

*КУЧЕР Е.В.*

**О РЕЗУЛЬТАТАХ ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
И HLA-ТИПИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ  
ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ**

*E. V. KUCHER*

**ON THE RESULTS OF THE STUDY DERMATOGLYPHIC AND HLA-TYPING OF  
CHILDREN WITH DIFFERENT COURSE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Известно, что генетически обусловленные факторы, определяющие основу внутренней среды организма в широком смысле слова, принимают самое непосредственное участие в формировании патологических процессов. Характер восстановления, интенсивность и разнообразие клинических проявлений, спектр возможных осложнений и вариантов исходов во многом определяются генетической конституцией организма. Многочисленные примеры связей некоторых генетически детерминированных полиморфных систем с особенностями патологических процессов, протекающих в организме человека, свидетельствуют о значимой роли наследственности в индивидуальном характере патологии [1–6, 9].

Звенья патогенеза наследственно обусловленных заболеваний, в том числе и острой лейкемии (ОЛ), определяются характером повреждения генетических структур, но формируются на уровне целостного организма, что и обуславливает индивидуальные особенности течения патологических процессов. Любые проявления жизнедеятельности организма являются результатом взаимодействия генетически обусловленных и средовых факторов. В целом наследственная конституция организма во многом определяет индивидуальную специфику клинической картины заболевания [1, 3, 6, 13].

Клинико-гематологическая картина ОЛ у детей неразрывно связана с индивидуальной реактивностью больного. Это обуславливает необходимость дальнейшего поиска прогностических критериев с целью индивидуализации подходов к лечению данного заболевания. Крайне важным для увеличения продолжительности и качества жизни больных с онкогематологической патологией является формирование групп риска на начальных этапах развития лейкемического процесса, основанных на клинико-лабораторных показателях, результатах иммунофенотипирования, иммуногистохимии, цитогенетических и молекулярно-генетиче-

ских исследований клеток опухолевого клона, а также особенностях генетической конституции больного ребенка. Такой мультифакторный анализ наиболее перспективен для индивидуализации терапии острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей.

Индивидуальные особенности иммунологических процессов, формирование и развитие патологии во многом определяются фенотипической характеристикой и взаимодействием генетических структур аллоантигенных систем крови, среди которых одно из ведущих мест занимает система главного комплекса гистосовместимости человека HLA. Чрезвычайный полиморфизм генов системы HLA обеспечивает высокую степень индивидуальности человека по антигенам и генам гистосовместимости. Четкость в наследовании, отсутствие сцепления с большинством других систем крови, завершение онтогенеза к моменту рождения или сразу после него, постоянство в течение жизни, позволяет использовать эту систему для изучения основ предрасположенности к заболеваниям, а также прогнозирования течения патологических процессов. По современным представлениям существующая взаимосвязь между HLA – специфичностями и заболеванием определяет не только общую предрасположенность (или резистентность) организма к тому или иному виду патологии, но и влияет на специфику патологических механизмов у различных индивидов при возникновении заболевания. По мнению ряда авторов, особенности антигенного состава тканей человека, являясь структурными элементами поверхностных мембран клеток, одни из первых вступают в контакт с различными этиологическими факторами (вирусным, химическим, аутологическим и др.), определяют чувствительность клетки к этим факторам и характер их воздействия на клетку [2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17].

Отсутствие патогномичных для острой лейкемии, а также различных вариантов ее течения

HLA-специфичностей свидетельствует не только о необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении, но и изучения HLA-специфичностей в комплексе с другими генетическими маркерами заболевания. Чем шире спектр генетически обусловленных факторов, ассоциированных с заболеванием, тем выше вероятность выявления предрасположенности к нему и точность прогнозирования течения лейкоемического процесса. Комплексные исследования в этом направлении являются актуальными и научно обоснованными.

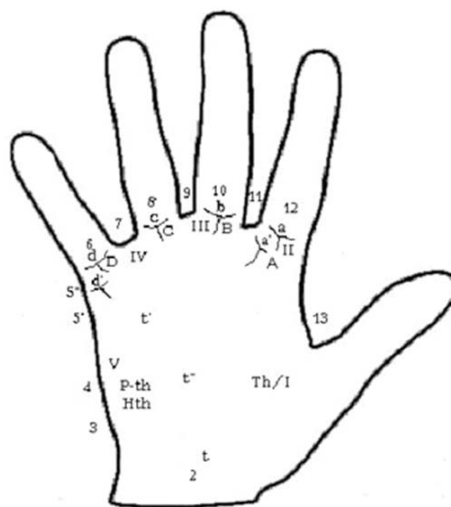
Одним из общепризнанных генетических маркеров различных заболеваний у человека является характер кожных рисунков на пальцах и ладонях. Дерматоглифические признаки или истинные узоры эпидермальных гребней на пальцах представлены тремя типами узоров (дуги, петли (ульнарные, радиальные), завитки); на ладони - отсутствием или наличием узоров на тенаре, гипотенаре и межпальцевых подушечках. Основой для диагностических возможностей дерматоглифики является четкое представление о норме и патологии гребневой кожи. В дисморфологии необычные варианты дерматоглифики и аномалии сгибательных складок относят к малым аномалиям развития (МАР) или информативным морфогенетическим вариантам. Следовательно, и популяционная частота и диагностическое значение МАР применимо для констатации редкого варианта нормы или патологии дерматоглифики. Общепринято, что средняя популяционная частота МАР составляет 5% и ниже, а наличие 3-х и более малых аномалий у новорожденного является критерием диагностики клинически значимого врожденного дефекта (90% вероятности), синдрома (50% вероятности) или органического поражения внутренних органов. Эти критерии и легли в основу диагностической интерпретации дерматоглифики, основными характеристиками которой являются: редкий признак дерматоглифики (популяционная частота 5% и ниже); редкая дерматоглифика (1-2 редких признака дерматоглифики); патологическая дерматоглифика (3 и более редких признака). Редкие признаки дерматоглифики отмечают в трех структурах кисти (сгибательные складки, узоры пальцев, узоры ладоней) как в качественном, так и в количественном отношении (гребневой счет, положение осевого трирадиуса и др.), а также в виде односторонней или бимануальной локализации. У человека насчитывается более 30 редких признаков дерматоглифики, которые используются в дисморфологии как информативные морфогенетические варианты, указывающие на возможность хромосомного дисбаланса, менделирующих мутаций или тератогенного эффекта у пробанда [3, 7, 8, 13, 18].

Результаты наших предыдущих исследований позволили выявить дерматоглифические параметры, наиболее характерные для детей с острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ): окончание главной ладонной линии А на одной или обеих ладонях во 2 поле, наличие сложного узора (СУ) на дистальной фаланге II и III пальца одной или обеих рук и величина гребневой плотности (Г пл.) более 23. Данные показатели дерматоглификограммы целесообразно учитывать при проведении скрининговых мероприятий по выявлению генетической предрасположенности к развитию лейкоемического процесса у детей [7].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между дерматоглифическими показателями, характером распределения HLA-специфичностей у детей с ОЛЛ и особенностями течения лейкоемического процесса.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование ладонной дерматоглифики по классической методике CUMMINS, MYDLO и пальцевых узоров по системе HENRY, проведено у 165 детей с ОЛЛ. Пальцевой рельеф. Качественная характеристика: типы пальцевых узоров А, L, W, ДП, ЦК-У, ЦК-Р, СУ. Количественная характеристика: Гс (гребневый счет) I, II, III, IV, V пальцев, суммарный гребневый счет. Ладонный рельеф. Качественная характеристика: рисунок на Hth, Th, II, III, IV межпальцевых подушечках; ход главных ладонных линий А, В, С, D. Локализация главного и дополнительных ладонных трирадиусов (t, t', t'') определялась по величине главного ладонного угла atd. Количественная характеристика: Гс a-b, Гс b-c, Гс c-d и Гс a-d; гребневая плотность (рис. 1).



1-13 –ладонные поля; Th/I, Hth, II – IV – ладонные подушечки; a, b, c, d – основные пальцевые трирадиусы; a', d' – дополнительные пальцевые трирадиусы; А, В, С, D – главные ладонные линии; t, t', t'' – ладонные трирадиусы; Г пл – гребневая плотность.

Рис. 1. Топография ладони человека.

Учитывая модифицирующее влияние пола на экспрессивность генов папиллярного узора, при анализе дерматоглифических данных все обследованные дети были распределены по половому признаку. Учитывая наличие взаимосвязи между функциональной асимметрией конечностей и кожных узоров, анализ проводился на правой и левой руках отдельно. Оценка значимости каждого из 365 анализируемых признаков проводилась с помощью критерия Пирсона.

Серологическое HLA-типирование было проведено у 148 детей с ОЛЛ, генотипирование – у 121 ребенка с ОЛЛ. С помощью методов HLA-типирования было изучено распределение антигенов и генов главного комплекса гистосовместимости (MHC- Major Histocompatibility Complex) I и II классов. Тканевое типирование HLA - антигенов проводили в микролимфоцитотоксическом тесте общепринятым методом по Тerasаки с использованием тест-панели типизирующих сывороток, открывающих 38 специфичностей локусов A, B, C, DR и DQ. Генотипирование аллельных вариантов HLA I класса (локусы A, B, Cw), II класса (локусы DRB1, DQA1, DQB1) проведено на ДНК, полученной из периферической крови на EDTA стандартным методом высаливания. Аллели определяли методом аллель-специфической амплификации с сиквенс-специфичными праймерами (SSP) фирмы PROTRANS (Германия). Идентификацию продуктов амплификации и их архивирование проводили с использованием видеосистемы "Gel-Doc II" (Германия). Учет результатов осуществляли с помощью фирменных карт-протоколов. HLA-типирование проведено при непосредственном участии к.б.н., ст.н.с. лаборатории тканевого типирования отдела гематологии и трансплантологии ГУ «ННЦРМ НАМН Украины» Дмитренко Е.А. (руководитель лаборатории – д.б.н., профессор Ж.Н. Минченко). Статистический анализ результатов иммуногенетического типирования проводился с учетом неравномерного сцепления методами математической статистики, которые используются в клинической иммуногенетике. Для изученных параметров рассчитывали относительные коэффициенты ассоциативных связей (RR) и степень их достоверности с использованием компьютерной программы иммуногенетического мониторинга.

Изучены особенности дерматокомплекса и характер распределения HLA-специфичностей у детей с различными вариантами течения заболевания. У детей с ОЛЛ анализировались инициальные клиническо-лабораторные показатели и особенности течения заболевания (сроки установления и длительность первой ремиссии, наличие осложнений, а также продолжительность жизни от момента установления диагноза).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ распределения дерматоглифических признаков среди детей с различным клиническим течением ОЛЛ выявил взаимосвязь между наличием в фенотипе тех или иных дерматоглифических показателей и особенностями течения заболевания. Так, для неблагоприятного прогноза относительно сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии характерны наличие у ребенка рисунка на IV межпальцевой подушечке и окончание главной ладонной линии А на обеих руках в поле 2; для благоприятного прогноза – рисунок на гипотенаре обеих рук, ультрадное смещение осевого трирадиуса на обеих ладонях и величина гребневой плотности более 25. Для детей с продолжительностью первой ремиссии менее одного года характерны наличие рисунка на III межпальцевой подушечке и правом гипотенаре, наличие tt' справа и ДП на I пальце справа, d' на левой руке и величина гребневой плотности более 25. Для детей с продолжительностью жизни менее одного года от начала заболевания наиболее характерны рисунок на правом гипотенаре, сложный узор на правых межпальцевых подушечках и наличие a' на правой руке.

Изучение особенностей дерматоглифики у детей с различными осложнениями, развившимися на фоне ПХТ, показало, что для детей с инфекционными осложнениями характерны рисунок на тенаре и наличие tt' на правой руке, для детей с выраженным геморрагическим синдромом – рисунок на III ладонной подушечке слева и наличие ЦК-R на II пальце руки. Для нейтролейкемии характерны рисунок на II ладонной подушечке и наличие a' на правой руке (рис. 1).

Таким образом, изучение взаимосвязи между дерматоглифическими показателями, наиболее характерными для детей ОЛЛ и особенностями клинического течения лейкоемического процесса показало, что различные варианты течения заболевания ассоциируются с присутствием в их фенотипе определенных дерматоглифических параметров, которые в комплексе с другими генетическими маркерами определяют специфику патогенетических механизмов развития острой лейкемии.

Нами также изучены особенности распределения HLA-специфичностей у детей с различным течением лейкоемического процесса. Так, у детей со сроком установления ремиссии ОЛЛ позднее 33 дня от начала проведения курса ПХТ выявлено повышение концентрации генов HLA-A\*33, HLA-B\*27, HLA-B\*51, а также HLA-DQB1\*0101. Их частота в HLA-генотипе составила соответственно 21%, 26,3%, 31,6% и 68,4%, а в группе детей с более ранним сроком установления ремиссии (до 33 дня) соответственно 5,9%, 13,7%, 14,7% и 22,5% ( $p < 0,05$ ). Наряду с

этим выявлены HLA-специфичности, характерные для детей с более благоприятным прогнозом в отношении сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии. Так, для детей с ОЛЛ и сроком становления ремиссии до 33 дня ПХТ наиболее характерны HLA-A\*02,

HLA-B\*07, HLA-Cw\*02 и HLA-DRB1\*11. Их частота соответственно составила 29,4%, 13,7%, 19,6% и 24,5%, а в группе детей с более поздним сроком наступления ремиссии – 10,5%, 5,3%, 10,5% и 10,5% соответственно.

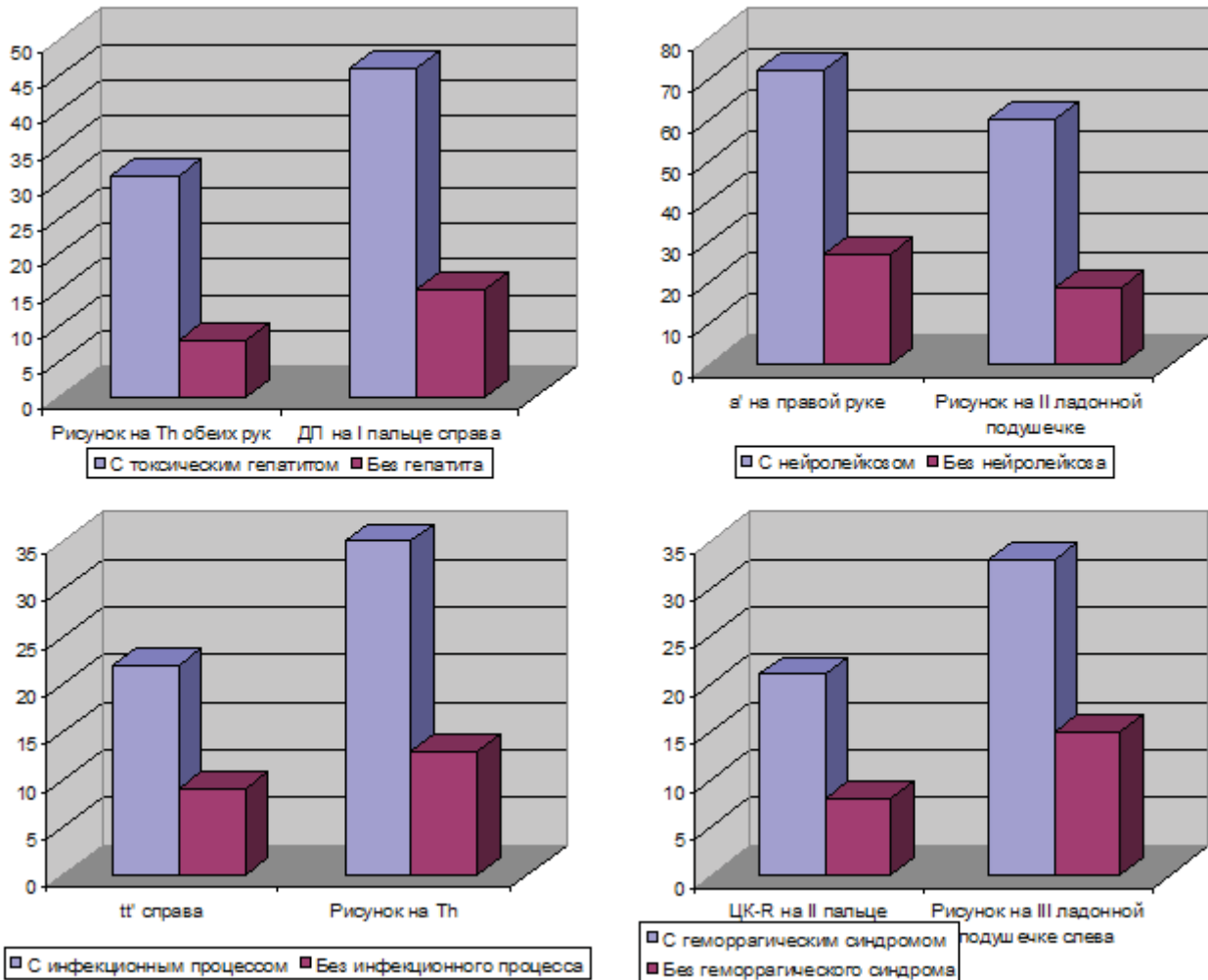


Рисунок 1. Особенности дерматоглифики у детей с различными осложнениями лейкомического процесса

Для детей с большей продолжительностью жизни от момента установления диагноза ОЛЛ характерны HLA-специфичности HLA-B\*13, HLA-DRB1\*04 и HLA-DQB1\*0301, с меньшей продолжительностью – HLA-A\*24 и HLA-Cw\*07. Так у детей, умерших в I остром периоде ОЛЛ, включая первично резистентные формы, достоверно чаще выявлялись HLA-A\*24 и HLA-Cw\*07. Для детей, находящихся в стойкой ремиссии после I острого периода ОЛЛ наиболее характерны HLA-B\*13 и HLA-DRB1\*04. Кроме того, у 18 человек (15,8%) детей с ОЛЛ был выявлен HLA-DQB1\*0301, в то время как в группе детей, умерших в I остром периоде заболевания он выявлен не был.

Для детей с гнойно-септическими осложнениями ОЛЛ наиболее характерен HLA-A\*24. Наряду с этим, у детей с неосложненным инфекционным процессом течением заболевания достоверно чаще выявлялся HLA-Cw\*04. Кроме того, для детей с осложненным течением ОЛЛ характерны HLA-B\*27 и HLA-DQB1\*0302, неосложненным гнойно-септическими проявлениями – HLA-B\*07 и HLA-DRB1\*15.

У детей с развившимся на фоне ПХТ выраженным геморрагическим синдромом достоверно чаще выявлялись HLA-B\*51 и HLA-DRB1\*11, в группе детей без геморрагических проявлений – HLA-A\*02. Кроме того, для детей с ОЛЛ, осложненной геморрагическим синдромом

мом наиболее характерным было присутствие в HLA-генотипе HLA-A\*25 и HLA-B\*41. Следует отметить, что в группе детей без геморрагических проявлений ОЛЛ достоверно чаще выявлялся Cw\*06. Для детей с ОЛЛ и развитием нейтролейкемии наиболее характерны HLA-специфичности: HLA-A\*26, HLA-B\*07, HLA-B\*27, HLA-Cw\*03 и HLA-DQA1\*0301.

Таким образом, маркерами благоприятного прогноза ОЛЛ относительно сроков установления ремиссии являются HLA-A\*02 и HLA-DRB1\*11, безрецидивной выживаемости - HLA-B\*13 и HLA-DRB1\*04, развития инфекционных процессов на фоне ПХТ - HLA-Cw\*04, геморрагического синдрома - HLA-A\*02. Кроме того, маркерами благоприятного прогноза относительно сроков установления ремиссии ОЛЛ являются HLA-B\*07 и HLA-Cw\*02, безрецидивной выживаемости - HLA-DQB1\*0301, развития гнойно-септических осложнений - HLA-B\*07 и HLA-DRB1\*15, геморрагического синдрома - Cw\*06.

Маркером неблагоприятного прогноза ОЛЛ относительно сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии является HLA-B\*51, развития инфекционных процессов на фоне ПХТ - HLA-A\*24, геморрагического синдрома - HLA-B\*51 и HLA-DRB1\*11. Маркерами неблагоприятного прогноза относительно сроков установления ремиссии ОЛЛ являются HLA-A\*33, HLA-B\*27 и HLA-DQB1\*0101, безрецидивной выживаемости - HLA-A\*24 и HLA-Cw\*07, развития гнойно-септических осложнений - HLA-B\*27 и HLA-DQB1\*0302, геморрагического синдрома - HLA-A\*25 и HLA-B\*41.

Следует подчеркнуть, что своевременный учет у ребенка данных дерматоглифограммы и особенностей распределения HLA-специфичностей, расширяет диагностические возможности традиционных клинико-гематологических методов прогнозирования течения лейкоемического процесса.

В результате проведенного исследования были сформированы наиболее информативные комплексы дерматоглифических показателей и HLA-специфичностей, которые коррелируют с различным течением ОЛЛ у детей.

Для благоприятного прогноза относительно сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии ОЛЛ характерно присутствие у ребенка в HLA-генотипе специфичностей HLA-A\*02 и HLA-DRB1\*11, а в дерматоглифике - рисунка на гипотенаре обеих рук, ульнарного смещения осевого трирадиуса на обеих ладонях и величины гребневой плотности более 25; для безрецидивной выживаемости - HLA-B\*13, HLA-DRB1\*04, отсутствие рисунка на межпальцевых подушечках и гипотенаре, отсутствие дополнительных ладонных и пальцевых трирадиусов, а также величина гребневой плот-

ности менее 25. Для детей с неосложненным инфекционным процессом течением лейкемии характерно сочетание HLA-Cw\*04 с отсутствием двух ладонных трирадиусов и рисунка на гипотенаре; с неосложненным геморрагическим синдромом - HLA-A\*02 и отсутствие сложного узора на II пальце руки.

Для неблагоприятного прогноза ОЛЛ относительно сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии характерно сочетание HLA-B\*51 и рисунка на IV межпальцевой подушечке; развития инфекционных процессов на фоне ПХТ - HLA-A\*24 и рисунка на тенаре, а также наличие tt' на правой руке; геморрагического синдрома - HLA-B\*51, HLA-DRB1\*11 и рисунка на III ладонной подушечке слева, а также наличие ЦК-R на II пальце руки. Для нейтролейкемии характерны HLA-A\*26, HLA-B\*07, HLA-B\*27, HLA-Cw\*03 и HLA-DQA1\*0301 в сочетании с рисунком на II ладонной подушечке и наличием a' на правой руке.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлена ассоциативная связь между характером кожных узоров ладоней и пальцев рук у детей и особенностями течения ОЛЛ, что свидетельствует о генетической детерминированности данного заболевания.
2. Выявлены дерматоглифические показатели, характерные для благоприятного и неблагоприятного течения ОЛЛ у детей. Для неблагоприятного прогноза характерны наличие у ребенка рисунка на III и IV межпальцевой подушечках и правом гипотенаре, окончание главной ладонной линии A на обеих руках в поле 2, наличие tt' и сложного узора на I и II пальцах, а также величина гребневой плотности более 25; для благоприятного - рисунок на гипотенаре обеих рук, ульнарное смещение осевого трирадиуса на обеих ладонях и величина гребневой плотности менее 25.
3. Определены особенности распределения HLA-специфичностей у детей с различным течением ОЛЛ. Маркерами благоприятного прогноза ОЛЛ относительно сроков установления первой клинико-гематологической ремиссии являются HLA-A\*02 и HLA-DRB1\*11, безрецидивной выживаемости - HLA-B\*13 и HLA-DRB1\*04, развития инфекционных процессов на фоне ПХТ - HLA-Cw\*04, геморрагического синдрома - HLA-A\*02. Маркером неблагоприятного прогноза ОЛЛ относительно сроков установления ремиссии является HLA-B\*51, развития инфекционных процессов на фоне ПХТ - HLA-A\*24, геморрагического синдрома - HLA-B\*51 и HLA-DRB1\*11.
4. Сформированы наиболее информативные комплексы дерматоглифических показате-

лей і HLA-специфічностей, коррелируючі с різними варіантами течення захворювання, розвитком ускладнень на фоні проведення цитостатическої терапії.

5. Комплексне розглядення генетических характеристик розширяє спектр традиційних клініко-діагностических методів прогнозування течення лейкеміческого процесу у дітей, спосібствує індивідуалізації терапевтических підходів к ліченню ОЛЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста — СПб.: Гиппократ, 2009. — 1040 с.
2. Бондаренко А.П. HLA и болезни. — М., 1999. — 105 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР — МЕД, 2001. — 447 с.
4. Бубнова Л.Н. Главный комплекс гистосовместимости человека — к 50-летию открытия // Вестник гематологии. — 2009. — Т. 5, №4. — С. 3–4.
5. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
6. Кузник Б.И. Клиническая гематология детского возраста / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова. — М.: Вузовская книга, 2010. — 316 с.
7. Кучер О.В. Дерматоглифичный скрининг у детей з гострою лімфобластною лейкемією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 6. — С. 37–39.
8. Льюис С.М. Практическая и лабораторная гематология: руководство / С.М. Льюис, Б.Дж. Бэйн, И. Бэйтс; пер. с англ. под ред. А.Г. Румянцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 672 с.
9. Система HLA и патология человека. Под редакцией А.А. Баранова, Б.С. Каганова, С.А. Шер, А.Е. Богорад / М.: Изд. Дом «Династия», 2003. — С. 10–25, 73–87.
10. Хаитов Р.М., Дедов И.И., Болдырева М.Н.. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека // Молекулярная медицина. — 2006. — № 3. — С. 47–51.
11. Хамаганова Е.Г., Зарецкая Ю.М. Молекулярные механизмы ассоциаций HLA-системы с резистентностью к развитию хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. — 2006. — № 1. — С. 12–17.
12. Albert E.D, Nisperos B, Thomas E.D. HLA antigens and haplotypes in acute leukemia // Leukemia Research. — 2007. — Vol. 1. — P. 261–269.
13. Cortes J., Kantarjian N. Acute lymphoblastic Leukemia // Can-cer. — 2005. — Vol. 76, № 12. — P. 2393–2417.
14. Hill A.V. Immunogenetics and genomics. // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 2037–2041.
15. Mallal S., Nolan D., Witt C., et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase

inhibitor abacavir // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 727–732.

16. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002 // Tissue Antigens. — 2002. — Vol. 60 (5). — P. 407–464.
17. McCluskey J, Macdonald W, Kjer-Nielsen L. Antigen recognition by T-cells of the adaptive immune system // In: Immunobiology of Human MHC. Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and congress. — 2006. — P. 81–99.
18. Wernke W., Plato C.: Dermatoglyphics and Clinical Genetics // Karyogram. — 1999. — Vol. 9, № 2. — P. 22–29.

## РЕЗЮМЕ

### ПРО РЕЗУЛЬТАТИ ДЕРМАТОГЛІФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І HLA-ТИПУВАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

О.В. Кучер

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Київ, Україна

Розвиток гострої лейкемії у дітей, а також різноманітність клінічних проявів захворювання асоціюється з генетичними факторами організму, що обумовлює актуальність проведення досліджень з вивчення генетичних маркерів лейкемічного процесу. Ланки патогенезу онкогематологічних захворювань визначаються характером пошкодження генетичних структур, але формуються на рівні цілісного організму, що обумовлює індивідуальні особливості перебігу патологічного процесу. Відомо, що HLA-специфічності головного комплексу гітосумісності є імуногенетичними маркерами з досить високим ступенем асоціації до гострої лейкемії. Одним із загальноновизнаних генетичних маркерів спадково обумовлених захворювань є шкірний малюнок пальців і долонь кистей рук. Проте чітко не визначені патогномонічні для різних варіантів гострої лейкемії генетичні маркери, що свідчить про необхідність комплексного підходу до даної проблеми.

*Мета дослідження.* Вивчити особливості взаємозв'язку між дерматоглифичними показниками, характером розподілу HLA-специфічностей у дітей з ГЛЛ і особливостями перебігу лейкемічного процесу.

*Матеріали та методи.* Дерматоглифичне дослідження проведено у 165 дітей з ГЛЛ за класичною методикою CUMMINS, MYDLO (долонна дерматоглифіка) і системою HENRY (пальцева дерматоглифіка). Серологічне HLA-типування проведено у 148 дітей з ГЛЛ, генотипування - у 121 дитини з ГЛЛ. Тканинне типування HLA - антигенів проводилося загальноприйнятим методом по Терасакі з використанням тест-панелі типуючих сироваток, які відкривають 38 специфічностей локусів A, B, C, DR і DQ. Генотипування алельних варіантів HLA I класу (локуси A, B, CW), II класу (локуси DRB1, DQA1, DQB1) проведено на ДНК, отриманої з периферичної крові на ЄДТА стандартним методом висолювання.

*Висновки.* Встановлено асоціативний зв'язок між характером шкірних візерунків долонь і пальців

рук у дітей і особливостями перебігу ГЛЛ, що свідчить про генетичну детермінованість даного захворювання. Виявлено дерматогліфічні показники, характерні для сприятливого і несприятливого перебігу ГЛЛ у дітей. Визначено особливості розподілу HLA-специфічностей у дітей з різним перебігом ОЛЛ щодо термінів встановлення першого клініко-гематологічної ремісії, розвитку інфекційних процесів і геморагічного синдрому на фоні хіміотерапії. Сформовано найбільш інформативні комплекси дерматогліфічних показників і HLA-специфічностей, що корелюють з різними варіантами перебігу захворювання, розвитком ускладнень на фоні проведення цитостатичної терапії. Комплексний розгляд генетичних характеристик розширює спектр традиційних клініко-діагностичних методів прогнозування перебігу лейкомічного процесу у дітей, сприяючи індивідуалізації терапевтичних підходів до лікування ГЛЛ.

**Ключові слова:** гостра лімфобластна лейкемія, діти, клінічний перебіг, дерматогліфіка, HLA-типсування.

### SUMMARY

#### ON THE RESULTS OF THE STUDY DERMATOGlyphic AND HLA-TYPING OF CHILDREN WITH DIFFERENT COURSE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

*E.V. Kucher*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,  
Kyiv, Ukraine

The development of acute leukemia in children, as well as a variety of clinical manifestations of disease associated with genetic factors in the body that causes the relevance of research on the genetic markers of the leukemic process. Pathogenesis of hematologic diseases are determined by the nature of the genetic damage to structures, but are formed at the level of the whole organism that causes the individual characteristics of the pathological process. It is known that HLA-specificity of the major histocompatibility complex are immunogenetic markers with a sufficiently high degree of association

as to acute leukemia. One of the recognized genetic markers of hereditary diseases is cutaneous drawing fingers and palms of the hands. However, not clearly defined pathognomonic for a variety of acute leukemia, genetic markers, indicating a need for a comprehensive approach to this problem.

*Summary. Purpose. Objective.* Explore the features of the relationship between dermatoglyphic indicators, the nature of the distribution of HLA-specificities in children with ALL and features of the flow leukemic process.

*Materials and methods.* Dermatoglyphic study was conducted in 165 children with ALL of the classical technique CUMMINS, MYDLO (palmar dermatoglyphics) system and HENRY (toe dermatoglyphics). Serological HLA-typing was performed in 148 children with ALL, genotyping - 121 children with ALL. Tissue typing of HLA - antigens was carried out by using Teracaki test panel (38 specificities loci A, B, C, DR and DQ). Genotyping allelic variants of HLA class I (loci A, B, Cw), class II (loci DRB1, DQA1, DQB1) was carried out on DNA obtained from peripheral blood by standard EDTA salting.

*Conclusions.* Established association between character patterns skin of the palms and fingers of children and flow characteristics of ALL, which indicates the genetic determination of the disease. Revealed dermatoglyphic indicators specific to the favorable and unfavorable course of ALL in children. The features of the distribution of HLA-specificities in children with ALL over different periods with respect to the establishment of the first clinical remission, the development of infectious processes and hemorrhagic syndrome during chemotherapy. Formed most informative complexes dermatoglyphic indexes and HLA-specificities that correlate with different variants of the disease, its complications on the background of cytostatic therapy. A comprehensive examination of the genetic characteristics of the expanding range of traditional clinical diagnostic methods for predicting the course of leukemic children, contributing to the individualization of therapeutic approaches to the treatment of ALL.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, children, clinic, dermatoglyphics, HLA-typing.