

С. В. АНДРЕЕВА (Киев)

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» <asvetla@rambler.ru>

Приведены результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга 70 детей и подростков в возрасте от 1 до 18 лет с миелодиспластическим синдромом (МДС). Среди них было 29 девочек и 41 мальчик. По категориям МДС регистрировали рефрактерную анемию (РА), рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (РЦМД) и рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) – 30, 29 и 11 больных соответственно. В клетках костного мозга выявлен широкий спектр мозаичных клонов: 1) нормальный и околотетраплоидный; 2) аномальный и нормальный; 3) аномальный околотетраплоидный и нормальный; 4) эволюция клональных аномалий хромосом и 5) независимые клоны. Нормальный клон отмечался у 18,6 % больных. При МДС кариотипы клеток костного мозга характеризовались высокой частотой несбалансированных (85,7 %) и околотетраплоидных (45,7 %) клонов. Среди типов структурных перестроек во всех исследованных категориях преобладала делеция – 48,6 %; по исследуемым категориям РА, РЦМД и РАИБ – 50, 41,4 и 45,4 % соответственно. Чаще всего в структурные перестройки при МДС вовлекались хромосомы (Хр) 9, 3 и 11, при РА – Хр 9 и 11, при РЦМД – Хр 3, 11, 17 и 10, при РАИБ – Хр 3 и 9.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, хромосомные аномалии, дети.

Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в изучении миелодиспластического синдрома (МДС), в настоящее время известны лишь общие черты его патогенеза. Значение отдельных звеньев недостаточно изучено. Парадокс сосуществования увеличения аномального клона и повышенной гибели клеток характеризует МДС как один из наиболее сложных гематологических синдромов. Заболевание характерно для взрослых и редко встречается в детском возрасте. Рефрактерная анемия (РА) – наиболее частый подтип МДС у детей и выявляется в половине случаев [17]. В детском возрасте заболевание трудно диагностировать, особенно при отсутствии повышенного количества бластных клеток. МДС в этом возрасте имеет особые свойства, связанные с врожденными (конституциональными) заболеваниями. Частота их вовлечения в злокачественный процесс выявляется у 1/3 больных [3]. В связи с тем, что при МДС у 30–55 % больных детей выявляют клональные хромосомные аномалии, цитогенетические исследования играют главную роль при установлении диагноза, оценке прогноза и трансформации в острый лейкоз (ОЛ) [6].

Современная классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) была разработана на основании данных, полученных при анализе материала взрослых больных с МДС [7]. На цитогенетическом уровне выявляются как количественные (три- и моносомия), так и структурные аномалии хромосом (Хр) – делеция, транслокация, изохромосома, инверсия, маркерная хромосома [20, 25, 26]. Явление гипердиплоидии описано при МДС у больных детей [2]. Хромосомы вовлекаются в количественные перестройки с различной частотой. Чаще всего такие перестройки регистрируются в виде трисомии Хр 8 (4,2–20,5 %) [15], моносомии Хр 5 (8 %) [9] и Хр 7 (5,7–15 %) у взрослых больных [12, 23] и у 41,2 % больных детей [21, 28].

Из структурных аномалий хромосом общим механизмом трансформации нормальной гемопоэтической клетки в аномальную является делеция [5, 18], в связи с чем выделяют три синдрома, связанные с делецией длинного плеча: 5q-, 7q- и 20q-синдром, встречающиеся среди взрослых больных с частотой 7–42; 5,7–15 и 5 % соответственно [1, 13, 14].

Из других аномалий хромосом следует выделить делеции длинного плеча Хр 9, 11, 13, 20, короткого плеча Хр 12 [1, 5, 12, 15, 18, 19, 23,].

Аномалии короткого и длинного плеча Хр 17 выявляют в 11,9 % случаев и связаны они с агрессивным течением заболевания, короткой продолжительностью жизни и быстрой трансформацией в ОЛ [11, 16].

Транслокация редко встречается при МДС. Часто это аномалии Хр 11 по диску 11q23: t(11;19)(q23;p13.1), t(11;16)(q23;p13), t(11;12)(q23;q13) [27], Хр 9 по диску 9q34 в виде транслокации t(9;22)(q34;q11) (2 % у взрослых больных) [10].

При МДС вовлечение дисков 3q21 и 3q26 в виде инверсии inv(3)(q21q26) и t(3;3)(q21;q26) классифицируют как 3q21q26-синдром, связанный с нарушениями мегакариопоэза, повышенным количеством тромбоцитов и неблагоприятным прогнозом. Частота выявления данной аномалии составляет 7 % [8].

Комплексные аномалии хромосом (эволюция клона) приводят к прогрессированию заболевания и летальному исходу за короткий период. Усложнение кариотипа сопровождается несбалансированностью генома в основном за счёт делеций. При этом наблюдаются три- и моносомии, маркерные хромосомы и дополнительный материал неизвестного происхождения. Среди взрослых больных частота эволюции хромосомных аномалий отмечается у 60 %. Одновременное наличие структурно сбалансированной перестройки (транслокации) и количественных аномалий может свидетельствовать о многоуровневом процессе лейкогенеза при МДС [4].

Таким образом, цитогенетическое исследование МДС проведено в основном у взрослых больных и характеризуется широким спектром количественных и структурных перестроек хромосом, часто проявляющихся в феномене эволюции клональных аномалий хромосом в клетках костного мозга (КМ).

Цель исследования – изучение структуры кариотипов, типов структурных аномалий, вовлечение хромосом в количественные и структурные перестройки в клетках костного мозга у детей с МДС.

Материалы и методы. В анализ включены случаи МДС, зарегистрированные на протяжении 1992–1996 гг. и 2003–2009 гг. Анализ кариотипа проводили в клетках костного мозга у 70 больных при установлении диагноза. Основную группу составили 70 больных с МДС (29 девочек и 41 мальчик) в возрасте от 1 до 18 лет, средний возраст – 10,7 года. Среднее количество лейкоцитов составило $4,6 \cdot 10^9$ в 1 л [$(1-41,5) \cdot 10^9$ в 1 л], гемоглобина – 76,9 г/л (34–116 г/л), тромбоцитов – $108,9 \cdot 10^9$ в 1 л [$(1-1380) \cdot 10^9$ в 1 л]. В КМ отмечали аплазию разной степени гранулоцито- и мегакариопоэза, во всех случаях – с признаками дизэритропоэза (мегалобластоз, диссоциация созревания ядра и цитоплазмы эритрокариоцитов, наличие бинуклеарных форм, повышенное содержание «междядерных и межцитоплазматических мостиков», аномальные формы нормоцитов), с диспластическими изменениями элементов гранулоцитарного ряда и аномальными формами мегакариоцитов (микроформы, одноядерные, нефункционирующие). Согласно данным трепанобиопсии, у 23 больных отмечали снижение клеточности КМ, у 47 КМ был нормоклеточным, у 68 регистрировали фиброз стромы, а у 2 – фиброз стромы и жировое замещение кровяных клеток КМ в соотношении 1 : 4.

При анализе учитывали клинико-гематологические показатели: пол, возраст, тип опухоли по классификации ВОЗ [7]. Увеличение печени (более 5 см) выявлено у 46 (37,4 %), селезёнки (более 5 см) – у 39 (31,7 %), поражение центральной нервной системы – у 14 (11,4 %), геморрагический синдром – у 28 (22,8 %).

Для цитогенетического исследования препараты метафазных хромосом готовили по общепринятой методике [22] и окрашивали GTG-методом. Выявленные хромосомные аномалии описывали в соответствии с международной номенклатурой ISCN 2009 [24]. Учитывали только клональные аномалии хромосом. Нормальным считали кариотип, когда не менее чем в 20 проанализированных и 10 кариотипированных метафазных клетках не было выявлено хромосомных аномалий.

Кариотипы клеток КМ в соответствии со структурными особенностями клонов были сгруппированы таким образом: нормальный клон (Н), нормальный и околотетраплоидный клоны ($H/4n\pm$), аномальный клон (А), аномальный и нормальный клоны (А/Н), аномальный, околотетраплоидный и нормальный клоны ($A/4n\pm/H$), эволюция клона (Э) и независимые клоны (НК).

Анализ результатов исследования проводили с помощью программы "EXCEL".

Результаты и их обсуждение. Анализ хромосомных аномалий показал, что кариотипы клеток КМ были представлены семью различными по структуре клонами (рис. 1).

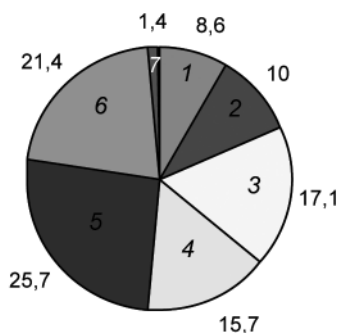


Рис. 1. Процентное распределение кариотипов по структуре клонов в клетках костного мозга больных детей с миелодиспластическим синдромом:

1 – Н; 2 – Н/4n±; 3 – А; 4 – Н/А; 5 – А/4n±/Н; 6 – Э; 7 – НК

Согласно полученным результатам анализа кариотипов относительно структуры клонов в целом по группе МДС, частота нормального клона (Н) составила 6 (8,6 %) случаев, а с учётом случаев мозаичного кариотипа ($H/4n\pm$) – 18,6 %, что почти в 2 раза меньше, чем в других исследованиях (33–55 %) [6]. Чаще всего встречались мозаичные клоны, состоящие из аномального, околотетраплоидного и нормального клонов ($A/4n\pm/H$) – 18 (25,7 %), а также для эволюции клональной аномалии хромосом (Э) – 15 (21,4 %), т. е. частота последней была значительно меньше, чем у взрослых [4].

Анализ частоты количественных аномалий хромосом относительно пloidности в исследуемых образцах КМ показал, что у больных с МДС среди аномальных клонов чаще всего выявляли псевдодиплоидные клоны (40 %). Представляет интерес наличие гипердиплоидных клонов в 11,4 % случаев (8,6 % – с гипердиплоидией от 47 до 50 хромосом и 2,8 % – с гипердиплоидией более 50 хромосом). Как дополнительный почти в половине случаев (45,7 %) выявляли околотетраплоидный клон (табл. 1).

Таблица 1. Распределение количественных аномалий хромосом относительно пloidности в клетках костного мозга у детей с миелодиспластическим синдромом

Уровень пloidности	Наблюдения	
	абс. ед.	%
Диплоидный	10	14,3
Псевдодиплоидный	28	40
Гиподиплоидный	10	14,3
Гипердиплоидный (47–50 хромосом)	6	8,6
Гипердиплоидный (более 50 хромосом)	2	2,8
Дополнительный околотетраплоидный	32	45,7

В формирование гипердиплоидий вовлекались девять хромосом. Среди количественных аномалий зафиксирована трисомия Хр 8 и 21 (по 3 случая – 4,2 %),

маркёрная хромосома (2 случая), Хр 4, 6, 12, 16, 17, 18, 19 (по 1 случаю). При формировании гиподиплоидии происходила потеря восьми хромосом, в частности выявлена моносомия Хр 7 (4 случая – 5, 7 %), половой Хр X (3 случая), Хр 5, 9, 12, 18, 21 и 22 (по 1 случаю). Таким образом, в результате количественных и структурных перестроек дисбаланс генома гемопоэтических клеток отмечен в 85,7 % случаев, а частота трисомии Хр 8 совпадала с таковой у взрослых [15, 28]. Моносомия Хр 7 встречалась в 7 раз реже, чем в аналогичном исследовании S. C. Polychronopoulou и соавт. [21], но совпадала с частотой у взрослых с МДС [12, 23].

Нами зарегистрирован широкий спектр типов структурных перестроек – делеция, пара- и перичентрическая инверсия, транслокация, изохромосома и инсерция при МДС и среди этих перестроек преобладала делеция (34 случая, или 48,6 %), что совпадает с данными литературы для взрослых [5, 18] и парацентрическая инверсия (11 случаев, или 15,7 %) (рис. 2).

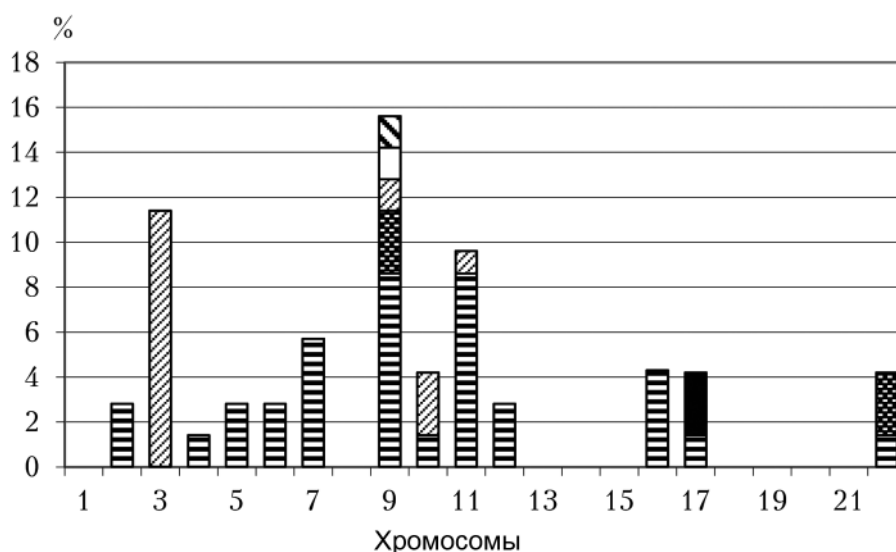


Рис. 2. Процентное распределение типов структурных перестроек в клетках костного мозга у детей с миелодиспластическим синдромом:

▨ – делеция; ▤ – инверсия парацентрическая; ▩ – транслокация; □ – инверсия перичентрическая; ▧ – инсерция; ■ – изохромосома

В структурные перестройки вовлекались тринадцать хромосом. Чаще это были Хр 9 (по 6 дискам 9p12, 9p23, 9p24, 9q12, 9q22, 9q34), Хр 3 (8 случаев, или 16 событий, по 2 дискам 3q21, 3q26) и Хр 11 (по дискам 11q14, 11q21, 11q23). В 1 случае регистрировали транслокацию $t(9;22)(q34;q11)$, характерную для хронического миелоидного лейкоза и описанную при ОЛ и МДС. Появление изохромосомы длинного плеча $i(17)(q10)$, делеции длинного плеча Хр 5, 7 и 11 может свидетельствовать о вторичных генетических изменениях (рис. 3).

С учётом классификации ВОЗ больные были разделены на три группы: I – рефрактерная анемия (РА), II – рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией с или без кольцевых сидеробластов (РЦМД), III – рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ).

Наибольшими были группы с РА и РЦМД – 30 (42,8 %) и 29 (41,4 %) больных, что соответствует данным литературы [17]. Группа больных с РА состояла из 15 девочек и 15 мальчиков в возрасте от 2 мес до 17,5 года (средний возраст – 10,7 года). Среднее количество лейкоцитов составляло $4,2 \cdot 10^9$ в 1 л [$(1-10,6) \cdot 10^9$ в 1 л], гемоглобина – 74,9 г/л (34–116 г/л), тромбоцитов – $187,8 \cdot 10^9$ в 1 л [$(1-1380) \cdot 10^9$ в 1 л]. Частота нормального клона (Н) составила 13,3 % (4 случая), а в сочетании с мозаичным кариотипом, состоящим из нормального и околоте-траплоидного клонов ($H/4n\pm$), – 23,3 % (7 случаев).

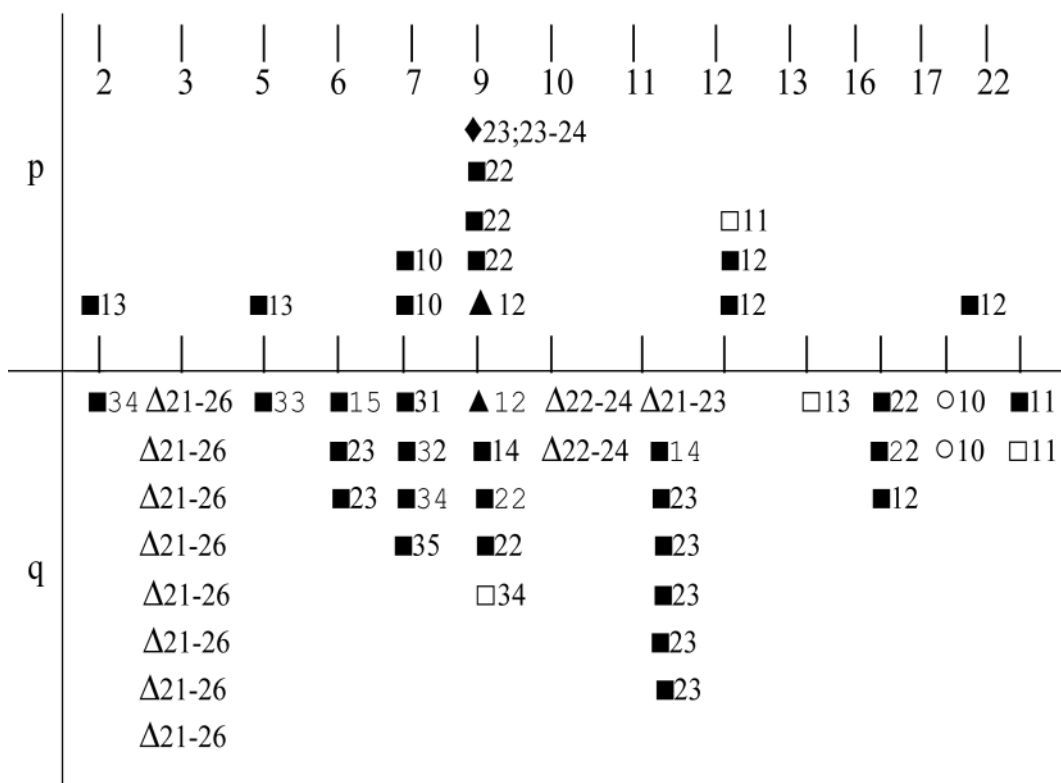


Рис. 3. Распределение различных типов перестроек в клетках костного мозга у детей с миелодиспластическим синдромом:

■ – делеция, □ – транслокация, ○ – изохромосома, ▲ – перичентричная инверсия, Δ – парацентричная инверсия, ◆ – инсерция; p – короткое плечо, q – длинное плечо

Кариотипы клеток КМ при РА у больных детей относительно структуры клонов были представлены семью типами. Процентное распределение кариотипов по структуре клонов изображено на рис. 4.

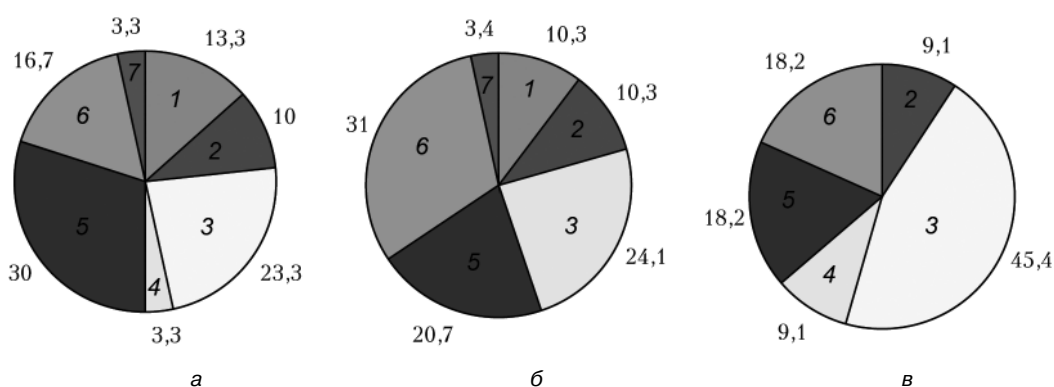


Рис. 4. Процентное распределение кариотипов в соответствии со структурой клонов в клетках костного мозга у больных с разными вариантами миелодиспластического синдрома:

a – рефрактерная анемия; б – рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; в – рефрактерная анемия с избытком бластов; 1 – Н; 2 – Н/4n±; 3 – А; 4 – Н/А; 5 – А/4n±/Н; 6 – Э; 7 – НК

Чаще всего регистрировали кариотипы, состоящие из аномального и аномального, нормального и околотетраплоидного клонов (23,3 и 30 % соответственно).

Частота регистрации эволюции клональных аномалий хромосом составила 16,7 %. Частота дополнительного нормального клона в составе мозаичного кариотипа в сочетании с аномальным клоном отмечена в 50 % случаев.

В группе с РЦМД возраст больных составил 2,4–18 лет (средний возраст – 11,1 года). Девочек в группе было в 2 раза меньше, чем мальчиков (9 и 20 соответственно). Среднее содержание лейкоцитов составило $3,2 \cdot 10^9$ в 1 л [(0,88–6,4) $\cdot 10^9$ в 1 л], гемоглобина – 73,9 г/л (52–108 г/л), тромбоцитов – $56,2 \cdot 10^9$ в 1 л [(3,2–276) $\cdot 10^9$ в 1 л].

Кариотипы клеток КМ в этой группе были представлены пятью типами клонов. Нормальный кариотип (Н) выявляли в 10,3 %, мозаичный кариотип (сочетание нормального и околотетраплоидного клонов – Н/4n±) – в 23,3 %. Такую же частоту наблюдали для других мозаичных кариотипов: аномальный, околотетраплоидный и нормальный клоны. Частота находок эволюции клональных хромосомных аномалий была выше, чем при РА (31 % против 16,7 %). Частота дополнительных нормальных клонов в составе мозаичного кариотипа вместе с аномальным клоном составила 37,9 %.

В группу с РАИБ вошли 11 (15,7 %) больных в возрасте 1–16,8 года (средний возраст – 12 лет), 5 девочек и 6 мальчиков. Среднее количество лейкоцитов было более чем в 2 раза выше по сравнению с группой РЦМД и составило $8 \cdot 10^9$ в 1 л [(1,5–41,5) $\cdot 10^9$ в 1 л], гемоглобина – 86,5 г/л (68–127 г/л), тромбоцитов – $65,5 \cdot 10^9$ в 1 л [(1–249) $\cdot 10^9$ в 1 л], бластных клеток в КМ – 8,8 % (6–10 %), бластных клеток в периферической крови (ПК) – 6,1 % (0–18 %).

Чаще всего выявляли кариотип с аномальным клоном (45,4 %). Ни в одном случае не отмечен нормальный клон, а мозаичный кариотип, состоящий из нормального и околотетраплоидного клонов (Н/4n±), – в 9,1 % случаев. Частота встречаемости эволюции клональных аномалий хромосом была сопоставима с РА (18,2 %). Частота дополнительных нормальных клонов в мозаичном кариотипе в сочетании с аномальным клоном составила 36,4 %.

Анализ частоты количественных аномалий хромосом относительно пloidности показал, что у больных в группе РА среди аномальных клонов чаще всего выявляли псевдодиплоидные клоны (46,6 %). Как дополнительный почти в 1/4 случаев отмечен околотетраплоидный клон – 23,8 % (табл. 2). Среди количественных аномалий зарегистрирована трисомия Хр 12, 16, 17, 18, 21, маркерная хромосома и моносомия Хр 18, 21, 22, потеря половой Хр Х (по 1 случаю).

В группе РЦМД среди аномальных клонов приблизительно в 1/3 случаев выявлен псевдодиплоидный клон (31 %). Почти в 1/4 случаев регистрировали гиподиплоидные клоны (24,1 %), в более чем половине случаев (55,2 %) – дополнительный околотетраплоидный клон. Среди количественных аномалий хромосом выявлена трисомия Хр 21 (2 случая), Хр 8, 18, маркерная хромосома (по 1 случаю), моносомия Хр 7 (3 случая), потеря половой Хр Х (2 случая), Хр 5, 7, 9, 12, 18, 22 (по 1 случаю).

Таблица 2. Распределение количественных аномалий хромосом относительно пloidности в клетках костного мозга у детей с различными вариантами миелопластического синдрома

Уровень пloidности	РА		РЦМД		РАИБ	
	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%
Диплоидный	3	10	4	13,8	3	27,3
Псевдодиплоидный	14	46,6	9	31	5	45,4
Гиподиплоидный	2	6,7	7	24,1	1	9,1
Гипердиплоидный (47–50 хромосом)	3	10	3	10,3	0	0
Гипердиплоидный (более 50 хромосом)	1	3,3	0	0	1	9,1
Дополнительный околотетраплоидный	12	40	16	55,2	4	36,4

В группе РАИБ чаще всего (почти в половине случаев) выявляли псевдодиплоидные клоны (45,4 %), дополнительный околотетраплоидный клон – в 36,4 % случаев. Среди количественных аномалий хромосом отмечена трисомия Хр 8 (2 случая), Хр 4, 6, 19, 21 (по 1 случаю), моносомия Хр 7 (1 случай). Таким образом, количественные и структурные аномалии более чем в половине случаев привели к формированию несбалансированного генома клеток КМ. Его частота при различных вариантах МДС распределялась следующим образом: РЦ – 66,6 %, РЦМД – 65,4 % и РАИБ – 63,6 %.

При РА регистрировали широкий спектр типов структурных перестроек – делецию, перичентрическую инверсию, транслокацию, инсерцию и изохромосому. Как и в целом, по группе доминировала делеция (15 случаев, 50 %). В структурные перестройки вовлекалось девять хромосом и среди них чаще всего Хр 9 по дискам 9p23, 9p24, 9q22, 9q34, при этом в 1 случае это была транслокация t(9;22)(q34;q11) и Хр 11 (по дискам 11q14, 11q23).

В случаях РЦМД зафиксировано только 2 типа структурных перестроек – делецию и парацентрическую инверсию. Как и при РА, доминировала делеция (41,4 %). В структурные перестройки вовлекалось также девять хромосом. Чаще это были Хр 3 (по дискам 3q21, 3q26), Хр 11 (по дискам 11q21 и 11q23), Хр 7 (3 случая по дискам 7p10 и 7q31), Хр 10 (по дискам 10q22, 10q24).

В группе РАИБ выявлено 3 типа перестроек – делецию, пара- и перичентрическую инверсию и транслокацию. Как и при других вариантах МДС, доминировала делеция (45,4 %). В структурные перестройки вовлекалось шесть хромосом, среди них чаще всего Хр 3 (по дискам 3q21, 3q26) и Хр 9 (по дискам 9p12, 9p22, 9q12).

Выводы. Таким образом, при МДС регистрируется широкий спектр мозаичных клонов: 1) нормальный и околотетраплоидный; 2) аномальный и нормальный; 3) аномальный околотетраплоидный и нормальный; 4) эволюция клональных аномалий хромосом; 5) независимые клоны, высокая частота несбалансированных (МДС – 85,7 %, РА – 90 %, РЦМД – 86,2 % и РАИБ – 72,7 %) и околотетраплоидных (45,7; 40; 55,2 и 36,4 % соответственно) клонов. Отмечена низкая частота встречаемости нормальных клонов (18,6 %). Среди типов структурных перестроек во всех исследованных группах преобладала делеция: в целом при МДС – 48,6 %, по исследуемым группам РА, РЦМД и РАИБ – 50; 41,4 и 45,4 % соответственно, а чаще всего в структурные перестройки при МДС вовлекались Хр 9, 3 и 11, при РА – Хр 9 и 11, при РЦМД – Хр 3, 11, 17 и 10, при РАИБ – Хр 3 и 9.

Список литературы

1. *Chen L., Li J., Zhu Y. et al.* Conventional and molecular cytogenetic feature of myelodysplastic syndrome in China // *Exp. Oncol.* – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 299–303.
2. *De Souza Fernandez T., Ornellas M. H., Tavares Rde C. et al.* Hyperdiploid karyotype in a child with hypocellular primary myelodysplastic syndrome // *Eur. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 71, N 5. – P. 399–401.
3. *Elghetany M. T.* Myelodysplastic syndromes in children: a critical review of issues in the diagnosis and classification of 887 cases from 13 published series // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131, N 7. – P. 1110–1116.
4. *Ganly P., McDonald M., Spearing R., Morris C. M.* Constitutional t(5;7)(q11;p15) rearranged to acquire monosomy 7q and trisomy 1q in a patient with myelodysplastic syndrome transforming to acute myelocytic leukemia // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol. 149, N 2. – P. 125–130.
5. *Gozzetti A., Calabrese S., Crupi R. et al.* Deletion 9q in a patient with concomitant myelodysplasia and non-Hodgkin lymphoma // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2007. – Vol. 175, N 2. – P. 177.
6. *Haase D., Germing U., Schanz J. et al.* New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients // *Blood.* – 2007. – Vol. 110, N 13. – P. 4385–4395.
7. *Hasle H., Baumann I., Bergstrasser E. et al.* International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 18. – P. 2008–2016.
8. *Hofmann W-K., Lubbert M., Hoelzer D., Koeffler H. Ph.* Myelodysplastic syndromes // *J. Hematol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1–8.

9. Kartraji H., O'Brien S., Ravandi F. et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities: how does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, N 22. – P. 5202–5209.
10. Keung Y. K., Beaty M., Powell B. L. et al. Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature // *Leuk. Res.* – 2004. – Vol. 28, N 6. – P. 579–586.
11. Lazarevic V., Djordjevic V., Magic Z. et al. Refractory anemia with ring sideroblasts associated with i(17q) and mutation of the TP53 // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2002. – Vol. 136, N 1. – P. 86–89.
12. Lee D. S., Kim S. H., Seo E. J. et al. Predominance of trisomy 1q in myelodysplastic syndromes in Korea: is there an ethnic difference? A 3-year multi-center study // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2002. – Vol. 132, N 2. – P. 97–101.
13. Liu Y. C., Ito Y., Hsiao H. H. et al. Risk factor analysis in myelodysplastic syndrome patients with del(20q): prognosis revisited // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2006. – Vol. 171, N 1. – P. 9–16.
14. Lizcova L., Zemanova Z., Malinova E. et al. A novel recurrent chromosomal aberration involving chromosome 7 in childhood myelodysplastic syndrome // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2010. – Vol. 201, N 1. – P. 52–56.
15. Martinez-Ramirez A., Urioste M., Alvarez S. et al. Cytogenetic profile of myelodysplastic syndromes with complex karyotypes: an analysis using spectral karyotyping // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol. 153, N 1. – P. 39–47.
16. Marisavljevic D., Rolovic Z., Panitic M. et al. Chromosome 17 abnormalities in patients with primary myelodysplastic syndrome: incidence and biologic significance // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2004. – Vol. 132, N 1–2. – P. 10–13.
17. Niemeyer C. M., Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents // *Semin. Hematol.* – 2008. – Vol. 45, N 1. – P. 60–70.
18. Panani A. D., Pappa V., Papageorgiou S. et al. Deletion (11)(q13) as the sole anomaly in myeloid malignancies: four new cases and a short review // *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83, N 3. – P. 153–155.
19. Pinheiro F. R., Bahai M. D., Flores A. P. L. et al. Isolated interstitial 9q deletion in a case of unclassifiable myelodysplastic syndrome // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol. 153, N 2. – P. 183–184.
20. Pinheiro R. F., Chauffaille M. L., Silva M. R. Isochromosome 17q in MDS: a marker of a distinct entity // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2006. – Vol. 166, N 2. – P. 189–190.
21. Polychronopoulou S., Panagiotou J. P., Kossiva L. et al. Clinical and morphological features of paediatric myelodysplastic syndromes: a review of 34 cases // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, N 4. – P. 1015–1023.
22. Rooney D. E., Czepulkovsky B. H. *Human Cytogenetics. A Practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities: second edition.* – Oxford, New York, Tokyo: IRL Press at Oxford University Press, 1995. – 293 p.
23. Sendi Y. S., Hichri H., Elghezal H. et al. Cytogenetic survey of 112 Tunisian patients with de novo myelodysplastic syndrome // *Ann. Genet.* – 2002. – Vol. 45, N 3. – P. 131–135.
24. Shaffer L. G., Slovak M. L., Campbell L. J. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature.* – Karger, 2009. – 138 p.
25. Todd R., Bia B., Johnson E. et al. Molecular characterization of myelodysplasia-associated chromosome 7 inversion // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 113, N 1. – P. 143–152.
26. Vundinti B. R., Madkaikar M., Kerketta L. et al. A novel translocation der(4)t(1;4)(q21;q35) and a marker chromosome in a case of myelodysplastic syndrome // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2003. – Vol. 144, N 2. – P. 175–176.
27. Yamamoto K., Hato A., Minagawa K. et al. Unbalanced translocation der(11)t(11;12)(q23;q13): a new recurrent cytogenetic aberration in myelodysplastic syndrome with a complex karyotype // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol. 155, N 1. – P. 67–73.
28. Zátecničková A. Small marker chromosome and monosomy 7 in a pediatric patient with MDS // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2008. – Vol. 180, N 2. – P. 163–164.

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ У ДІТЕЙ З МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ

С. В. Андреева (Київ)

Наведено результати цитогенетичних досліджень клітин кісткового мозку 70 дітей та підлітків у віці від 1 до 18 років з мієлодиспластичним синдромом (МДС). Серед них було 29 дівчаток та 41 хлопчик. За категоріями МДС реєстрували рефрактерну анемію (РА), рефрак-

терну цитопенію з мультигілінійною дисплазією (РЦМД) та рефрактерну анемію з надлишком бластів – РАНБ (30, 29 і 11 хворих відповідно). У клітинах кісткового мозку виявлено широкий спектр мозаїчних клонів: 1) нормальний і навколотетраплоїдний; 2) аномальний і нормальний; 3) аномальний, навколотетраплоїдний і нормальний; 4) еволюція клональних аномалій хромосом; 5) незалежні клони. Нормальний клон відмічався у 18,6 % хворих. При МДС каріотиби клітин кісткового мозку характеризувалися високою частотою незбалансованих (85,7 %) і навколотетраплоїдних клонів (45,7 %). Серед типів структурних перебудов у всіх досліджених категоріях домінувала делеція (48,6 %). Згідно з дослідженими категоріями РА, РЦМД та РАНБ – 50; 41,4 та 45,4 % відповідно. Найчастіше до структурних перебудов при МДС залучалися хромосоми (Хр) 9, 3 і 11, при РА – Хр 9 і 11, при РЦМД – Хр 3, 11, 17 і 10, при РАНБ – Хр 3 і 9.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, хромосомні аномалії, діти.

CYTOGENETIC PECULIARITY OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN MYELODISPLASTIC SYNDROMES IN CHILDHOOD

S. V. Andreieva (Kiev)

Cytogenetic investigation results in bone marrow cells of 70 children and teenagers from 1 to 18 years with myelodysplastic syndromes (MDS) were presented. Between them were 29 girls and 41 boys. According MDS categories were registered refractory anemia (RA), refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) and refractory anemia with excess blasts (RAEB) (30, 29 and 11 patients, respectively). High spectrum of mosaic clones in bone marrow cells were found: 1) normal and near-tetraploidy 2) abnormal and normal, 3) abnormal, near-tetraploidy and normal, 4) evolution of clonal chromosomal abnormalities and 5) unrelated clones. Normal clone was estimated in 18,6 % cases. Karyotype of bone marrow cells in MDS were characterized high frequency of unbalanced (85,7 %) and near-tetraploidy clones (45,7 %). Between type of structural rearrangements in all categories was dominated deletion – 48,6 %. Accordingly categories RA, RCMD, RAEB – 50, 41,4 and 45,4 %, respectively. More often in structural rearrangements in MDS were involved chromosomes (Chr) 9, 3 and 11, in RA – Chr 9 and 11, in RCMD – Chr 3, 11, 17 and 10, in RAEB – Chr 3 and 9.

Key words: myelodysplastic syndromes, chromosomal abnormalities, children.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЕВІ

УДК 616-006.441

Надійшла 25.07.2011

І. Б. ТИТОРЕНКО, І. А. КРЯЧОК (Київ)

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКУ ЗЛОЯКІСНУ ЛІМФОМУ ПОХИЛОГО ВІКУ

Національний інститут раку <ira-tita@yandex.ua>

Наведено аналіз особливостей перебігу неходжкінської злоякісної лімфоми у хворих похилого та старечого віку. Проведено порівняльний аналіз ефективності та токсичності лікування за схемами СНОР і СНОР у хворих похилого віку.

Ключові слова: неходжкінська злоякісна лімфома, хворі похилого віку, ефективність лікування.

При вивченні структури захворюваності на неходжкінську злоякісну лімфому (НЗЛ) встановлено, що один з піків підвищення захворюваності припадає на вікову групу 60–80 років. Максимальний показник захворюваності на НЗЛ в 2009 р.