

ӘОЖ 592 (591.9.593.1)

¹Н.Б. Зайпанова*, ¹М.Б. Зайпанова, ²А.М. Калимагамбетов¹Педиатрия және бала хирургиясы ғылыми орталығы,
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

*E-mail: nuri.com@mail.ru

Лейкоз ауруындағы хромосомалық бұзылыстардың түрлері және жиілігі

Мақалада лейкоз ауруына шалдыққан балалардың (n=19) жілік майының клеткаларындағы хромосомалық бұзылыстарының түрлері және кездесу жиілігі көрсетілген. Цитогенетикалық зерттеудің нәтижесінде лейкоз ауруының түріне байланысты хромосомалық мутациялардың сандық және құрылымдық ерекшеліктері анықталды. Хромосомалардың сандық және қосымша құрылымдық бұзылыстары 4 науқас балаларда анықталды, кездесу жиілігі 21,05% құрады. Хромосомалық абберациялар 18 науқастардың метафазалық клеткаларында табылды – 94,74%. Жеке хромосомалық абберациялардың түрлері бойынша кездесу жиілігі: транслокациялар – 63,16%, делециялар – 31,58%, маркерлік хромосомалар – 10,53% құрады. Кариотиптің мозаикалық варианттары 21,05% құрады. Анықталған құрылымдық ерекшеліктер: 11-ші хромосоманың қысқа иығының делециясы – del(11)(p14), 2 науқас балада анықталды. Сонымен бірге үшінші балада осы 11-ші хромосоманың қатысуымен транслокация табылды – t(11;14)(p13;q11). 3 науқас балада ұқсас транслокацияның түрі – t(8;21)(q22;q22), байқалды. Тағы бір ерекше нәтиже – Батыс Еуропада және Ресейде өте сирек кездесетін мутацияның түрі – del(6)(q21), зерттелген науқастарда 15,79% деңгейінде байқалды.

Түйін сөздер: хромосома, мутация, абберация, делеция, транслокация, лейкоз.

N.B. Zaypanova, M.B. Zaypanova, A.M. Kalimagambetov

The frequency and types of chromosomal abnormalities in leukemia

The paper presents the frequency and types of chromosomal aberrations in bone marrow cells in 19 children with leukemia. As a result of cytogenetic research to quantitative and structural features of chromosomal mutations, depending on the types of the disease. Numerical and structural chromosome aberrations were detected in 4 patients, the frequency of occurrence was 21.05%. Chromosomal aberrations were observed in 18 patients – 94.74%. By type of chromosomal aberration frequency was: translocation – 63.16%, deletions – 31.58%, marker chromosomes – 10.53%. The frequency of mosaic karyotypes options was 21.05%. In 2 patients with children of the same type installed chromosomal abnormalities involving 11 chromosome – del(11)(p14), the third patient also revealed a translocation involving chromosomes 11-th – t(11; 14)(p13; q11). In 3 patients a monotype translocation – t(8; 21)(q22; q22). Most rarely found in Western Europe and Russia mutation del(6)(q21) was observed in the patients examined at a frequency of 15.79%.

Key words: chromosome mutation, aberration, deletion, translocation, leukemia.

Н.Б. Зайпанова, М.Б. Зайпанова, А.М. Калимагамбетов

Частота и типы хромосомных нарушений при лейкозе

В статье приведены частота и типы хромосомных нарушений в клетках костного мозга у 19 детей при заболевании лейкозом. В результате цитогенетических исследований установлены количественные и структурные особенности хромосомных мутаций в зависимости от видов данного заболевания. Численные и структурные нарушения хромосом выявлены у 4-х больных, частота встречаемости составила 21,05%. Хромосомные абберации наблюдались у 18-ти больных – 94,74%. По типам хромосомных аббераций частота составила: транслокации – 63,16%, делеции – 31,58%,

маркерные хромосомы – 10,53%. Частота мозаичных вариантов кариотипов составила 21,05%. У 2-х больных детей установлены однотипные хромосомные нарушения с участием 11-ой хромосомы – $\text{del}(11)(p14)$, у третьего больного выявлена транслокация также с участием 11-ой хромосомы – $\text{t}(11;14)(p13;q11)$. У 3-х больных установлена однотипная транслокация – $\text{t}(8;21)(q22;q22)$. Наиболее редко встречающаяся в Западной Европе и России мутация $\text{del}(6)(q21)$ у обследованных больных наблюдалась с частотой 15,79%.

Ключевые слова: хромосома, мутация, абберация, делеция, транслокация, лейкоз.

Лейкоз – қан түзетін мүшелер жүйесінің қатерлі ісіктері. Ісік жілік майындағы клеткалардың шексіз өсуімен және сол жердегі қалыпты қан түзілу процесінің бұзылуымен сипатталады. Соның нәтижесінде қан түйіршіктерінің (эритроцит, тромбоцит) саны азайып, ал жетілмеген лейкоциттер саны көбейіп кетеді. Лейкоз иондаушы сәулелердің (радиацияның), кейбір химиялық заттардың (бензол, бензпирен, т.б.), вирустардың әсерінен пайда болады. Клиникалық сипаттамасы бойынша және қан клеткаларының цитохимиялық өзгерістеріне қарай лейкоздарды жедел және созылмалы деп бөледі [1, 2].

Жедел лейкоздар – жетілмеген бласттық қантүзу клеткалардың қалыпты сүйек миының орнын басып алуымен сипатталатын лейкоздың тез өрістейтін түрі. Жедел лейкоздар ісік клеткалардың түріне қарай екі ірі топқа бөлінеді: жедел лимфобластық лейкоз (ЖЛЛ) және жедел лимфобластық емес (миелогендік) лейкоз (ЖМЛ). ЖЛЛ көбіне балалық шақта, ал ЖМЛ ересек жастағыларда кездеседі. Жедел лейкоздар гемобластоздардың ең ауыр және жиі кездесетін түрі. Лимфобласты лейкоз жедел лейкоздардың 15% құрайды. Лимфобластық емес лейкоздарда ісік процесі миелоидтық өсіндінің бластық клеткаларынан дамиды. Ісік клеткалардың морфологиялық, цитохимиялық, иммунологиялық ерекшеліктеріне қарай жедел лейкоздардың әр тобында келесі түрлерін айырады: жедел лимфобласты лейкоз (ЖЛЛ). Оның бірнеше түрі бар: а) жалпы түрі (Т-, В-лимфоциттер емес түрі) – ЖЛЛ-дың 70% құрайды; ә) Т түрі – 25%; б) В түрі – 3-5%. Лейкоздың ЖЛЛ-дан басқа түрлері анықталған және олардың жиілігі белгілі: жедел миелобластық лейкоз (ЖМЛ) – 60% құрайды; жедел миеломонобластық лейкоз (ЖММЛ) – 20%; жедел монобластық лейкоз (ЖМНЛ) – 3-7%; жедел промиелоцитарлық лейкоз (ЖПРЛ) – 2-5%; жедел эритромиелоз (ЖЭМ) – 2-5%; жедел дифференциаланбаған лейкоз ЖДЛ – 2-3% [1,3].

Қазіргі таңда жалпы лейкоз ауруына шалдыққан науқастардың хромосомалық өзгерістері клиникалық және болжамдық көрсеткіштерді беретіні анықталды. Хромосомалардың диффе-

ренциалдық бояу әдісі енгізілген соң, тек диагноз қойылғанда ғана емес, аурудың динамикасын бақылауда да үлесі зор. Әр лейкоздың типіне қарай, өзінің арнайы хромосомалық өзгерістері бар екені дәлелденген. Мысалы, ЖЛЛ-да кездесетін гипердиплоидия жағдайында, яғни хромосомалар саны 50-ден артық болса, оның клиникалық болжамы жағымды екені мәлім. Ал, клиникалық болжамы жағымсыз болуының себебі «филадельфиялық» хромосоманың пайда болуы, яғни $\text{t}(9;22)$ [4]. Сонымен қатар, 5-ші және 7-ші хромосомалардың делециясы лимфобласты емес лейкозда кездесуі клиникалық болжам бойынша ауыр болады [5]. Мартынкевич И.С. (1999) жұмысының қорытындысы бойынша, егер ЖЛЛ дертіне шалдыққан науқастың кариотипінде тек қана гипредиплоидия кездессе клиникалық болжам жағымды екені дәлелденген. Егер де сандық өзгерістермен қатар хромосоманың құрылымдық өзгерістері байқалса аурудың клиникалық болжамы жағымсыз болады [1].

Жұмыстың мақсаты – лейкоз ауруына шалдыққан балалардың хромосомалық бұзылыстарының түрлерін және кездесу жиілігін анықтау.

Зерттеу материалдары және әдістер

Науқастардың сүйек кемігінің суспензиясына колхицин және RPMI қоректік ортасын белгілі көлемде қосып, 24 сағатқа термостатқа орналастырады. Соңында гипотониялық процесс жүргізіледі. Клеткалар спирт және сірке қышқылы (3:1) ерітіндісімен қатырылады. Хромосомалық препараттар термостатта үш күн аралығында толық кептіріледі және G-әдісі бойынша дифференциалды ретінде боялады [6].

Цитогенетикалық зерттеуге лейкоз ауруына шалдыққан 4-16 жас аралығындағы 19 балалардың метафазалық клеткалары алынды.

Зерттеудің нәтижелері және оларды талдау

XX ғасырдың соңғы он жылдықтарында қан ауруы – лейкомияға ұшыраған науқастарға ешқандай емшара жоқ деп, «өлім жазасымен» тең қарастырылған. Ал, бүгінгі күні жіті және со-

зылмалы лейкозға ұшыраған науқастар тек гематолог-дәрігердің ғана емес, сонымен қатар басқа да терапевт-дәрігерлердің бақылауында болатыны белгілі. Жаңа және нәтижелі химиотерапия әдістердің, бағаналы клеткалардың

тасымалдау арқасында көптеген науқастарда ремиссияға шығуы клиникалық, цитогенетикалық, иммунологиялық әдістерінің көрсеткіші арқылы байқалады [7-10]. Цитогенетикалық зерттеулердің нәтижелері төмендегі кестеде көрсетілген.

Кесте – Лейкоз ауруындағы хромосомалық бұзылыстардың түрлері

№	Кариотиптер	Лейкоздың түрі	Науқастардың саны және жасы
1.	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20] 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]	СМЛ	4 14-16 жаста
2.	45,X0,t(8;21)(q22;q22),del(12)(p12),-Y[20]	МДС	1 15 жаста
3.	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[20], 46,XY,t(8;21)(q22;q22)[20]	МДС	2 13-14 жаста
4.	46,XY[11]/47,XY, del(6)(q21),del(11)(q21),+mar[9]	ЖЛЛ	1 4 жаста
5.	46,XY[16]/57,XXY del(6)(q21),+4,+6,+8, +10,+14,+17,+18,+18,+21,+ mar[4]	ЖМЛ	1 4 жаста
6.	46,XX,t(11;14)(p13;q11)[20]	ЖЛЛ	1 10 жаста
7.	46,XY[3]/46, XY,t(8;17)(q22;p13)[17]	ЖМЛ	1 8 жаста
8.	46,XY,t(4;22;21)(q34;q11;p12)[20]	СМЛ	1
9.	46,XX,t(11;?)(p15;q11)[20]	ЖМЛ	1 4 жаста
10.	46,XX[15]/47,XX,add(6)(p25);+8,+9,-2[2]/ 47,XX,del(8)(q22);+8;+8;-21[3]	ЖМЛ	1 15 жаста
11.	45,XX,del(11)(p14),-7[4]/45,XX,-7[16]	ЖЛЛ	1 10 жаста
12.	46,XX,del(11)(p14)[20]	ЖЛЛ	1 8 жаста
13.	46,XY[5]; 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[15]	ЖЛЛ	2 9 жаста
14.	46,XY,del(6)(q21)[20]	ЖМЛ	1 10 жаста
Ескерту: [20] – зерттелген метафазалық клеткалар саны			

Созылмалы миелобласты лейкоз (СМЛ) диагнозы қойылған 4 балада «филадельфиялық» хромосоманың түрі – t(9;22)(q34;q11), яғни 9-шы және 22-шы хромосомалардың арасындағы транслокация, кездесті, жиілігі 21,05% құрады. Айта кететін жай, бұл өзгеріс тек жастары 14-тен асқан балаларда байқалды.

Миелодисплазивті синдром диагнозымен 3 (15,79%) балада t(8;21)(q22;q22) хромосомалық өзгеріс анықталды, сонымен қатар жыныс хромосомасына әсер еткен 1 жағдай кездесті.

ЖЛЛ-да 11-ші хромосоманың делециясы 3 науқаста кездесті, бірақ 2 балада del(11)(p14) аймағында, ал 1 балада t(11;14)(p13;q11) айма-

ғында кездесті. 2 балада химиотерапиядан соң сандық өзгерістер байқалды: 1 науқаста 16 метафазасында 46, XY, ал 4 метафазада 57, XXY, del(6)(q21), +4, +6, +8, +10, +14, +17, +18, +18, +21, +mar хромосомалық мутациялар кездесті. 2 науқаста 15 метафазасында 46, XX хромосомалық жиынтығы, 2 метафазасында 47, XX, add(6)(p25); +8, +9, -2 сандық және құрылымдық өзгерістер, сол науқастың 3 метафазасында 47, XX, del(8)(q22); +8; +8; -21 өзгерістер анықталды.

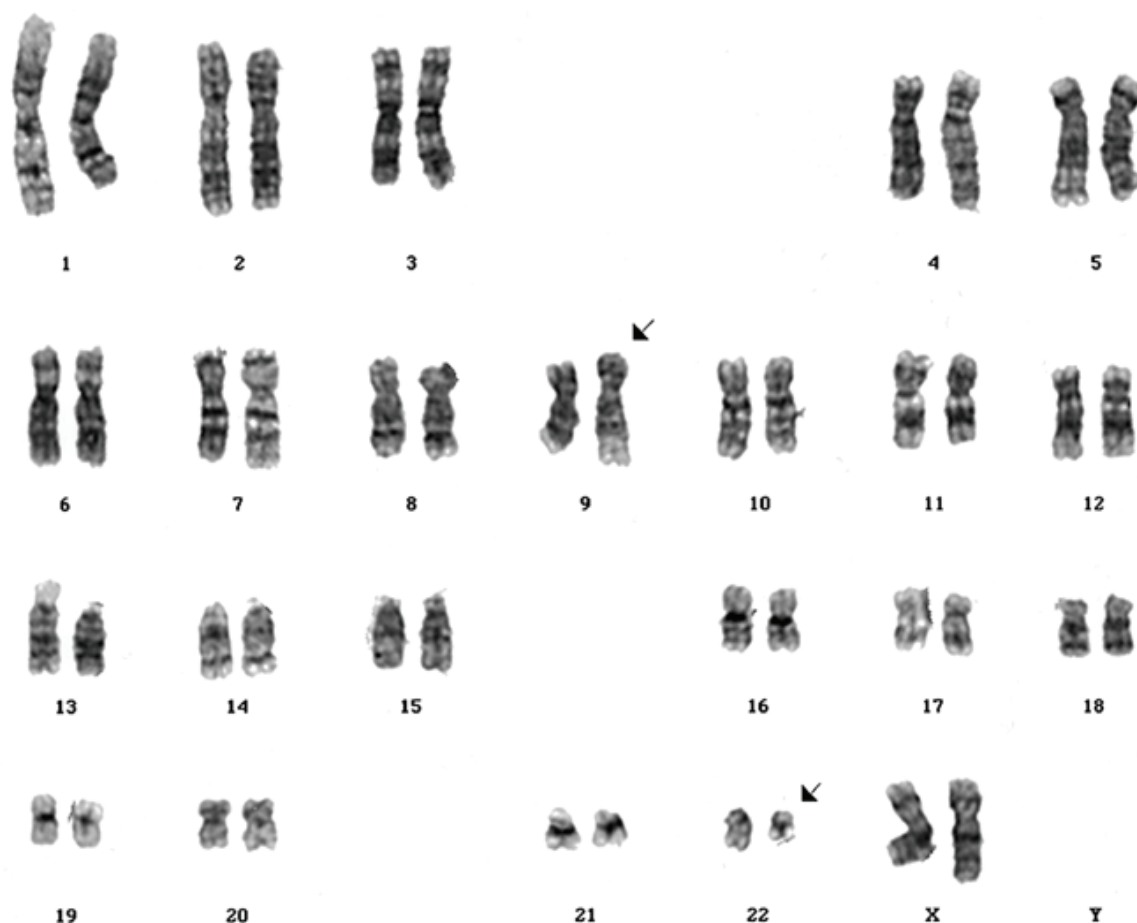
Көптеген әдебиеттердің мәліметтері бойынша химиотерапиядан соң полиплоидты клеткалардың кездесетіні мәлім. Егер метафазада абберацияға ұшыраған хромосомалар жоқ болса,

тек саны жағынан өзгерістер байқалса, аурудың жағымды болуын болжамдайды. Егер де саны жағынан және қосымша хромосомалық абберациялар байқалса болжам жағымсыз деп саналады [5,11].

Тағы бір айта кететін жағдай ЖЛЛ және ЖМЛ 3 балада $\text{del}(6)(\text{q}21)$ байқалды. Бұл құрылымдық мутацияның кездесу жиілігі 15,78% құрады. 6-шы хромосоманың ұзын иығындағы делеция Батыс Еуропада және Ресейде өте сирек кездесетін хромосомалық мутацияның түрі ретінде есептелінеді [12]. Яғни, осы құрылымдық мутация Қазақстанда лейкоз ауруында жиірек кездеседі деп айтуға болады. Суретте СМЛ-да жиі кездесетін $\text{t}(9; 22)(\text{q}34; \text{q}11)$ хромосомалық

мутация көрсетілген. Сонымен, лейкоз ауруына шалдыққан балалардың хромосомалық сандық және құрылымдық бұзылыстары ерекше болып келеді. Лейкоз ауруының түріне қарай мутациялардың ерекшеліктері, 19 балада хромосомалардың сандық, қосымша сапалық өзгерістері 21,05% және тек құрылымдық өзгерістері 94,74% анықталды.

Лейкоз ауруына шалдыққан науқастардың хромосомалық өзгерістерін бақылау, яғни цитогенетикалық талдау жүргізу, клиникада қауіпті аурудың өту барысын, болжамын анықтауда, арнайы емшара таңдауда, сонымен қатар ең басты көмегі лейкоздың типін анықтауда басты рөл атқарады.



Сурет – Созылмалы лейкоздың транслокациялық формасы – $\text{t}(9; 22)(\text{q}34; \text{q}11)$

Әдебиеттер

- 1 Абдулкадыров К.М., Моисеев С.И., Мартынкевич И.С. Цитогенетические исследования в диагностике и лечении больных разными вариантами острого лейкоза при трансплантации костного мозга. – М., 1999. – 129 с.
- 2 Абдулкадыров, К.М. Гематология: новейший справочник / под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; – СПб.: Сова, 2004. – 928 с.
- 3 Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. Slovak, M.L., Willman, C.L., Godwin, J.E., Anderson, J.E., Petersdorf, S.H. Age and acute myeloid leukemia//Blood. – Vol. 107(9). – 2006. – P. 3481-3485.
- 4 Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H., Donato N., Nicoll J., Paquette R., Cortes J., O'Brien S., Nicaise C., Bleickardt E., Blackwood-Chirchir M.A., Iyer V., Chen T.T., Huang F., Decillis A.P., Sawyers C.L. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias //N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354 (24). – P. 2531–41.
- 5 Мартынкевич И.С. Цитогенетические исследования в диагностике и лечении больных различными вариантами острого лейкоза и при трансплантации костного мозга: дис. канд. биол.наукю – СПб.: С.-Петербург. гос.ун-т, 2000. – 129 с.
- 6 Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей . – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 909 с.
- 7 Cutler C., Antin J.H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review//Stem Cells. – Vol. 19 (2). – 2001. – P. 108–17.
- 8 Appelbaum F.R., Rowe J.M., Radich J., Dick J.E. Acute myeloid leukemia // Haematology (Am.Soc.Hematol.Educ.Program.). – 2001. – P. 62-86.
- 9 Сирман В.М, Сирман Я.В. Проблемные вопросы клеточной трансплантации //Трансплантология. – 2004. – Т.7. – №3. – С.58–67.
- 10 Backer U., Haferlach T., Kern W., Haferlach C., Schnittger S. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia //Haematologica. – 2007. – Vol. 92(6). – P. 744-752.
- 11 Orozco J.J., Appelbaum F.R. Unfavorable, complex and monosomal karyotypes: the most challenging forms of acute myeloid leukemia//Oncology (Williston Park). – 2012. – Vol.26(8). – P. 706-712.
- 12 Wong K.F., Chan J.K., Kwong Y.L. Identification of del(6)(q21q25) as a recurring chromosomal abnormality in putative NK cell lymphoma/leukaemia//Br. J. Haematol. – 1997. – Vol.98(4). – P. 922-926.

References

- 1 Abdulkadyrov K.M., Moiseev S.I., Martynkevich I.S. Citogeneticheskie issledovaniya v diagnostike i lechenii bol'nyh raznymi variantami ostrogo lejkoza pri transplantacii kostnogo mozga. – М., 1999. – 129 s.
- 2 Abdulkadyrov, K.M. Gematologiya: novejsij spravocnik /Pod obshh. red. K.M. Abdulkadyrova. М.: Jeksmo; SPb.: Sova, 2004. – 928 s.
- 3 Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. Slovak, M.L., Willman, C.L., Godwin, J.E., Anderson, J.E., Petersdorf, S.H. Age and acute myeloid leukemia//Blood. – Vol. 107(9). – 2006. – P. 3481-3485.
- 4 Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H., Donato N., Nicoll J., Paquette R., Cortes J., O'Brien S., Nicaise C., Bleickardt E., Blackwood-Chirchir M.A., Iyer V., Chen T.T., Huang F., Decillis A.P., Sawyers C.L. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias//N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354 (24). – P. 2531–41.
- 5 Martynkevich I.S. Citogeneticheskie issledovaniya v diagnostike i lechenii bol'nyh razlichnymi variantami ostrogo lejkoza i pri transplantacii kostnogo mozga: dis. kand. biol.nauk: /S.-Peterburg. gos.un-t. – SPb., 2000. – 129 s.
- 6 Rumjancev A.G., Maschan A.A. Transplantacija gemopojeticheskikh stvolovyh kletok u detej / – М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2003. – 909 s.
- 7 Cutler C., Antin J.H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review//Stem Cells. – Vol. 19 (2). – 2001. – P. 108–17.
- 8 Appelbaum F.R., Rowe J.M., Radich J., Dick J.E. Acute myeloid leukemia//Haematology (Am.Soc.Hematol.Educ.Program.). – 2001. – P. 62-86.
- 9 Sirman V.M, Sirman Ja.V. Problemnye voprosy kletочноj transplantacii //Transplantologiya. – 2004. – Т.7. – № 3. – С.58–67.
- 10 Backer U., Haferlach T., Kern W., Haferlach C., Schnittger S. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia //Haematologica. – 2007. – Vol. 92(6). – P. 744-752.
- 11 Orozco J.J., Appelbaum F.R. Unfavorable, complex and monosomal karyotypes: the most challenging forms of acute myeloid leukemia//Oncology (Williston Park). – 2012. – Vol.26(8). – P. 706-712.
- 12 Wong K.F., Chan J.K., Kwong Y.L. Identification of del(6)(q21q25) as a recurring chromosomal abnormality in putative NK cell lymphoma/leukaemia//Br. J. Haematol. – 1997. – Vol.98(4). – P. 922-926.