

## **Иммунологические маркёры химиоиндуцированной нейротоксичности при гемобластозах у детей**

**Базарный В.В.<sup>1</sup>, Ковтун О.П.<sup>1</sup>, Корякина О.В.<sup>1</sup>, Фечина Л.Г.<sup>2</sup>,  
Полушина Л.Г.<sup>1</sup>, Максимова А.Ю.<sup>1</sup>, Копенкин М.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Областная детская клиническая больница. 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

## ***Immunological markers of chemoinduced neurotoxicity in hemoblastoses in children***

**Bazarny V.V.<sup>1</sup>, Kovtun O.P.<sup>1</sup>, Koryakina O.V.<sup>1</sup>, Fechina L.G.<sup>2</sup>,  
Polushina L.G.<sup>1</sup>, Maksimova A.Yu.<sup>1</sup>, Kopenkin M.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Repina Str. 3, Yekaterinburg 620028, Russian Federation

<sup>2</sup> Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, S. Deryabinoy Str. 32, Yekaterinburg 620149, Russian Federation

Современные методы лечения гемобластозов у детей, среди которых лидирует острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), позволили достичь 5-летней выживаемости до 90%. Однако для стандартной химиотерапии характерны медикаментозные осложнения, в том числе – нейротоксичность с поражением как центральной, так и периферической нервной системы. Частота встречаемости и клинические особенности нейротоксических осложнений в основном связаны с дозой и длительностью химиотерапии, и в меньшей степени с другими факторами (возраст, сопутствующая патология, генетическая предрасположенность) [1]. Нейротоксичность при химиотерапии гемобластозов имеет сложный патогенез, связанный с влиянием препарата (например, винкристина) и опухолевых клеток на структуры нервной ткани, некоторые авторы связывают поражение нервной системы с синдромом высвобождения цитокинов [2, 3]. Поэтому изучение цитокинового профиля может стать одним из инструментов лабораторного мониторинга при химиотерапии пациентов с гемобластомами.

**Цель** данной работы – оценить клинико-диагностическое значение цитокинового спектра крови и ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии ОЛЛ у детей.

**Материалы и методы.** В открытом проспективном нерандомизированном исследовании проведен анализ неврологического статуса и лабораторных данных у 24 детей (13 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Диагноз был установлен на основании стандартных критериев, включающих иммунофенотипирование и молекулярно-генетическое исследование. Пациенты получали

лечение по протоколу ALL-MB-2015 и наблюдались в онкогематологическом центре Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга в 2019–2021 гг. Оценка неврологического статуса включала определение неврологической токсичности по шкале NCI-CTCAE, версия 4.0 от 2010 г. На основании оценки нервной системы в период проводимой химиотерапии пациенты распределены на две группы: 12 пациентов с ОЛЛ, не имеющих неврологической симптоматики (группа сравнения); и 12 пациентов с ОЛЛ, имеющих нейротоксические осложнения (основная группа). Эти группы были сопоставимы по половозрастной структуре.

В плазме крови и ликворе детей определяли концентрацию цитокинов/хемокинов методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) и использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA), согласно протоколу производителя.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистической программы Statistica, версия 10. Достоверность полученных результатов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для определения клинической значимости выявленных отклонений был проведен ROC анализ.

**Результаты.** В данном исследовании показано, что у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию винкристином, практически в половине случаев (42,9%) формируются нейротоксические осложнения, которые преимущественно развиваются на этапах консолидирующей терапии. Среди неврологических проявлений отмечено

преобладание химиоиндуцированной полинейропатии нижних конечностей, она зарегистрирована у 55,5% пациентов.

У детей основной группы были выявлены следующие особенности цитокинового статуса. На разных этапах терапии (индукция, консолидация, поддерживающая терапия) в плазме крови отмечали повышенный уровень интерлейкина-13 (ИЛ-13), васкулоэндотелиального фактора А и фактора роста гепатоцитов. В ликворе у пациентов этой группы было отмечено повышение концентрации CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ , фактор стромальных клеток) на 32% ( $p < 0,05$ ), фактора стволовых клеток (SCF) на 126% ( $p < 0,05$ ), интерферон-гамма индуцибельного протеина (CXCL10, IP-10) на 203% ( $p < 0,05$ ).

Поскольку выявленные закономерности могут иметь значение в клинической практике, нами был проведен ROC анализ, заключающийся в построении характеристической кривой зависимости чувствительности от специфичности, а площадь под этой кривой (AUC) является интегральной мерой клинической ценности показателя. Среди изученных параметров данная величина была наиболее высокой для плазменного уровня ИЛ-13 (AUC=0,89). Кроме того, для исследованных параметров был рассчитан показатель относительного риска (RR), который характеризует вероятность исхода (в данном случае – развитие нейротоксических осложнений). Он оказался наиболее высок для CXCL12 (RR=2,82).

**Заключение.** На основании проведенного исследования нам представляется возможным выделить потенциальные иммунологические маркеры химиоиндуцированных неврологических расстройств. К ним следует отнести прежде всего уровень плазменного ИЛ-13 и CXCL12 (SDF-1) ликвора.

Полученные результаты об изменениях уровня изученных цитокинов при химио-индуцированной нейротоксичности представляются нам вполне логичными с учётом известных данных о взаимосвязи иммунной и нервной систем, в том числе – при опухолевом росте [4, 5]. Нарушение продукции данных цитокинов носит реактивный характер как в ответ на опухолевую пролиферацию лимфоидных клеток, так и на реакции повреждения и восстановления нервной ткани под влиянием винкристина. Мы далеки от мысли, что указанные цитокины/хемокины являются абсолютными диагностическими признаками периферической полинейропатии при химиотерапии ОЛЛ. Однако, после проведения дополнительных исследований они, вероятно, смогут рассматриваться как «суррогатные» лабораторные маркеры нейротоксичности/химиоиндуцированной периферической полинейропатии.

### Список литературы

1. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020; 105(11): 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031
2. Zajączkowska R., Kocot-Kepska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1451. DOI: 10.3390/ijms20061451
3. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF $\kappa$ B Signaling. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10(6): 3008–3017. DOI: 10.1021/acscchemneuro.9b00206
4. Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77(3): 208–213. DOI: 10.15690/vramn2007
5. Triarico S., Romano A., Attinà G., Capozza M.A., Maurizi P., Mstrangelo S., Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 4112. DOI: 10.3390/ijms22084112