiation Effects Research Foundation — RERF).

Диагностику форм МДС (РА, РАКС, РАИБ, рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией — РАИБ-Т, хронический миеломоноцитарный лейкоз — ХММЛ) проводили в соответствии с франко-американо-британской классификацией.

В первой когорте в период с 1985 по 2004 г. различные формы МДС были выявлены у 151 больного, а во второй — у 47 пациентов. В первой когорте были диагностированы соответственно следующие формы МДС: РА — у 20 больных, РАКС — у 4, РАИБ — у 29, РАИБ-Т — у 6, ХММЛ и МДС неклассифицируемый — у 4 пациентов. Во второй когорте диагноз РА был установлен у 34 больных, РАКС — у 1, РАИБ — у 7, РАИБ-Т — у 3, МДС неклассифицируемый — у 2 пациентов. Выявлена выраженная линейная связь между возникновением МДС, нахождением в момент взрыва в пределах 1,2 км от эпицентра или уровнем полученной дозы. В последнем случае показатель относительного риска развития заболевания в пересчете на 1,0 Гр составлял 4,3. Авторами убедительно показано, что риск возникновения радиационно-ассоциированных МДС сохраняется спустя 40 лет и более после воздействия и особенно высок у лиц, подвергшихся облучению в молодом возрасте [12].

В первой когорте средний срок с момента облучения до возникновения и диагностики МДС составлял 12 лет, а во второй — 14,5 года. Заметим, что наиболее высокую частоту радиационно-индуцированных лейкозов при повышении дозы облучения наблюдали в первые 10–15 лет после атомной бомбардировки. В последующем с течением времени показатели заболеваемости постепенно снижались [14].

Предположения о возможности развития различных форм МДС, особенно у лиц молодого возраста, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), высказывались нами еще в 1996–1997 гг. [7, 8]. Перед проведением крупных аналитических исследова-

ний в 2002 г. группой гематопатологов из США, Франции и Украины были опубликованы данные, подтверждающие достаточно высокий уровень диагностики МДС, лейкозов и множественной миеломы у населения Украины в 1987–1998 гг. [15]. При выполнении совместного украинско-американского проекта по изучению радиационных рисков у 110 645 ликвидаторов последствий аварии из 4 областей (Черниговской, Черкасской, Харьковской, Киевской) и г. Киева со средней дозой облучения 76,4 мГр различные формы лейкозов были идентифицированы у 87 лиц, а МДС — у 6 [16]. Среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. из Республики Беларусь, Российской Федерации и стран Балтии с реконструированной дозой облучения было зарегистрировано 117 больных с гемобластомами, в том числе 2 пациента с МДС [18]. В отделении гематологии клиники Научного центра радиационной медицины НАМН Украины в различное время находились на лечении 45 больных с полученной средней дозой облучения 4,90–67,86 Зв/с, у которых в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) были диагностированы такие формы МДС, как РА, РАКС, РАИБ, РАИБ-1, ХММЛ [17].

Латентный период развития МДС у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, более длительный, чем при ОМЛ, и приближается к срокам возникновения солидных опухолей [19]. Предполагается, что и характер генетических повреждений ГСК, и молекулярные механизмы развития указанных заболеваний могут быть различными. У жителей Хиросимы с МДС, переживших атомную бомбардировку, отмечают повышенный уровень точковых мутаций супрессорного онкогена *p53* [20]. Особое внимание в этой связи привлекают данные о высокой частоте точковых мутаций в гене *AML1/RUNX1*, возникающих при действии низких доз радиации. Они зарегистрированы у 6 (46%) из 13 пациентов с МДС — жителей Хиросимы. Подобные мутации выявляли у больных с МДС/ОМЛ, развившемся после лучевой терапии. Частота мутаций у больных со спорадическим МДС была значительно ниже (2,7%) [21]. Довольно высокий (39%), коррелировавший с дозой радиации, уровень мутаций в гене *AML1/RUNX1* отмечали при радиационно-ассоциированном МДС у лиц, проживавших вблизи Семипалатинского полигона [22]. Авторы полагают, что точковые мутации в гене *AML1* могут быть использованы в качестве биомаркера для дифференциации радиационно-индуцированных и спонтанно возникающих МДС/ОМЛ.

В созданной на базе отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины референтной лаборатории в период 1996–2010 гг. проводили диагностику онкогематологических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [23]. Согласно офи-

циальной статистике, в Украине когорта принимавших непосредственное участие в ликвидации последствий аварии в 1986 г. составила 260 870 человек (средняя доза облучения 140 мГр) и в 1987 г. — 43 366 человек (средняя доза облучения 90 мГр).

Всего нами обследовано 295 ликвидаторов с опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфоидной ткани (острые миелоидные и лимфоидные лейкозы, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы в фазе лейкемизации, множественная миелома, МДС). В этой группе различные формы МДС были диагностированы у 16 (5,42%) пациентов, тогда как в группе из 2697 человек, не подвергшихся облучению, — у 107 (3,70%). В последующие годы (2007–2012) МДС диагностированы еще у 4 ликвидаторов. Возраст пациентов, среди которых было 18 мужчин и 2 женщины, колебался от 33 до 78 лет и в среднем составлял 62 года. У 11 больных в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) была выявлена РА, у 2 — РАКС, у 7 — рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ-1 и РАИБ-2). МДС выявлены у 2 ликвидаторов в 1997 г., у 3 — в 1998 г., у 3 — в 1999 г., у 2 — в 2000 г., у 2 — в 2001 г., по 1 случаю в 2002–2005 гг.

Интересно также, что у 10 (3,39%) пациентов, находящихся под наблюдением в 1996–2010 гг., диагностирован ХММЛ, ранее считавшийся одной из форм МДС [10], а в настоящее время отнесенный к категории миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований [11]. Удельный вес ХММЛ среди онкогематологических заболеваний у лиц, не подвергшихся действию радиации, составил 3,11% [23]. Помимо этого, следует отметить, что у 7 (15,2%) из 46 ликвидаторов с ОМЛ были выявлены различные цитологические варианты, относящиеся к категории ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки, острый миеломоноцитарный лейкоз и острый эритролейкоз). Среди лиц, не подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации, ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, зарегистрированы в 1,5% случаев.

Таким образом, опыт Хиросимы и Нагасаки и результаты обследования ликвидаторов аварии на ЧАЭС позволяют признать, что развитие МДС, как и других форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, может быть связано с ионизирующей радиацией, несмотря на разный характер, продолжительность воздействия и уровень полученной дозы.

Возникающие при этом различные формы МДС, вероятно, должны быть отнесены к категории вторичных, подобных тем, что развиваются в результате применения алкилирующих препаратов и/или лучевой терапии. Актуальным является вопрос о клетках-мишенях и механизмах, лежащих в основе развития МДС, ассоциированных с действием ионизирующей радиации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital based statistics. *Int J Hematol* 2001; **73**: 405–10.
2. Dansey R. Myelodysplasia. *Curr Opin Oncol* 2000; **12**: 13–21.
3. Lichtman MA. Myelodysplasia or myeloneoplasia: thoughts on the nosology and clonal myeloid diseases. *Blood Cells Mol Dis* 2000; **26**: 572–81.
4. Finch SC. Myelodysplasia and radiation. *Radiat Res* 2004; **161**: 603–6.
5. The myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management (eds. By J.M. Bennett). N.Y.: Marcel Dekker, Inc. 2002. 528 p.
6. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, *et al.* Therapy-related myeloid neoplasms. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008; 127–9.
7. Gluzman DF. Leukemias and myelodysplastic syndromes following the Chernobyl accident. *Exp Oncol* 1996; **18**: 120–7.
8. Gluzman DF. Approaches for studying radiation-induced leukemia. *Stem cells* 1997; **12** (Suppl. 2): 243–9.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; **51**: 189–99.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman YW (eds). Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 351 p.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.
12. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, *et al.* Risk of myelodysplastic syndromes of people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* 2011; **29** (4): 428–34.
13. Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2012; **95**: 232–8.
14. Tomonaga M, Matsuo T, Carter RL, *et al.* Differential effects of atomic bomb irradiation in inducing major leukemia types: analysis of open-city cases including the Life Span Study cohort based upon update diagnostic system and the dosimetry system 1986 (DS 86). Radiation Effects Res Foundation Techn Rep 1993; 9–91.
15. Dyagil I, Adam M, Beebe GW, *et al.* Histologic verification of leukemia, myelodysplasia and multiple myeloma. Diagnoses in patients in Ukraine, 1987–1998. *Int J Hematol* 2002; **76**: 55–60.
16. Romanenko A, Finch S, Hatch M, *et al.* The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl clean-up workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res* 2008; **170**: 711–20.
17. Bebesko VA, Klymenko VI, Dyagil IS, *et al.* Hematological effects among Ukrainian population suffered from Chernobyl accident. In: Health effects after the Chernobyl accident. Kyiv: DIA, 2003; 104–28.
18. Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, *et al.* Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res* 2008; **170**: 721–33.
19. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 2007; **168**: 1–64.
20. Imamura N, Abe K, Oguma N. Incidence of point mutations of P53 suppressor oncogene in patients with myelodysplastic syndrome among bomb survivors: a 10 year follow up. *Leukemia* 2002; **16**: 154–6.
21. Harada H, Harada Y, Tanana H, *et al.* Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood* 2003; **101** (2): 673–80.
22. Zhariyganova D, Harada H, Harada Y, *et al.* High frequency of AML1/RUNX1 point mutations in radiation-associated myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2008; **49** (5): 549–55.
23. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Zavelevich MP, *et al.* Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010). *J Hematol Malignancies* 2012; **2**: 43–50.

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES
AND IONIZING RADIATION

*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, S.V. Koval,
N.K. Rodionova, M.P. Zavelevich, T.S. Ivanivskaya,
L. Yu. Poludnenko, N.I. Ukrainskaya, M.S. Shvydka*

Summary. *The comparative data on the different types of myelodysplastic syndromes (MDS) in Chernobyl clean-up workers and radiation-induced MDS seen in atomic bomb survivors in Japan more than 40 years after exposure are presented. The reasons of long latency of MDS and molecular genetic changes in hematopoietic stem cells are discussed.*

Key Words: myelodysplastic syndromes, ionizing radiation, Chernobyl clean-up workers.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Получено: 13.02.2014