

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

УДК 616.71-053.1:577.4

14.01.00 – Клиническая медицина

© Л.А. Щербак, Е.Г. Овсянникова,
А.Д. Теплый, Е.А. Попов, Е.Е. Рубальская, 2017

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Щербак Людмила Александровна, врач-гематолог, консультативная поликлиника, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Теплый Александр Давидович, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Проведено исследование генов HLA у больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области. Определен маркер риска развития хронического лимфолейкоза ген HLA-DRB1*01. Получены предварительные данные о наличии генов, маркирующих устойчивость к развитию заболевания: гены HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*09.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, гены HLA, прогнозирование, предикторы, иммуногенетика.

IMMUNOGENETIC MARKERS OF PROGNOSIS FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Shcherbak Lyudmila A., haematologist, advisory polyclinic, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Tepliy Aleksandr D., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Popov Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

The study of HLA genes in patients with chronic lymphocytic leukemia in the Astrakhan region was carried out. As a result of the study, a marker of the risk of development of chronic lymphocytic leukemia HLA-DRB1 * 01 gene was determined. Preliminary data on the presence of genes marking resistance to the development of the disease were obtained: HLA-DRB1 * 13 and HLA-DRB1 * 09 genes.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, HLA genes, prediction, predictors, immunogenetics.

Введение. Прогресс в лечении гемобластозов в настоящее время достигнут благодаря синтезу высокотехнологичных методов диагностики (цитогенетических и молекулярных) и терапии (таргетная, эпигенетическая терапия, использование генно-инженерных биологических препаратов). В то же время у части больных (особенно в развернутых стадиях гемобластоза) не удается достичь ответа на лечение, заболевание прогрессирует до бластного криза.

Самым частым гемобластозом взрослых является хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – клональное лимфопрлиферативное заболевание с пролиферацией лимфоцитов в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах и паренхиматозных органах [1].

Заболеваемость ХЛЛ колеблется от 0,04 до 4,2 случаев на 100 тыс. населения. Колебания показателей заболеваемости отмечаются не только по различным странам, но и по регионам Российской Федерации. В связи с этим для эффективного планирования гематологической помощи необходим анализ эпидемиологической ситуации в отдельно взятых регионах. Пик заболеваемости ХЛЛ приходится на трудоспособный возраст от 40 до 60 лет. Мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще женщин. Регистрация семейных случаев ХЛЛ составляет около 10 % [1].

При ХЛЛ доказаны цитогенетические нарушения: хромосомные делеции 13q, 11q, 17p и трисомия 12, имеются признанные иммунологические маркеры: CD19, CD20, CD24, CD5, CD23, CD43. Однако, несмотря на использование цитогенетических и иммунофенотипических исследований, остается открытым вопрос о причинах неоднородности ХЛЛ как по клиническим проявлениям, так и по темпам развития и длительности течения. При средней продолжительности заболевания от 5 до 6 лет имеются случаи как 2–3-летнего, так и 20–30-летнего течения [14].

Опухолевый клон клеток при ХЛЛ является нефункциональным, в первую очередь, нарушается иммунный, в том числе и интерфероновый, статус. В результате этого у больных ХЛЛ развиваются инфекционные осложнения, повышается риск развития второго онкологического заболевания.

В настоящее время востребован персонализированный подход к терапии с учетом факторов риска, дающих возможность прогнозировать ответ и своевременно корректировать лечение. Новым малоизученным методом исследования является изучение ассоциативных связей генов HLA с возникновением гемобластозов [2, 7, 8, 9]. Определение генов главного комплекса гистосовместимости на клетках крови (лейкоцитах) позволяет выявить степень индивидуальной предрасположенности человека к определенному заболеванию, а в ряде случаев использовать результаты исследований для дифференциальной диагностики, оценки прогноза и выбора тактики лечения [3, 4, 6, 12].

Способность генов HLA предопределять ответ на терапию показана при исследовании различных гемобластозов. При носительстве DRB1*11 риск развития острого миелоидного лейкоза повышается в 3,1 раза. Связь фенотипа HLA установлена с прогрессированием множественной миеломы (HLA DRB1*09), хронического миелолейкоза (HLA DRB1*01) [5, 10, 11, 13, 15].

Определение прогностических факторов ХЛЛ позволит прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность лечения, способствуя значительному улучшению выживаемости больных.

Цель: определить иммуногенетические маркеры прогноза на основе изучения индивидуально-го набора генов HLA-DRB1.

Материалы и методы исследования. Диагностическая часть работы выполнена на базах лабораторий: ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1» (г. Волгоград), лаборатории кариологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (г. Москва), лаборатории ООО «ГеноТехнология» (г. Москва), Филиал «Ниже-Волжский Лабораторный Центр» ООО «КДЛ Домодедово-тест» (г. Астрахань). В исследование были включены больные хроническим лимфолейкозом, находившиеся на обследовании и лечении в гематологическом отделении, консультативной поликлинике ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» в период с 2010 по 2016 г. включительно.

Дизайн исследования: сплошное (больные ХЛЛ), неконтролируемое, динамическое (мониторинг), комбинированное (сочетание ретроспективного и проспективного исследований), клиническое с оценкой эффективности лечения.

Методы исследования, осуществленные для диагностики и мониторинга ХЛЛ: общий анализ периферической крови на момент диагностики ХЛЛ, затем как минимум каждый месяц; морфологическое, цитологическое исследование костного мозга при установлении диагноза, а затем 1 раз в 6–12 месяцев; иммунофенотипирование (CD19, CD20, CD24, CD5, CD23, CD43) клеток крови и/или костного мозга для подтверждения диагноза ХЛЛ и мониторинга лечения.

Для определения продуктов генов HLA класса II (аллельные варианты генов DRB1) был использован набор PCR-SSP («Biotest Pharma GmbH», Германия) для ДНК-типирования методом полимеразной цепной реакции. Исследование проведено в KDL (Ниже-Волжский лабораторный центр г. Астрахань). Определяли следующие 13 групп аллелей: DRB1*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16. Принцип метода: искомые HLA участки ДНК «улавливаются» специфическими праймерами (Sequence Specific Primers) в процессе амплификации. Визуализация и детекция ПЦР-продуктов осуществляется посредством электрофореза в агарозном геле с последующей детекцией полос ДНК в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США) и электронных таблиц MS Excel.

Вид распределения количественных данных анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка. После оценки соответствия нормальному закону распределения проводили выбор метода статистического анализа (параметрический или непараметрический). При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описаны с помощью среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, описание проводилось с помощью медианы (Me) и 25–75 % интерквартильного размаха (LQ; UQ). Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали для вероятности $p = 95 \%$. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для расчета статистической значимости различий в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента; в двух несвязанных группах – t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни. При $p < 0,05$ принимали альтернативную гипотезу о различии групп и проводили парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Дизайн первого этапа исследования: ретроспективное, аналитическое. Исследование проведено на основе собственных наблюдений, данных официальных отчетов по гематологической службе Астраханской области, амбулаторных карт больных ХЛЛ. В период с 2010 по 2014 гг. (5 лет) в Астраханской области проведено изучение структуры когорты больных ХЛЛ (общее количество находящихся на диспансерном учете, впервые выявленные случаи, количество летальных исходов).

Как представлено в таблице 1, количество больных ХЛЛ, состоящих на учете у гематолога, колебалось от 153 человек в 2014 г. до 215 пациентов в 2012 г. При этом количество впервые выявленных случаев заболевания варьирует от 15 эпизодов в 2014 г. до 27 наблюдений в 2011 г. Наибольшее количество летальных исходов также зарегистрировано в 2011 г. (7 пациентов).

Таблица 1

Анализ случаев ХЛЛ в Астраханской области за период с 2010 по 2014 гг.

Год	Всего больных ХЛЛ, состоящих на учете	Впервые выявленные случаи	Летальный исход
2010	167	16 (9,5 %)	3 (1,8 %)
2011	177	27 (15,3 %)	7 (3,95 %)
2012	215	16 (7,4 %)	4 (1,86 %)
2013	201	22 (11 %)	2 (1 %)
2014	153	15 (9,8 %)	3 (1,9 %)

Диагностику и мониторинг ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями IWCLL-2008 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Международный семинар по хроническому лимфоцитарному лейкозу. Руководство по диагностике и лечению ХЛЛ). Дизайн данного этапа исследования: проспективное, продольное. На каждого больного заполняли индивидуальную электронную карту обследования. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Период наблюдения составил 5 лет.

В исследование было включено 153 больных ХЛЛ в стадии А, В, С. В таблице 2 представлена общая характеристика больных ХЛЛ. По гендерному признаку обследованные были распределены следующим образом: мужчин – 77 (51 %) человек, женщин – 76 (49 %) человек. Возраст пациентов колебался от 40 до 93 лет (медиана возраста – 70 лет). У 6 из 153 (19 %) больных ХЛЛ лечение ритуксимабом («Мабтера» фирма-производитель «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) начато сразу после установления диагноза. В качестве предшествующей терапии у 80 % больных использованы Флударабин («Флудара» фирма-производитель «Байер Шеринг Фарма» АГ, Германия), Хлорамбуцил («Лейкеран» фирма-производитель «Glaxo Wellcome Operations», Великобритания),

Меглюмина акридоната («Циклоферон», фирма-производитель «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). Из 153 больных ритуксимаб получал 31 (20 %) больной. Превалировали пациенты с предлеченностью менее 12 месяцев от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения ритуксимабом – 22 (71 %). Лечение флударабином получали 80 из 153 больных ХЛЛ, что составило 53 %. Больных с предлеченностью менее 12 месяцев от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения флударабином было 62 (77,5 %) человека ХЛЛ. 6 курсов ритуксимаба получили 29 (94 %) пациента, флударабина – 75 (94 %) больных ХЛЛ.

Таблица 2

Характеристика больных ХЛЛ

Показатель		Характеристика, n = 153	Различия
Число мужчин / женщин, n; %		77 (51 %) / 76 (49 %)	$\chi^2 = 0,002; p > 0,05$
Соотношение мужчины / женщины		1,1 : 0,9	–
Возраст на момент диагноза, Me (годы)		70 [93 max, 40 min]	–
Предлеченность от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения ритуксимабом	< 12 месяцев	22 (71 %)	$\chi^2 = 17,84; p < 0,05$
	> 12 месяцев	9 (29 %)	
Режим введения ритуксимаба	6 курсов	29 (94 %)	$\chi^2 = 21,8; p < 0,05$
	<6 курсов	2 (6 %)	
Предлеченность от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения флударабином	< 12 месяцев	62 (77,5 %)	$\chi^2 = 23,1; p < 0,05$
	> 12 месяцев	18 (22,5 %)	
Режим введения флударабина	6 курсов	70 (87,5 %)	$\chi^2 = 59,5; p < 0,05$
	<6 курсов	10 (12,5 %)	

Хронический лимфолейкоз традиционно считается «заболеванием пожилых». В когорте больных хроническим лимфолейкозом из популяции жителей Астраханской области преобладали пациенты, возраст на момент диагностики которых был 70 и более лет, таковых было 83 (54,2 %) больных. Наименьшее количество пациентов отмечается в возрастной категории от 40 до 60 лет – 22 (14,4 %) человека (табл. 3).

Таблица 3

Возрастная категория больных ХЛЛ

Возраст	40–60 лет	> 61–70 лет	> 70 лет
N	22	48	83
%	14,4	31,4	54,2

Оценку стадии ХЛЛ проводили по классификации Binet. Результат анализа представлен в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных по стадиям на момент диагностики заболевания

Обозначение	А	В	С
Характеристика стадии ХЛЛ по Binet	Hb > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 ⁹ /л, поражено < 3 лимфатических областей	Hb > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 ⁹ /л, поражено > 3 лимфатических областей	Hb < 100 г/л, тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л, увеличение всех групп лимфоузлов, гепато/спленомегалия
Количество больных, n, %	19 (12 %)	112 (73 %)	22 (14 %)

Как представлено в таблице 4, на момент диагностики заболевания преобладали больные ХЛЛ в стадии В по Binet – 112 (73 %) пациентов. Стадия А была зарегистрирована у 19 (12 %) больных, стадия С – у 22 (14 %) пациентов. Далее был проведен анализ группы больных ХЛЛ, согласно классификации Rai, полученные данные демонстрирует таблица 5.

Как видно из таблицы 5, проведенный анализ выявил преобладание больных с промежуточной группой риска по Rai в I стадии ХЛЛ – 72 (47 %) пациентов и II стадии – 32 (22 %) человека по сравнению с низкой и высокой группами риска. Наименьшее количество больных ХЛЛ отнесено в группу высокого риска в стадии IV – 5 (3 %) больных.

Распределение больных ХЛЛ по классификации Rai на момент диагностики заболевания

Стадия	Характеристика	Группа риска	Медиана выживаемости	Количество больных, n, %
0	Лимфоцитоз в крови ($> 15 \times 10^9$ /л) и костном мозге (> 40 %)	Низкая	> 10 лет	19 (12 %)
I	Лимфоцитоз и лимфаденопатия	Промежуточная	9 лет	72 (47 %)
II	Лимфоцитоз, сплено-и/или гепатомегалия, +/- лимфаденопатия	Промежуточная	6 лет	32 (22 %)
III	Лимфоцитоз и анемия (Hb < 100 г/л), +/- лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Высокая	< 3 лет	25 (16 %)
IV	Лимфоцитоз, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л), независимо от увеличения лимфатических узлов и органов	Высокая	< 3 лет	5 (3 %)

На заключительном этапе исследования проведен анализ аллельного полиморфизма генов HLA-DRB1 у больных хроническим лимфолейкозом русской национальности, проживающих в Нижневолжской геногеографической зоне (Астраханской области). Типирование генов HLA-DRB1 проведено у 34 пациентов с ХЛЛ, из них 29 больных – в стадии В по Binet, 5 больных – в стадии С. Больные были отобраны случайным образом. Дизайн данного этапа исследования: когортное, проспективное, популяционно-генетическое. Критерии включения больных в исследование: стадии В и С ХЛЛ; терапия ритуксимабом и флударабином; русская национальность. Критерии исключения из исследования: больные ХЛЛ, не получающие ритуксимаб, флударабин; больные ХЛЛ, имеющие в анамнезе заболевания, ассоциированные с генами HLA. Принадлежность к популяции русских нижнего Поволжья устанавливали при сборе анамнеза с учетом предшествующих поколений и места жительства. Причина учета национального признака – чрезмерный полиморфизм системы HLA, возможность межрасовых, межэтнических, а также и внутриэтнических различий. Данные иммуногенетических исследований, полученные даже в одной этнической группе, но проживающей в другой геногеографической зоне могут быть различными [11, 12].

Анализ частоты специфичностей гена HLA-DRB1 в анализируемой выборке представлен в таблице 6.

Таблица 6

Частоты специфичностей гена HLA-DRB1 у больных ХЛЛ

Аллели гена HLA-DRB1	Частота специфичностей гена HLA-DRB1			
	больные ХЛЛ, n = 34		контрольная группа, n = 94	
	абс. число	частота гена	абс. число	частота гена
DRB1*01	15	0,252	14	0,077
DRB1*15	10	0,171	27	0,156
DRB1*16	3	0,045	5	0,027
DRB1*03	5	0,076	10	0,055
DRB1*04	4	0,061	19	0,107
DRB1*11	10	0,160	31	0,181
DRB1*12	1	0,015	3	0,016
DRB1*13	8	0,126	36	0,214
DRB1*14	0	0	0	0,000
DRB1*07	9	0,143	30	0,175
DRB1*08	3	0,045	4	0,022
DRB1*09	0	0	5	0,027
DRB1*10	0	0	3	0,016

Примечание: абс. – абсолютные числа

У больных ХЛЛ зарегистрировано повышение частоты встречаемости гена HLA-DRB1*01 по сравнению с контрольной группой (0,252 vs 0,077, соответственно). Высокая частота генов HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*11 зарегистрирована как в группе больных ХЛЛ, так и в контрольной группе (0,171 vs 0,156) и (0,160 vs 0,181), соответственно. В группе больных ХЛЛ отмечен высокий уровень частоты специфичности HLA-DRB1*13 – 0,126, однако этот показатель значительно ниже частоты данного гена в контрольной группе – 0,214. Как в группе больных ХЛЛ, так и в группе контроля

с одинаково низкой частотой типированы гены: DRB1*12 – (0,015 vs 0,016), DRB1*08 – (0,045 vs 0,022). У больных ХЛЛ, включенных в исследование, не зарегистрированы аллели HLA-DRB1*09 и HLA-DRB1*10; в контрольной группе частота их встречаемости низкая – 0,027 и 0,016, соответственно. Как в группе больных ХЛЛ, так и в группе контроля ген HLA-DRB1*14 не зарегистрирован.

Распределение частот специфичностей HLA-DRB1 в исследуемой группе больных ХЛЛ сопоставим с контрольной группой и данными о характере распределения генов DRB1 в здоровой популяции восточно-европейских славян [3].

Проведен поиск маркеров предрасположенности и устойчивости к развитию ХЛЛ. Как представлено в таблице 7, низкий риск развития ХЛЛ характерен и для носителей аллелей DRB1*04 (RR – 0,57), однако различия в регистрации данного гена у больных ХЛЛ и в контрольной группе не достигли статистической значимости. В исследуемой группе больных ХЛЛ не зарегистрированы специфичности HLA-DRB1*09 и HLA-DRB1*10. При этом при сравнении HLA-DRB1*09 с данными контрольной группы различия близки к статистически значимым, что также указывает на необходимость дальнейшего исследования.

Таблица 7

Анализ статистической значимости аллелей HLA-DRB1 у больных ХЛЛ

Аллели гена HLA-DRB1	Больные ХЛЛ, n = 34, %	Контрольная группа, n = 94, %	Критерий χ^2	Относительный риск, RR	Этиологическая / превентивная фракция, EF/ PF
DRB1*01	44	15	10,6; p < 0,05	4,41	0,34
DRB1*15	31	29	0,02	1,05	0,02
DRB1*16	9	5	0,10	1,81	-
DRB1*03	15	11	0,10	1,50	-
DRB1*04	12	20	1,85	0,57	-
DRB1*11	29	33	0,36	0,86	0,12
DRB1*12	3	3	0,42	1,17	0,01
DRB1*13	24	38	3,11; p > 0,05	0,51	0,18
DRB1*14	0	0	-	-	-
DRB1*07	27	32	0,65	0,79	0,18
DRB1*08	9	4	0,32	2,23	0,05
DRB1*09	0	5	3,57; p > 0,05	0,24	-
DRB1*10	0	3	2,94	0,38	-

Определен маркер риска развития ХЛЛ – ген HLA-DRB1*01. Относительный риск развития ХЛЛ в 4 раз выше у носителей данной аллели (RR – 4,41). Данная специфичность зарегистрирована у 44 % больных ХЛЛ, тогда как в контрольной группе встречается только у 15 % обследованных (χ^2 – 10,56, p < 0,05). Подтверждением высокого риска развития ХЛЛ у носителей данного гена является значительный уровень этиологической фракции (EF – 0,34).

При сравнении генного профиля HLA-DRB1 больных ХЛЛ с данными контрольной группы установлено значительное снижение частоты встречаемости специфичности DRB1*13, однако различия не достигли уровня статистической значимости, p > 0,05. У больных ХЛЛ HLA-DRB1*13 встречается у 24 %, в контрольной группе – у 38 % обследованных доноров. Именно у носителей данной аллели в изучаемой популяции отмечен наименьший относительный риск развития ХМЛ (RR – 0,51) с превентивной фракцией – PF = 0,18. В процессе исследования планируется далее изучать гены HLA у больных ХЛЛ. При наличии большего количества исследований можно выяснить, является ли специфичность DRB1*13 предиктором устойчивости развития ХЛЛ.

Заключение. Количество больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области, состоящих на учете у гематолога, колебалось от 153 человек в 2014 г. до 215 пациентов в 2012 г. На момент диагностики хронического лимфолейкоза различий по гендерному признаку не выявлено: мужчин – 51 %, женщин – 49 %; возраст больных ХЛЛ колебался от 40 до 93 лет, медиана возраста – 70 лет; преобладали больные в стадии В по Binet – 73 %.

Имуногенетический метод может быть использован в качестве дополнительного метода прогноза хронического лимфолейкоза. В результате исследования определен маркер риска развития хронического лимфолейкоза – ген HLA-DRB1*01. Получены предварительные данные о наличии генов, маркирующих устойчивость к развитию хронического лимфолейкоза – гены HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*09, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Список литературы

1. Волкова, М. А. Терапия хронических лейкозов в XXI веке / М. А. Волкова // Эффективная фармако-терапия в онкологии, гематологии, радиологии. – 2009. – № 2. – С. 14–21.
2. Лебедева, Л. Л. Ассоциации антигенов HLA системы с приобретенной апластической анемией и мие-лодиспластическим синдромом у детей / Л. Л. Лебедева, Т. В. Пухликова, Т. А. Астрелина, А. А. Чумак, М. А. Масчан, М. В. Яковлева // Гематология и трансфузиология – 2012. – Т. 57, № 3 (приложение). – С. 57.
3. Левитан, Б. Н. Современные аспекты клинической иммуногенетики / Б. Н. Левитан, Е. А. Попов. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2004. – 236 с.
4. Овсянникова, Е. Г. Пат. 2200954 Рос. Федерация, МПК G01N 33/53 (2000.01) Способ прогнозирования особенностей течения хронического гепатита В у больных гемобластозами / Е. Г. Овсянникова, Л. В. Замяткова; заявитель Астраханская государственная медицинская академия; патентообладатель Овсянникова Елена Георгиевна – № 2001100820/14; заявл. 09.01.2001; опубл. 20.03.2003. – Бюл. № 8.
5. Сенькина, Е. А. Клиническое значение полиморфизма HLA-специфичностей классов I, II и иммун-ных нарушений при множественной миеломе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Сенькина. – СПб., 2010. – 22 с.
6. Соколова, Ю. В. Роль полиморфизма генов иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных кле-ток, их лигандов и генов HLA в патогенезе и прогнозе множественной миеломы : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю. В. Соколова. – СПб., 2012. – 22 с.
7. Хаитов, Р. М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека / Р. М. Хаитов, И. И. Дедов, М. Н. Болдырева // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 47–51.
8. Хамаганова, Е. Г. Главный комплекс гистосовместимости у больных гемобластозами : полиморфизм генов HLA класса II : дис. ... д-ра биол. наук / Е. Г. Хамаганова. – М., 2002. – 185 с.
9. Хамаганова, Е. Г. Молекулярные механизмы ассоциации HLA-системы с резистентностью к разви-тию хронического миелолейкоза / Е. Г. Хамаганова, Ю. М. Зарецкая // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 12–17.
10. Carvalho, D. L. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Phila-adelphia chromosome / D. L. Carvalho, C. D. Barbosa, A. L. Carvalho, S. T. Beck // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 280–284.
11. Dorak, M. T. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. T. Dorak, T. Lawson, H. K. Machulla, C. Darke, K. Mills, A. Burnett // Blood. – 1999. – Vol. 94, № 2. – P. 694–700.
12. Marsh, S. G. E. Nomenclature for factors of the HLA system / S. G. E. Marsh, E. D. Albert, W. F. Bodmer // Tissue Antigens. – 2010. – Vol. 75. – P. 291–455.
13. Shi, J. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma / J. Shi, G. J. Tricot, T. K. Garg, P. A. Malaviarachchi, S. M. Szmania, R. E. Kellum, B. Storrie, A. Mulder, J. D. Jr. Shaughnessy, B. Barlogie, F. van Rhee // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 3. – P. 1309–1317.
14. Souwer, Y. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presen- tation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival / Y. Souwer, M. Chamuleau, A. Loosdrecht, E. Tolosa, T. Jorritsma, J. Muris, M. Dinnissen-van Poppel, S. Snel, L. van de Corput, G. Ossenkoppele, C. Meijer, J. Neefjes, S. Marieke van Ham // Br. J. Haematol. – 2009. – Vol. 145, № 3. – P. 334–343.
15. Zhang, M. Y. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population / M. Y. Zhang, F. Y. Chen, H. Zhong // Leuk. Res. – 2011. – Vol. 35, № 12. – P. 1564–1570.

References

1. Volkova M. A. Terapiya khronicheskikh leykozov v XXI veke [Therapy of chronic leukemia in the 21st cen- tury]. Effektivnaya farmakoterapiya v onkologii, gematologii, radiologii [Effective Pharmacotherapy in Oncology, Hematology, Radiology], 2009, no. 2, pp. 14–21.
2. Lebedeva L. L., Pukhlikova T. V., Astrelina T. A. Chumak A. A., Maschan M. A., Yakovleva M. V. Assot- siatsii antigenov HLA sistemy s priobretennoy aplasticheskoy anemiei i mielodisplasticheskim sindromom u detey [As- sociations of HLA system antigens with an acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in children]. Gema- tologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. S3, p. 57.
3. Levitan B. N., Popov E. A. Sovremennye aspekty klinicheskoy immunogenetiki [Modern Aspects of Clinical Immunogenetics]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2004, 236 p.
4. Ovsyannikova E. G., Zaklyakova L. V. Sposob prognozirovaniya osobennostey techeniya khronicheskogo gepatita B u bol'nykh gemoblastozami [A method for predicting the features of the course of chronic hepatitis B in pa- tients with hemoblastoses]. Patent RF, no. 2200954, 2003.

5. Sen'kina E. A. Klinicheskoe znachenie polimorfizma HLA-spetsifichnostey klassov I, II i immunnykh narusheniy pri mnozhestvennoy mielome. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical value of polymorphism of HLA-specificities of classes I, II and immune disorders in multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2010, 22 p.
6. Sokolova, Yu. V. Rol' polimorfizma genov immunoglobulinopodobnykh retseptorov killernykh kletok, ikh ligandov i genov HLA v patogeneze i prognoze mnozhestvennoy mielomy. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The role of polymorphisms of genes of immunoglobulin-like receptors of killer cells, their ligands and HLA genes in the pathogenesis and prognosis of a multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2012, 22 p.
7. Khaitov P. M., Dedov I. I., Boldyreva M. N. Novye predstavleniya o funktsii glavnogo kompleksa genov immunnogo otveta cheloveka [New ideas about the function of human major immune response gene complex (HLA and natural selection)]. Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine], 2006, no. 3, pp. 47–51.
8. Khamaganova E. G. Glavnyy kompleks gistosovmestimosti u bol'nykh gemoblastozami: polimorfizm genov HLA klassa II. Dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk [Major histocompatibility complex in patients with hematological malignancies: gene polymorphism of HLA class II. Thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2002, 185 p.
9. Khamaganova E. G., Zaretskaya Yu. M. Molekulyarnye mekhanizmy assotsiatsii HLA-sistemy s rezistentnost'yu k razvitiyu khronicheskogo mieloleukoza [Molecular mechanisms of HLA-system associations with resistance to development of chronic myeloid leukemia]. Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology], 2006, vol. 51, no. 1, pp. 12–17.
10. Carvalho D. L., Barbosa C. D., Carvalho A. L., Beck S. T. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Philadelphia chromosome. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., 2012, vol. 34, no. 4, pp. 280–284.
11. Dorak M. T., Lawson T., Machulla H. K., Darke C., Mills K., Burnett A. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1999, vol. 94, no. 2, pp. 694–700.
12. Marsh S. G. E., Albert E. D., Bodmer W. F. Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens, 2010, vol. 75, pp. 291–455.
13. Shi J., Tricot G. J., Garg T. K., Malaviarachchi P. A., Szmania S. M., Kellum R. E., Storrie B., Mulder A., Shaughnessy J. D. Jr., Barlogie B., van Rhee F. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. Blood, 2008, vol. 111, no. 3, pp. 1309–1317.
14. Souwer Y., Chamuleau M., Loosdrecht A., Tolosa E., Jorritsma T., Muris J., Dinissen-van Poppel M., Snel S., van de Corput L., Ossenkoppele G., Meijer C., Neeffjes J., Marieke van Ham S. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival. Br. J. Haematol., 2009, vol. 145, no. 3, pp. 334–343.
15. Zhang M. Y., Chen F. Y., Zhong H. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population. Leuk. Res., 2011, vol. 35, no. 12, pp. 1564–1570.