

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-7-14

УДК 575.616.155.392-036.11

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Жансая Н. НЕСИПБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-5493-3805>,  
Минира Г. БУЛЕГЕНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>,  
Меруерт К. КАРАЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-6889-0749>,  
Дина З. НУРПИСОВА, <https://orcid.org/0000-0002-3614-241X>

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Лейкоз – это опухолевое новообразование гемопоэтической ткани с первичным поражением костного мозга, морфологическим субстратом которого является бластная клетка. Хромосомные и молекулярно-генетические aberrации, играя основную роль в патогенезе острых лейкозов, определяют морфологические, иммунологические и клинические особенности заболевания.

**Цель данного исследования.** Ретроспективный анализ структуры и частоты хромосомных aberrаций у детей с первично диагностированным «острым лейкозом».

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении, онкогематологического отделения АО «Научного центра педиатрии и детской хирургии» г. Алматы за период с 2015 по 2017 гг. Было исследовано 310 историй болезни с первично диагностированным острым лейкозом.

**Результаты и обсуждение.** При цитогенетическом и молекулярно-цитогенетическом (методом *in situ* гибридизации) исследованиях опухолевых бластных клеток костного мозга среди 310 пациентов у 158 пациентов (51%) были выделены различные хромосомные aberrации. Нормальный кариотип наблюдался у 102 пациентов (33%).

**Выводы.** В детской популяции преобладает лимфобластный вариант острого лейкоза (75,5%), занимающий ведущую роль в структуре ОЛ у детей разного возраста. На долю ОМЛ приходится 22,6% всех ОЛ. Самой частой хромосомной перестройкой у пациентов с ОЛЛ была гипердиплоидия хромосом бластных клеток (10,6%), среди структурных перестроек доминирует транслокация  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ , которая была выявлена у 37 (16%) пациентов. Самой частой перестройкой при ОМЛ была  $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ , которая идентифицирована у 14 (20%) больных.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, костный мозг, бластные клетки, кариотип, хромосомные aberrации, цитогенетическое исследование.

**Для цитирования:** Несипбаева Ж.Н., Булегенова М.Г., Каражанова М.К., Нурписова Д.З. Сравнительный анализ хромосомных aberrаций у детей с острым лейкозом // Медицина (Алматы). – 2020. – №5-6 (215-216). – С. 7-14. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-7-14

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ЖЕДЕЛ ЛЕЙКОЗЫ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ХРОМОСОМДЫҚ АБЕРРАЦИЯЛАРДЫ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Жансая Н. НЕСИПБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-5493-3805>,  
Минира Г. БУЛЕГЕНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>,  
Меруерт К. КАРАЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-6889-0749>,  
Дина З. НУРПИСОВА, <https://orcid.org/0000-0002-3614-241X>

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы»  
АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Лейкоз – морфологиялық субстраты бласт жасушасы болып табылатын сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы бар гемопоэтикалық тіннің ісігі. Жедел лейкоздың патогенезінде негізгі рөл атқаратын хромосомалық және молекулярлы-генетикалық aberrациялар аурудың морфологиялық, иммунологиялық және клиникалық ерекшеліктерін анықтайды.

**Зерттеудің мақсаты.** Алғаш анықталған жедел лейкоз диагнозы бар балалардағы хромосомалық aberrациялардың құрылымы мен жиілігін ретроспективті талдау.

**Материал және әдістері.** Алматы қаласындағы «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ-ның онкогематологиялық бөлімшесінде 2015 жылдан 2017 жыл аралығында стационарлық емде болған балалардың ауру тарихына ретроспективті талдау жүргізілді. Жедел лейкоз диагнозымен бастапқы анықталған 310 ауру тарихы зерттелді.

**Нәтижелері мен талқылауы.** Цитогенетикалық және молекулярлы-цитогенетикалық (*in situ* гибридизация әдісімен) зерттеу барысында 310 пациенттің арасында сүйек кемігінің ісікті бласт жасушаларын зерттеу барысында әртүрлі хромосомалық aberrациялар 158 науқаста (51%) анықталды. Қалыпты кариотип 102 науқаста байқалды (33%).

**Қорытынды.** Балалар популяциясында әртүрлі жастағы балалардағы жедел лейкоздың құрылымында жетекші рөл атқаратын жедел лейкоздың лимфобластық нұсқасы (75,5%) басым.

Контакты: Несипбаева Жансая  
Нурланқызы, врач-генетик  
Научного центра педиатрии  
и детской хирургии, г. Алматы,  
e-mail: saya\_ness@mail.ru

Contacts: Nessipbayeva  
Zhansaya Nurlankyzy, geneticist  
of Scientific Center of Pediatrics  
and Pediatric Surgery, Almaty,  
e-mail: saya\_ness@mail.ru

Поступила: 22.06.2020

Рецензент: Абильдинова Гульшара Жусуповна, доктор медицинских наук, руководитель Лаборатории персонализированной геномной диагностики, Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, e-mail: Labgen-astana@mail.ru

Жедел миелобластты лейкоздың үлесі жедел лейкоздың 22,6% құрайды. Жедел лимфобластты лейкоз бар науқастарда ең жиі кездесетін абберрация бластты жасушалардағы хромосомалардың гипердиплоидиясы (10,6%) болды, құрылымдық өзгерістердің ішінде алдыңғы орында транслокация t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, ол 37 (16%) науқаста анықталды. Жедел миелобластты лейкозда ең жиі кездескен абберрация t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 болды, ол 15 (21,4%) пациентте анықталды.

**Негізгі сөздер:** жедел лейкоз, сүйек кемігі, бластты жасушалар, кариотип, хромосомалық абберрациялар, цитогенетикалық зерттеу.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

Zhansaya N NESSIPBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-5493-3805>,  
Minira G BULEGENOVA, <https://orcid.org/0000-0002-7195-5926>,  
Meruert K KARAZHANOVA, <https://orcid.org/0000-0001-6889-0749>,  
Dina Z NURPISOVA, <https://orcid.org/0000-0002-3614-241X>

*Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan*

Leukemia is a hematopoietic tissue tumor with a primary lesion of the bone marrow, where the morphological substrate is the blast cell. Chromosomal and molecular genetic aberrations play a major role in the acute leukemia pathogenesis, determining the morphological, immunological and clinical features of the disease.

**Our study was aimed** to analyze retrospectively the structure and frequency of chromosomal aberrations in children with initially diagnosed acute leukemia.

**Material and methods.** Medical histories retrospective analysis of children charged to oncohematology department of the «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» in Almaty for the period 2015 - 2017 was carried out. 310 histories with primary diagnosed acute leukemia were studied.

**Results and discussion.** Among 310 patients different chromosome aberrations were isolated in 158 patients (51%) during cytogenetic and molecular cytogenetic (in situ hybridization) studies of bone marrow blast cells. A normal karyotype was observed in 102 patients (33%).

**Conclusion.** The lymphoblastic variant of acute leukemia was determined in 75.5%, that indicates its leading role in AL structure among the children of different ages. AML was determined in 22.6% of all OL cases. The most frequent chromosomal rearrangement in ALL patients was blast cell chromosome hyperdiploidy (10,6%) and t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, which was detected in 37 (16%) patients. The most frequent AML aberration was t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, identified in 15 (21.4%) patients.

**Keywords:** acute leukemia, bone marrow, blast cells, karyotype, chromosomal aberrations, cytogenetic study.

**For reference:** Nessipbayeva ZhN, Bulegenova MG, Karazhanova MK, Nurpisova DZ. Comparative analysis of chromosomal aberrations in children with acute leukemia. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;5-6(215-216):7-14 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-7-14

Лейкоз - это опухолевое новообразование гемопоэтической ткани с первичным поражением костного мозга, морфологическим субстратом которого является бластная клетка [1]. Установление диагноза требует исследования клеток крови и органов кроветворения с помощью морфологических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов. В настоящее время цитогенетическое исследование в гематологии играет весомую роль в диагностике, лечении и прогнозировании течения заболевания [2, 3, 4]. Хромосомные и молекулярно-генетические абберрации, играя основную роль в патогенезе острых лейкозов, определяют морфологические, иммунологические и клинические особенности заболевания. Большинство наиболее распространенных хромосомных аббераций имеет самостоятельное прогностическое значение как при миелоидных, так и при лимфобластных острых лейкозах [5, 6]. Для острых лейкозов свойственны разнообразные и многочисленные хромосомные перестройки в кариотипе. Некоторые из них встречаются сравнительно часто, другие - редко. Прогностическое значение большинства часто встречающихся хромосомных перестроек не вы-

зывает сомнений, роль многих редких аномалий кариотипа пока еще неясна [7]. На современном этапе лечения острых лейкозов хромосомные перестройки не только служат одним из главных факторов прогноза, но и являются основанием для выбора наиболее эффективной тактики терапии [8].

**Цель исследования** - ретроспективный анализ структуры и частоты хромосомных аббераций у детей с первично диагностированным «острым лейкозом».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 310 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении онкогематологического отделения АО «Научного центра педиатрии и детской хирургии» г. Алматы за период с 2015 по 2017 гг. Диагноз и вариант острого лейкоза были установлены на основании результатов морфологических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований согласно критериям ВОЗ и FAB-классификации. Материалом исследования послужили клетки костного мозга, полученного при пункционной биопсии грудины или подвздошной кости. Цитогенетические исследования про-

водились в лаборатории центра стандартным цитогенетическим методом с помощью дифференциального окрашивания хромосом. Хромосомные препараты анализировались на микроскопах исследовательского класса с использованием программ автоматического кариотипирования. В некоторых случаях полноценный цитогенетический анализ провести не удалось из-за отсутствия митозов или низкого качества метафаз, основными причинами которого могут быть недостаточное количество клеток в доставленном в лабораторию материале (при апластических анемиях, гипопластических формах рефрактерных анемий, выраженном фиброзе костного мозга, разбавлении костного мозга периферической кровью), уменьшение общего количества лейкоцитов в крови, а также получение образцов костного мозга у пациентов с иммунодефицитом, развившемся после химиотерапевтического лечения. Кариотип описывали в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой (ISCN 2016) [9]. При отсутствии митозов, а также при подозрении на определенные варианты острого лейкоза по результатам иммунологических и морфологических исследований и клинических проявлений заболевания при нормальном кариотипе дополнительно проводили исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с использованием коммерческих зондов. Исследование методом FISH проводили на интерфазных ядрах и метафазных пластинках с помощью олигонуклеотидных зондов Vysis LSI RUNX1/RUNX1T1 Dual Fusion Translocation Probe, Vysis LSI PML/RARA Dual color; Dual Fusion Translocation Probe, Vysis LSI TCF3/PBX1 Dual color; Dual Fusion Translocation Probe, Vysis LSI CBFB Dual Color; Break Apart Rearrangement Probe 16q22, Vysis LSI BCR/ABL ES Dual color Translocation Probe

CE marked, Vysis LSI MLL Dual Color; Break Apart Rearrangement Probe, Vysis LSI ETV6(TEL)/RUNX1(AML) ES Dual color Translocation Probe (Abbott Molecular). В соответствии с рекомендациями ВОЗ в качестве диагностически значимого порога острого лейкоза принимали количество бластных клеток в костном мозге 25% и более [10-13].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было исследовано 310 историй болезни за период с 2015 по 2017 гг. с первично диагностированным острым лейкозом. Число пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составило 22,6% (n=70), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 75,5% (n=234), недифференцированные и бифенотипические варианты (другие виды лейкоза) встречены в 1,9% случаев (n=6). Распределение по полу пациентов было следующим: 173 (55,8%) мальчика и 137 (44,2%) девочек (табл. 1). Возраст исследуемых пациентов колебался от 2-х месяцев до 18 лет.

Таким образом, результаты, полученные в отношении эпидемиологии острых лейкозов, соответствуют литературным данным, в которых отмечено значительное преобладание лимфобластного острого лейкоза над миелобластным и показано более частое развитие заболевания у мальчиков, чем у девочек [14, 15, 16].

Распределение пациентов по национальности отображено в таблице 2.

По данным таблицы отмечается преобладание пациентов казахской национальности (75,5%), на втором месте – узбеки (9,7%), что связано с поступлением из южных регионов, где узбекская диаспора широко представлена, на третьем – русские (7,7%).

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу

Пол	Количество пациентов	
	абс. число	%
Мальчики	173	55,8
Девочки	137	44,2
Всего	310	100

Таблица 2 - Распределение пациентов по национальности

Национальность пациентов	Общее количество	
	абс. число	%
Казахи	234	75,5
Узбеки	30	9,7
Русские	24	7,7
Уйгуры	8	2,6
Татары	5	1,6
Прочие	9	2,9
Всего	310	100

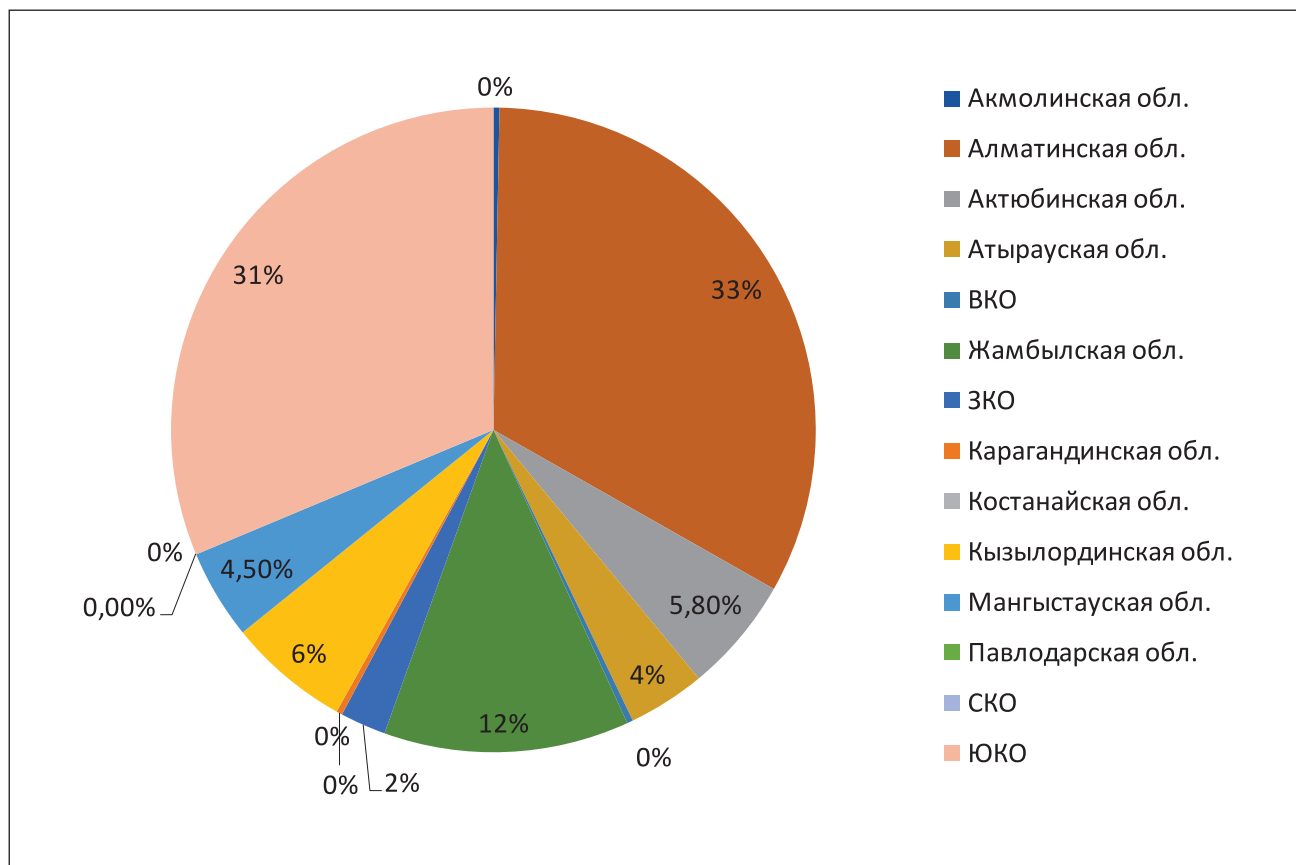


Диаграмма 1 - Распределение пациентов по регионам Республики Казахстан

Из диаграммы следует, что большинство пациентов Центра поступают из Алматинской области, а также из южных и западных регионов РК (диаграмма 1). Это связано с тем, что пациенты из северных и восточных областей обращаются в «Национальный научный центр материнства и детства» (г. Нур-Султан), что связано с их близким географическим положением.

Морфологический вариант L2 (по FAB-классификации) среди всех ОЛЛ является доминирующим (69,2%) (табл. 3).

Иммунофенотипирование клеток костного мозга выявило преобладание В-лейкозов (91,8%) над Т-лейкозами (8,2%). В структуре В-ОЛЛ доминировали common (70,4%) и пре-В (13,3%) подварианты (табл. 4).

Морфологическая классификация FAB для ОМЛ может

Таблица 3 - Морфологические варианты ОЛЛ у детей

Морфологические варианты	Общее количество	
	абс. число	%
L1	68	29
L2	162	69,2
L3	4	1,8
Всего	234	100

Таблица 4 - Иммунологическая структура ОЛЛ у детей

Субтип ОЛЛ	n	%
Common	165	70,4
Pro-B-ALL	13	5,5
Pre-B-ALL	31	13,3
B-ALL	6	2,6
T-ALL	19	8,2

Таблица 5 - Распределение вариантов ОМЛ по морфологическим и иммунофенотипическим признакам

FAB	Иммунофенотип	n	%
M1-M2	CD13, CD33	43	61,4
M3	CD2, CD56	9	12,9
M4-M5	CD14, CD64	8	11,4
M7	CD36, CD41, CD61	10	14,3

определять лечение и стратификацию групп риска. У детей с ОМЛ согласно FAB-классификации выделяются шесть вариантов лейкоза: M1 – миелобластный без созревания; M2 – миелобластный с созреванием; M3 – промиелоцитарный; M4 – миеломонобластный; M5 – монобластный, M7 – мегакариобластный. С наибольшей частотой регистрировали варианты M1-M2 (61,4%); несколько реже – M4-M5 (11,4%). Не было отмечено ни одного случая развития острого эритробластного (M6) лейкоза (табл. 5). В ранее опубликованных исследованиях М.В. Viana и соавт. и Т. Imamura и соавт. наиболее часто определяемыми морфологическими типами были M1-M2, что совпадает с нашими данными [17, 18].

При цитогенетическом и молекулярно-цитогенетическом (методом *in situ* гибридизации) исследованиях опухолевых бластных клеток костного мозга среди 310 пациентов у 158 пациентов были выделены различные хромосомные aberrации (табл. 6). По данным разных авторов аномалии кариотипа выявляются примерно у 60–80% пациентов с ОЛ [19, 20]. В нашем случае причина низкой выявляемости хромосомных aberrаций возможно связана с наличием «скрытых» перестроек при нормальном кариотипе, которые могут быть обнаружены с использованием ОТ-ПЦР, профилирования экспрессии генов на основе микрочипов, анализа числа геномных копий или секвенирования ДНК или РНК. Эти молекулярно-генетические методы не проводятся у нас в лаборатории. Нормальный кариотип наблюдался у 102 пациентов (33%). Не удалось получить метафаз для цитогенетического анализа у 50 больных (16%).

По данным таблицы 6 наиболее часто определяемыми хромосомными aberrациями при Common B-ОЛЛ были t(9;22)(q34;q11), del(6q), про-B-ОЛЛ – t(4;11)(q21;q23), пре-B-ОЛЛ – t(1;19)(q23;q13), t(12;21)(p13;q22), зрелом B-ОЛЛ – t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), Т линейных ОЛЛ – t(8;14)(q24;q11), t(11;14)(p13;q11), а также при M1-M2 субтипе ОМЛ – t(8;21)(q22;q22), +8, M3 – t(15;17)(q22;q11), M4 – inv(16)(p13;q22), что соответствует данным Martinez-Climent J.A. [21].

Хромосомные аномалии, ассоциированные с устойчивыми вариантами ОМЛ и ОЛЛ согласно классификации ВОЗ, были обнаружены у 117 больных (74% от всех случаев с хромосомными нарушениями). В 26% (n=41) имели место другие aberrации, не связанные с ВОЗ-вариантами острых лейкозов.

Из 117 пациентов с рекуррентными хромосомными перестройками в бластных клетках ОЛ случаи ОМЛ составили 18% (n=21), ОЛЛ – 82% (n=96).

Молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH с ДНК-зондами к известным хромосомным перестройкам было проведено 98 пациентам. У 66 пациентов

было обнаружено наличие химерных генов, у 32 пациентов данный метод не обнаружил перестройки генов. Из 66 обнаруженных случаев у 37 было выявлено ETV6/RUNX1 - t(12;21), у 5 BCR/ABL - t(9;22), у 7 MLL rearranged - t(v;11q23.3), у 2 TCF3-PBX1 - t(1;19), у 3 c-MYC - t(8;14), у 5 RUNX1/RUNX1T1 - t(8;21), у 4 PML/RARA - t(15;17), у 3 CBFB/MYH11 - inv(16).

Среди всего контингента пациентов с ОМЛ вариант, ассоциированный с транслокацией t(8;21)(q22;q22) и возникновением химерного гена RUNX1/RUNX1T1, был обнаружен у 14 пациентов (20%). Промиелоцитарный вариант ОМЛ с транслокацией t(15;17)(q22;q12), приводящий к возникновению аномального гена PML/RARA, отмечен у 4 больных (5,7%). В литературе сообщается, что транслокация t(8;21) является наиболее распространенной при ОМЛ, варьируя от 12 до 23% [18, 22, 23], а транслокация t(15;17) наблюдается в 3,4–10% случаев [18, 22].

В группе пациентов с ОЛЛ самой частой хромосомной перестройкой была гипердиплоидия хромосом (>50 хромосом), которая была установлена у 25 больных (10,6%), что значительно реже по сравнению с данными Pui C.H., et al. и Moghrabi A., et al., у которых он составляет около 25% [24, 25], а в ряде исследований достигает 38% [26]. Среди структурных перестроек при ОЛЛ доминирует транслокация t(12;21)(p13;q22) с экспрессией гена ETV6/RUNX1, которая была диагностирована у 37 пациентов (16%). По данным Pui C.H. и соавт. самой частой структурной перестройкой после гипердиплоидии хромосом является транслокация t(12;21)(p13;q22), которая была выявлена в 25% случаев [24].

У пациентов с ОЛЛ также были встречены устойчивые aberrации, соответствующие классификации ВОЗ. Так, у 4,7% больных (n=11), подпадающих под эти критерии, обнаруживали вариант ОЛЛ с Ph-хромосомой – t(9;22)(q34;q11.2), которая указывает на экспрессию химерного гена BCR/ABL. В работах Schmidt A. и Dawidowska M. и соавт. лейкозы с t(9;22)(q34;q11) составляют до 5% ОЛЛ у детей и 15–30% у взрослых [27, 28]. У 6 пациентов была обнаружена перестройка t(4;11)(q21;q23), приводящая к реаранжировке гена MLL. ОЛЛ с транслокацией t(5;14)(q31;q32) и, соответственно, наличием химерного гена IL3/IGN был диагностирован у 1 больного (0,4%). Маркер лимфомы Беркитта - транслокация t(8;14)(q24;q32) с перестройкой гена C-MYC (8q24) был выявлен у 4 больных, а у 1 больного был обнаружен ее более редкий вариант t(8;22)(q24;q11).

Таким образом, кариотипирование клеток костного мозга больных острым лейкозом позволяет выявлять целый ряд разнообразных хромосомных aberrаций. Часть из них доказанно определяет патогенез, прогрессирование и прогноз острых лейкозов, а роль оставшейся части еще исследуется.

Таблица 6 - Хромосомные aberrации, выявленные при кариотипировании и FISH-исследовании костного мозга

Виды ОЛ	Иммунологическая структура ОЛ	Хромосомные aberrации
ОЛЛ	common	t(12;21) – 6 t(1;19) – 1 t(9;22) – 11 Гипердиплоидный кариотип – 25 Гиподиплоидный кариотип – 2 46,XY,t(5;14)(q31;q32)[20] 46,XX,del(1)(q32),del(6)(q23),i(9q),del(13)(q21)[20] 47,XY,del(6)(q15),+mar[20] 46,XY,del(6)(q21)[2]/46,XY[18] 46,XX,t(9;11)(q34;p15)[30] 46,XX,t(7;9)(p22;q31)[15]/46,XX[5] 46,XX,t(9;17)(q22;q25)[20] 46,XY,t(3;8;17;22)(q29;q11;q25;q11.1),+mar [20] 46,XX,t(3;6)(q27;q15)[10]/46,XX[10] 47,XY,del(6)(q21),+16[20] 48,XX,del(1)(q25),del(3)(p13),del(9)(q22),del(11)(q14),add(13)(p12),-5,+20,+21,+21[2]/46,XX[18] 47,XY,i(7)(q11),add(11)(q23),-16,+21,+22[20]/46,XY[5] 46,XY,del(6)(q21),del(11)(q21),del(12)(p12)[20] 47,XY,t(2;11)(p15;q13),+8 [12]/46,XY[8]
	Pre-pre-B-ALL	t(12;21) – 6 t(4;11) – 5 46,XY,t(2;16)(p15;p13)[10]/46,XY[10]
	Pre-B-ALL	t(1;19) – 4 t(4;11) – 1 t(12;21) – 25 гипердиплоидный – 2 45,XX,del(9)(p22),-20[20] 46,XY,inv(7)(p14;q21)[10]/46,XY[10] 46,XY,del(17)(q24)[10]/46,XX[10]
	B-ALL	t(8;14) – 3 t(8;22) – 1
	T-ALL	t(8;14) – 1 46,XX,t(11;14)(p13;q11), add(19)[20] 48,XY,t(9;17)(q34;q23),+del(10)(q22),+20[13]/48,XY,t(9;17)(q34;q23),+10,+20 [7] 46,XY,t(6;7)(p22;q36), t(10;14)(p15;q13)[10]/46,XY[10]
ОМЛ	M1-M2	t(8;21) – 14 +8 – 3 83-86,XY [14]/46,XY[6] 46,XX,del(12)(p12)[20] 48,XY,+12,+17[10]/46,XY[10] 46,XY,del(1)(q32)[8]/46,XY[12] 49,XY,der(5),+8,+10,+21[20] 46,XY,der(12)[20] 46,XY,del(9)(q22) 46,XX,t(2;14)(p13;q32), add(16p13)[20] 46,XX,t(6;X)(p25;q22) 46,XY,del(7)(q21),-21,+mar[20] 46,XY,t(8;9)(q13;q33)[20] 46,XY,del(17)(q24)[20] 46,XY,del(9)(q21)[12]/46,XY[8] 46,XY,t(8;9)(q13;q33),der(4)[4]/46,XY,t(8;9)(q13;q33)[10]/46,XY[6] 45,XY,dup(1q31),add(6p25),del(7q22),-21[6]/45,XY,del(7q22), t(7;16)(q22;q24),-21[6]/46,XY[8]
	M3	t(15;17) – 4
	M4-M5	inv (16) – 3
	M7	50,XX,+3,+8,+11,+21,add(18)(p11)[20] 48,XY,inv(7)(p21;q32),add(16)(p13),+21,+21[20]

**ВЫВОДЫ**

В детской популяции преобладает лимфобластный вариант острого лейкоза (75,5%), занимающий ведущую роль в структуре ОЛ у детей разного возраста. На долю ОМЛ приходится 22,6% всех ОЛ.

При ОЛЛ наиболее частая находка – гипердиплоидия хромосом в бластных клетках (10,6%), а также транслокация t(12;21)(p13;q22)/ETV6/RUNX1, диагностированная у 37 пациентов (16%).

При ОМЛ наиболее частой перестройкой была t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, которая идентифицирована у 14 (20%) больных.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Авторы не получали гонорар за статью и ранее нигде не публиковали полученные данные.

**Вклад авторов**

Несипбаева Жансая Нурланқызы – разработка дизайна, набор материала, подготовка и написание статьи, проведение цитогенетического исследования.

Булегенова Минара Гусейновна – утверждение на Ученом Совете, защита на Локальном Этическом Комитете, окончательная редакция статьи.

Каражанова Меруерт Куанышевна – проведение цитогенетического исследования, интерпретация результатов исследования.

Нурписова Дина Зейнуллаевна – проведение цитогенетического исследования, интерпретация результатов исследования.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
- 2 Воробьев А.И. Руководство по гематологии 1–3 тт. с приложениями. 4-е изд. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. – 1275 с.
- 3 Mrózek K., Harper D.P., Aplan P.D. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 991-1010. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.07.001
- 4 Prakash G., Kaur A., Malhotra P., Khadwal A., et al. Current role of genetics in hematologic malignancies // *Indian J Hematol Blood Transfus.* – 2016 Mar. – Vol. 32 (1). – P.18–31. DOI: 10.1007/s12288-015-0584-4
- 5 Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В., Калинина И.И., Константинова Л.Н. Сложный кариотип при острых миелоидных лейкозах у детей // *Клиническая онкогематология.* – 2015. – № 8(2). – С. 151-160
- 6 Yanming Z., Le Beau M., Aster J.C. Classification, cytogenetics, and molecular genetics in acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. <https://www.uptodate.com/contents/cytogenetics-and-molecular-genetics-in-acute-lymphoblastic-leukemia>
- 7 Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. Справочное пособие. – М.: МЕД Пресс-информ, 2006. – 112 с.
- 8 Зуховицкая Е.В., Фияс А.Т. Новые подходы в диагностике и терапии острых миелоидных лейкозов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2016. – №3. – С. 44-51
- 9 McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M., eds. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* – Basel, Switzerland: S.Karger; –2016
- 10 Под ред. Рукавицына О.А. *Гематология. Национальное руководство.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
- 11 Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition.* – Lyon: IARC, 2017. – P. 109–145; 167–176
- 12 Погорелов В.М., Козинец Г.И. Ключи к диагностике острых лейкозов // *Гематология и трансфузиология.* – 2008. – № 5. – С. 27–31
- 13 Haferlach T. Modern diagnostics in acute leukemias // *Crit Rev Oncol Hematol.* — 2005. — Vol. 56 (2). — P. 223–234
- 14 Chessells J.M., Richards S.M., Bailey C.C., Lilleyman J.S., Eden O.B. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic

**REFERENCES**

- 1 Volkova SA, Borovkov NN. *Osnovy klinicheskoy gematologii: uchebnoye posobie* [Fundamentals of clinical Hematology: a training manual]. Nizhny Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2013. 400 p.
- 2 Vorobiev AI. *Rukovodstvo po gematologii 1-3 tt.s prilozheniyami* [Guide to hematology 1-3 vols. with applications]. Moscow: NEWDIAMED; 2007. 1275 p.
- 3 Mrózek K., Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(5):991-1010. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.07.001
- 4 Prakash G, Kaur A, Malhotra P, Khadwal A, et al. Current role of genetics in hematologic malignancies. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016; 32(1):18-31. DOI: 10.1007/s12288-015-0584-4
- 5 Fleishman EV, Sokova OI, Popa AV, Kalinina II, Konstantinova LN. Complex karyotype in acute myeloid leukemia in children. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology.* 2015;8(2):151-160 (In Russ.)
- 6 Yanming Zhang, Michelle Le Beau. Classification, cytogenetics, and molecular genetics in acute lymphoblastic leukemia/lymphoma Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cytogenetics-and-molecular-genetics-in-acute-lymphoblastic-leukemia>
- 7 Ol'shanskaya YV, Domracheva EV. *Chromosomnye perestroika pri ostryh leykozah* [Chromosomal rearrangements in acute leukemia]. Moscow: MED press-inform; 2006. 112 p.
- 8 Zuhovitskaya EV, Fiyas AT. New approaches in the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia. *J of The Grodno State Medical University.* 2016;3:44-51. (In Russ.)
- 9 Jean McGowan-Jordan, Annet Simons, Michael Schmid, eds. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Basel, Switzerland: S.Karger; 2016.
- 10 Rukavitsyn OA. *Gematologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Hematology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. 784 p.
- 11 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition.* Lyon: IARC; 2017. P.109-145;167-176
- 12 Pogorelov VM, Kozinetz GI. Keys to Diagnosing Acute Leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology.* 2008;5:27–31 (In Russ.)
- 13 Haferlach T, et al. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(2):223-234
- 14 Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, Lilleyman JS, Eden OB. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leu-

- leukaemia: report from the MRC UKALL trials // *Br J Haematol.* –1995. – Vol. 89 (2). – P. 364-372. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb03313.x
- 15 Zahm S.H., Devesa S.S. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens // *Environ Health Perspect.* –1995. – Vol. 103 (6). – P. 177-184. DOI: 10.1289/ehp.95103s6177
- 16 Gurney J.G., Severson R.K., Davis S., Robison L.L. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type // *Cancer.* – 1995. – Vol. 5 (8). – P. 186-2195. DOI: 10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2186::aid-cnrcr2820750825>3.0.co;2-f
- 17 Viana M.B., Cunha K.C., Ramos G., Murao M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição [Acute myeloid leukemia in childhood: 15-year experience in a single institution] // *J Pediatr (Rio J).* – 2003. – Vol. 79 (6). – P. 489-496
- 18 Imamura T., Iwamoto S., Kanai R. et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study // *Br J Haematol.* – 2012. – Vol. 159 (2). – P. 204-210. DOI: 10.1111/bjh.12030
- 19 Betz B.L. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century // *Arch Pathol Lab Med.* –2010. –Vol. 34 (10). – P.1427–1433
- 20 Bacher U. et al. Molecular genetics in acute myeloid leukemia // *Curr Opin Oncol.* – 2010. – Vol. 22 (6). – P. 646–655
- 21 Martinez-Climent J.A. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies // *Leukemia.* – 1997. – Vol. 11 (12). – P. 1999-2021. DOI: 10.1038/sj.leu.2400842
- 22 Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19 (12). – P. 2030-2042. DOI: 10.1038/sj.leu.2403920
- 23 Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel // *Blood.* – 2012. – Vol. 20 (16). – P. 3187-3205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608
- 24 Pui C.H., Carroll W., Meshinchi S. et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29 (5). – P. 551-65
- 25 Moghrabi A., Levy D.E., Asselin B. et al. Results of the Dana-Farber cancer institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 2007. – Vol. 109 (3). – P. 896–904. DOI: 10.1182/blood-2006-06-027714
- 26 Moorman A., Ensor H., Richards S. et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11 (5). – P. 429-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8
- 27 Schmidt A. Molecular markers in hematology and oncology // *Praxis.* – 2010. –Vol. 99 (19). – P. 1143-1452
- 28 Dawidowska M. et al. Molecular methods for diagnostics and assessment of treatment effectiveness in modern pediatric hematology // *Postepy Biochem.* – 2006. – Vol. 52 (4). – P. 408-416
- kaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol.* 1995;89(2):364-372. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb03313.x
- 15 Zahm SH, Devesa SS. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 6(Suppl 6):177-184. DOI: 10.1289/ehp.95103s6177
- 16 Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.* 1995;75(8):2186-2195. DOI: 10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2186::aid-cnrcr2820750825>3.0.co;2-f
- 17 Viana MB, Cunha KC, Ramos G, Murao M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição [Acute myeloid leukemia in childhood: 15-year experience in a single institution]. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(6):489-496
- 18 Imamura T, Iwamoto S, Kanai R, et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol.* 2012;159(2):204-210. DOI: 10.1111/bjh.12030
- 19 Betz BL. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;34(10):1427-1433
- 20 Bacher U, et al. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):646-655
- 21 Martinez-Climent JA. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia.* 1997;11(12):1999-2021. DOI: 10.1038/sj.leu.2400842
- 22 Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia.* 2005;19(12):2030-2042. DOI: 10.1038/sj.leu.2403920
- 23 Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012;120(16):3187-3205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608
- 24 Pui CH, Carroll W, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):551–65
- 25 Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber cancer institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007;109(3):896–904. DOI: 10.1182/blood-2006-06-027714
- 26 Moorman A, Ensor H, Richards S, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):429–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8
- 27 Schmidt A. Molecular markers in hematology and oncology. *Praxis.* 2010;99(19):1143-1452
- 28 Dawidowska M, et al. Molecular methods for diagnostics and assessment of treatment effectiveness in modern pediatric hematology. *Postepy Biochem.* 2006;52(4):408-416