

- tive effect of flow-cytometric evidence of leukemia in acute myeloid leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(4): 669–75. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.024.
16. Boyarshinov V.K. The use of treosulfan in pediatric oncology. *Effective pharmacotherapy. Russian journal (Effektivnaya farmakoterapiya).* 2010; 5(22): 36–7. (in Russian)
  17. Romanski M., Urbaniak B., Kokot Z., Glowka F.K.. Activation of prodrug treosulfan at pH 7.4 and 37°C accompanied by hydrolysis of its active epoxides: kinetic studies with clinical relevance. *J. Pharm. Sci.* 2015; 104(12): 4433–42. doi: 10.1002/jps.24662.
  18. Casper J., Knauf W., Kiefer T., Wolff D., Steiner B., Hammer U., et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 103(2): 725–31. doi:10.1182/blood-2002-11-3615.
  19. Baronciani D., Depau C., Targhetta C., Derudas D., Culurgioni F., Tandurella I., et al. Treosulfan-fludarabine-thiotepa conditioning before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for patients with advanced lympho-proliferative disease. *Hematol. Oncol.* 2016; 34(1): 17–21. doi: 10.1002/hon.2187.
  20. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M., Zecca M., Veys P., Lankester A., et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63(1): 139–48. doi: 10.1002/pbc.25764.
  21. Greystoke B., Bonanomi S., Carr T.F., Gharib M., Khalid T., Coussons M., et al. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(2): 257–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07064.x.
  22. Boztug H., Zecca M., Sykora K.W., Veys P., Lankester A., Slatter M., et al.; on behalf of the EBMT paediatric diseases working party. Treosulfan-based conditioning regimens for alloHCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann. Hematol.* 2015; 94(2): 297–306. doi: 10.1007/s00277-014-2196-8.
  23. Kröger N., Bornhäuser M., Stelljes M., Pichlmeier U., Trensche R., Schmid C., et al. Allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with ALL: a phase II-study on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group and ALL Study Group (GMALL). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(12): 1503–7. doi: 10.1038/bmt.2015.202.
  24. Kröger N., Shimoni A., Zabelina T., Schieder H., Panse J., Ayuk F., et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplantation.* 2006; 37(4): 339–44. doi: 10.1038/sj.bmt.1705259.
  25. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf#search=%22TOXICITY%20CRITERIA%22](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf#search=%22TOXICITY%20CRITERIA%22)
  26. Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N., Mendeleva L.P., Momotyuk K.S., Demidova I.A., et al. Transplantations of allogeneic and autologous hemopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20-year experience). *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv).* 2007; 79(7): 30-5. (in Russian)
  27. Olsson R.F., Logan B.R., Chaudhury S., Zhu X., Akpek G., Bolwell B.J., et al. Primary Graft Failure after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Leukemia.* 2015; 29(8): 1754–62. doi: 10.1038/leu.2015.75.
  28. Nemecek E.R., Guthrie K.A., Sorror M.L., Wood B.L., Doney K.C., Hilger R.A., et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(3): 341–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.007.
  29. Casper J., Holowiecki J., Trensche R., Wandt H., Schaefer-Eckart K., Ruutu T., et al. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(9): 1171–7. doi: 10.1038/bmt.2011.
  30. Beelen D.W., Trensche R., Casper J., Freund M., Hilger R.A., Scheulen M.E., et al. Dose-escalated treosulfan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications. *Bone Marrow Transplantation.* 2005; 35(3): 233–41. doi:10.1038/sj.bmt.1704784.

Поступила 23.10.16  
Принята к печати 22.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.441-085.277.3-06:616.61-099]-074

Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Бирюкова Л.С.,  
Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К.

## ОТДАЛЕННАЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ NHL-BFM-90 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – оценка отдаленной нефротоксичности высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ). Проанализированы результаты клинического обследования и лабораторных исследований крови и мочи 40 больных диффузной В-ККЛ (20 мужчин и 20 женщин), которым проведена терапия по программе mNHL-BFM-90 в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) в период с 2002 по 2009 г. В группу сравнения вошли 19 больных (8 мужчин и 11 женщин), получивших терапию по программе СНОР/R-СНОР в тот же период. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Лабораторные исследования крови и мочи в обеих группах выполняли перед началом химиотерапии и в момент исследования, т.е. через 5 лет и более после окончания химиотерапии. Из 40 больных диффузной В-ККЛ основной группы признаки хронической болезни почек выявлены у 32 (80%) против 12 (63%) группы сравнения, из них у 2 (5%) отмечалось снижение суточного клиренса креатинина. Частота нефротоксичных осложнений терапии mNHL-BFM-90 была значимо выше таковой программы СНОР/R-СНОР. Проведение высокодозной химиотерапии у 10 (25%) больных осложнилось острой почечной недостаточностью (ОПН) (однако из всех 86 больных, которым было выполнено высокодозное лечение с 2002 по 2009 г. ОПН перенесли 12%), из них двум больным потребовалось выполнение гемодиализа в отличие от группы стандартной химиотерапии ( $p = 0,01$ ). В отдаленном периоде наблюдений статистически значимых различий по нефротоксическим проявлениям в сравниваемых группах не получено.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома; протокол mNHL-BFM-90; отдаленная токсичность; нефротоксичность.

**Для цитирования:** Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Бирюкова Л.С., Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(4): 177-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183>

Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., Biryukova L.S., Kremenetskaya A.M., Vorobiev A.I., Kravchenko S.K.

## LATE NEPHROTOXICITY OF MODIFIED PROGRAM NHL-BFM-90 IN ADULT PATIENTS POOR PROGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

To evaluate late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) in adult patients with poor-prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The data of laboratory tests of blood and urine of 40 patients (20 men and 20 women) with DLBCL treated during 2002–2009 years with modified NHL-BFM-90 protocol were analyzed. Comparison group included 19 patients (8 men and 11 women) treated with CHOP or R-CHOP. The median observation period after chemotherapy was 6 years. Laboratory tests of blood and urine were performed before chemotherapy and in 5 years after treatment. Results. Chronic kidney diseases were found in 32 (80%) patients treated with mNHL-BFM-90 vs in 12 (63%) treated with CHOP/R-CHOP. Only 2 (5%) patients had decreased creatinine clearance. The frequency of nephrotoxic complications was significantly higher in patients treated with mNHL-BFM-90 than with CHOP/R-CHOP. Treatment with high-dose chemotherapy was complicated by acute renal failure in 10 (25%) patients, 2 (20%) patients required hemodialysis in comparison with patients treated with standard chemotherapy ( $p = 0.01$ ). However, in the long term observations there were no significant differences in the nephrotoxic complications between two groups.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma; mNHL-BFM-90 protocol; late toxicity; nephrotoxicity.

**For citation:** Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., Biryukova L.S., Kremenetskaya A.M., Vorobiev A.I., Kravchenko S.K. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya (Hematology and Transfusiology, Russian journal)*. 2016; 61(4): 177-183. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 11 December 2015

Accepted 08 September 2016

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) приобретает все большее значение для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (В-ККЛ) взрослых больных. Терапия R-CHOP позволяет достичь общей 5-летней выживаемости до 50%. Тактика применения высокодозных программ в 1-й линии терапии в прогностически неблагоприятной группе больных позволяет существенно улучшить результаты лечения. Применение высокодозной модифицированной программы NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) для лечения больных диффузной В-ККЛ с факторами неблагоприятного прогноза в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) позволило достичь 9-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) 86% и 9-летней общей выживаемости (ОВ) 65% [1]. К факторам неблагоприятного прогноза были отнесены: массивное опухолевое поражение (размеры опухоли более 7,5 см), III–IV стадии заболевания по Энн-Эрбор и концентрация ЛДГ выше нормы [1].

В связи с высокой эффективностью mNHL-BFM-90 в лечении взрослых больных диффузной В-ККЛ, в том числе и больных старше 60 лет, актуальным вопросом является изучение ее токсичности [1–3].

Острая токсичность этой программы, развивающаяся сразу или через несколько дней после введения препаратов, частично освещена отечественными исследователями [1–6]. Нейротоксичность, по данным некоторых авторов [1, 2, 4–6],

наряду с миелотоксичностью является наиболее значимой в общей структуре токсичности.

Механизмы развития нефротоксичности в основном обусловлены синдромом массивного цитолиза опухоли, замедлением элиминации химиопрепаратов, а также их прямым токсическим воздействием.

В связи с увеличением продолжительности жизни больных после перенесенной терапии по данной программе интересным и значимым представляется вопрос отдаленной нефротоксичности, развивающейся через несколько лет после завершения лечения, возможности восстановления функции почек в отдаленном периоде после окончания химиотерапии (ХТ).

Ряд препаратов, входящих в программу mNHL-BFM-90, обладает в той или иной степени нефротоксичностью (ифосфамид, циклофосфан, метотрексат) [7–9].

Индуктировать изменения в почках, помимо цитостатических препаратов, могут также нефротоксичные антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты, применяемые для лечения инфекционных осложнений [10–14].

Механизм нефротоксичности ифосфамида заключается в повреждении проксимальных отделов канальцев метаболизмом (хлорацетальдегид), а также в повреждении митохондрий в клетках канальцев и их энергетическом истощении. Ифосфамид нередко является причиной комбинированного повреждения клубочков и канальцев нефрона. Отдаленные нефротоксические эффекты ифосфамида могут быть представлены как гломерулярной токсичностью – снижением скорости клубочковой фильтрации, так и канальцевой токсичностью – дистальным канальцевым ацидозом, гипофосфатемией, гипокалиемией, гипомagneзиемией, синдромом Фанкони (приобретенной диффузной дисфункцией проксимальных извитых почечных канальцев в сочетании с генерализованной гипераминиоацидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией). Нейротоксичность ифосфамида дозозависима. Кумулятивная доза 45 г/м<sup>2</sup> является основным фактором риска развития нефротоксичности. По данным разных авторов [7–9], частота хронического повреждения клубочков при применении ифосфамида колеблется от 1,4 до 30%.

Циклофосфамид обладает прямым повреждающим воздействием на систему мочевого выделения, может вызывать геморрагический цистит, а также повышение уровня антидиуретического гормона, который является физиологическим

### Для корреспонденции:

Дорохина Елена Игоревна, научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: [dorokhina.ei@mail.ru](mailto:dorokhina.ei@mail.ru).

### For correspondence:

Dorokhina Elena I., MD, PhD, researcher Hematological Research Center, Moscow, 125167, Russia. E-mail: [dorokhina.ei@mail.ru](mailto:dorokhina.ei@mail.ru).

### Information about authors:

Dorokhina E.I., <http://orcid.org/0000-0002-5795-170X>; Magomedova A.U., <http://orcid.org/0000-0003-4263-8275>; Kulikov S.M., <http://orcid.org/0000-0001-6260-2363>; Biryukova L.S., <http://orcid.org/0000-0003-1098-8406>; Vorobiev A.I., <http://orcid.org/0000-0003-2531-1561>; Kravchenko S.K., <http://orcid.org/0000-0002-6778-997X>.

регулятором выведения воды почками и за счет увеличения реабсорбции приводит к гиперволемии, а также к разведению плазмы крови (понижению осмолярности и гипонатриемии) [7–9].

Механизм нефротоксичности метотрексата заключается в преципитации химиопрепарата и его метаболита (7-гидроксиметотрексата) в канальцах почек вследствие нерастворимости метотрексата и его метаболита в моче. Для метотрексата более характерна острая токсичность, которая встречается у 12,4% больных. Доза препарата, способная вызвать острую почечную дисфункцию, более 1 г/м<sup>2</sup> [7–9]. Основным механизмом цитотоксического воздействия метотрексата является конкурентное ингибирование дегидрофолатредуктазы, способствующей регенерации тетрагидрофолатов, необходимых для синтеза пуринов и пиримидинов из неактивных дигидрофолатов, что ведет к блокаде клеточного цикла в активно пролиферирующих клетках [15]. Метилирование тетрагидрофолата до 5-метилентетрагидрофолата, необходимого для синтеза метионина из гомоцистеина, происходит с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Снижение количества этого фермента, связанное с полиморфизмом и низкой активностью гена *МТГФР* (ТТ-генотип), у некоторых больных, по данным литературы, приводит к увеличению токсичности метотрексата [16, 17], в том числе и нефротоксичности [18].

Винкристин аналогично циклофосфану способен вызывать повышение уровня антидиуретического гормона и как следствие – гипонатриемии [8].

Кроме того, противоопухолевые препараты, такие как винкристин, антрациклиновые антибиотики, цитарабин, эпозид, могут способствовать увеличению преципитации уратов и фосфатов кальция в мочевыводящей системе.

Аминогликозиды, амфотерицин В оказывают токсическое воздействие на эпителий канальцев. Адикловир, цефалоспорины, пенициллины, ванкомицин, фторхинолоны способны вызвать острый интерстициальный нефрит [19].

Одним из важных механизмов развития нефротоксичности при лечении агрессивных опухолей является синдром массивного распада опухоли, который развивается у больных гемобластомами с высокой пролиферативной активностью и большой массой опухоли. Быстрый распад большого количества опухолевых клеток приводит к увеличению концентрации калия, фосфатов, мочевой кислоты в крови, что может привести к острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие осаждения уратов и фосфата кальция в почечных канальцах [7].

Клинические проявления нефротоксичности зависят от локализации повреждения. Например, поражение клубочков может приводить к хронической болезни почек и нефросклерозу. При токсическом повреждении проксимальных канальцев нарушается процесс реабсорбции электролитов (фосфаты, ионы магния), обширное вовлечение канальцев может приводить к развитию синдрома Фанкони, появлению гипофосфатемического диатеза и проксимального тубулярного ацидоза. Дисфункция дистальных канальцев сопровождается нарушением концентрации и закислением мочи, что проявляется развитием нефрогенного диабета и дистального тубулярного ацидоза. Кроме того, к симптомам нарушений почечной функции относятся уменьшение продукции 1,25-дигидрокси-витамина D<sub>3</sub>, гипертензия, анемия и изменение метаболизма и выведения лекарственных препаратов [20].

Факторами риска развития постцитостатической нефропатии являются кумулятивная доза химиопрепарата (общая доза препарата, накопленная за все полученные курсы терапии), режимы введения, сочетание нескольких нефротоксичных препаратов, наличие сопутствующей патологии почек и мочевыводящих путей и опухолевой инфильтрации [21].

К общим факторам риска при воздействии всех нефротоксинов относятся возраст старше 60 лет, наличие почечной недостаточности до назначения препарата, гиповолемия, воздействие нескольких нефротоксинов одновременно, наличие

сахарного диабета, сердечной недостаточности и сепсиса [19].

Отдаленная нефротоксичность ВХТ, в том числе и программы NHL-BFM-90, хорошо изучена у детей в отличие от взрослых.

З. Кауа и соавт. [22] изучали восстановление почечной функции у 42 детей, больных острым лимфобластным лейкозом, перенесших терапию по программе NHL-BFM-95, и показали, что через 6 мес после окончания терапии у 33% наблюдалась клубочковая и канальцевая дисфункция, через 3 года у 20%, через 6 лет у 5–8%. В результате был сделан вывод, что острую нефротоксичность, хотя и регистрируют после проведенной ВХТ, но в отдаленном периоде не отмечали.

М. Grönroos и соавт. [23] в работе по изучению отдаленных последствий применения высоких доз метотрексата у детей, больных острым лимфобластным лейкозом и лимфомами, показали, что лечение высокими дозами метотрексата вызывает стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации и может вызывать альбуминурию через несколько лет после окончания лечения.

Отдаленную нефротоксичность и фосфамида у детей изучали О. Oberlin и соавт. [24]. Медиана наблюдения в их исследовании составила 10 лет, медиана кумулятивной дозы ифосфамида – 54 г/м<sup>2</sup>. Исследована почечная функция у 183 больных, из них у 164 (89,5%) выявлена нормальная канальцевая функция почек, нормальная клубочковая функция у 143 (78,5%), гипомагниемия у 2 (1,2%), гипофосфатемия у 2 (1%), глюкозурия у 62 (37%), протеинурия у 22 (12%) больных.

По данным I. Dekkers и соавт. [25], оценивших отдаленную нефротоксичность у 763 больных, которым была проведена химиотерапия по поводу рака в детском возрасте (медиана наблюдения 18 лет), скорость клубочковой фильтрации у больных, получивших высокие дозы ифосфамида и цисплатина, была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших этих препаратов.

Дисфункция почек, развивающаяся у больных лимфомой Беркитта непосредственно во время ХТ по программе ЛБ-М04, которая является модификацией mNHL-BFM-90, проанализирована в работе А.Е. Лукиной и соавт. [26].

Учитывая использование в высокодозных программах ХТ большого количества препаратов, оказывающих токсическое воздействие на почки, изучение нефротоксичности является актуальным. Также возрастает интерес и к отдаленным проявлениям нефротоксичности в связи с эффективностью ВХТ в лечении больных гемобластомами и увеличением продолжительности их жизни.

Отдаленная нефротоксичность программы mNHL-BFM-90 у взрослых не изучена, хотя возможности восстановления функции почек в отдаленном периоде после ВХТ у взрослых больных интересны в контексте общей оценки их качества жизни.

В данном исследовании представлены результаты изучения отдаленной нефротоксичности у больных диффузной В-ККЛ после ВХТ по программе mNHL-BFM-90.

Цель исследования – оценка отдаленной нефротоксичности ВХТ по модифицированной программе NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) у взрослых больных диффузной В-ККЛ.

## Материал и методы

В исследование включены больные, окончившие лечение 5–10 лет назад. С 2002 по 2009 г. в ГНЦ (Москва) 86 больным диффузной В-ККЛ с признаками неблагоприятного прогноза была выполнена ВХТ по программе mNHL-BFM-90. Полная ремиссия достигнута у 64 (74,4%) больных. Девятилетняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе больных с признаками неблагоприятного прогноза составила 65 и 86% соответственно [7].

На момент начала исследования в 2014 г. умерли 30 (30%) из 86 больных: от различных осложнений во время лечения 4 (4,6%), от рецидива и прогрессии заболевания 24 (20,6%), от других, не связанных с заболеванием причин, 2 (1,7%) больных. Из 56 пациентов согласились принять участие в исследовании 40,

Таблица 1

## Сравнительная характеристика больных в основной группе и группе сравнения

Параметр	Основная группа, терапия по протоколу mNHL-BFM-90		Группа сравнения, терапия по протоколу СНОР/R-СНОР	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных в группе	40		19	
Медиана возраста на момент обследования, годы (диапазон)	57 (31–76)		70 (39–80)	
Пол:				
мужской	20	50	8	42
женский	20	50	11	58
Срок после окончания терапии, годы:				
медиана (диапазон)	6 (5–10)		5,5(5–11)	
Кумулятивная доза, г/м <sup>2</sup> :				
ифосфамида	8–12		0	
циклофосфамида	2–3		3–6	
метотрексата	6–9		0	
Стадия заболевания:				
I	2	5	8	42
II	9	23	4	21
III	6	15	3	16
IV	23	58	4	21
Международный прогностический индекс:				
0–1	9	23	10	52
2–3	16	40	5	26
4–5	15	38	4	21
Поражение костного мозга	6	15	3	16
Специфическое поражение почек	1	2,5	1	5
Хроническая болезнь почек до начала ХТ (снижение клиренса креатинина)	4	10	4	21
ОПН до ХТ вследствие специфического поражения почек и/или обструкции мочевыводящих путей	2	5	0	
ОПН во время ХТ	10	25	0	
Сахарный диабет в анамнезе	6	15	2	11
Гипертоническая болезнь в анамнезе	16	40	9	47
Гепатит во время ХТ:				
вирусный	5	12,5	3	16
токсический	4	10	1	5
Полиморфизм гена <i>MTGFR</i> :				
гомозиготная мутация	3	7,5	2	10
гетерозиготная мутация	15	37,5	8	42

отказались от лабораторного и инструментального обследования 12, с 4 пациентами не удалось связаться, последние сведения о них мы получили в 2011 г.

Каждому больному провели комплексные исследования, включающие общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммунохимическое исследование крови и мочи, суточный клиренс креатинина, компьютерную томографию органов брюшной полости.

В итоге проанализированы результаты обследования 40 больных диффузной В-ККЛ (20 мужчин и 20 женщин),

в возрасте от 31 года до 76 лет (медиана возраста на момент обследования 57 лет), медиана срока после окончания терапии 6 лет. Индивидуальная кумулятивная доза ифосфамида 8–12 г/м<sup>2</sup>, циклофосфамида 2–3 г/м<sup>2</sup>, метотрексата 6–9 г/м<sup>2</sup>.

Группу сравнения составили 19 больных диффузной В-ККЛ (8 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 30 до 78 лет (медиана возраста на момент обследования 70 лет), получивших терапию по программе СНОР/R-СНОР в ГНЦ (Москва) в период с 2002 по 2009 г. Медиана срока после окончания лечения 5,5 года. Индивидуальная кумулятивная доза циклофосфамида 3–6 г/м<sup>2</sup>.

Сравнительная характеристика больных в двух группах представлена в **табл. 1**.

С целью оценки функции почек проводили комплекс лабораторных исследований до начала ХТ и через 5–10 лет после окончания терапии исследовали: концентрацию мочевины, креатинина, общего белка и альбуминов, электролитный баланс крови, суточный клиренс креатинина, а также иммунохимический анализ сыворотки крови и мочи, общий анализ мочи.

Оценку нефротоксичности проводили в соответствии с критериями оценочной шкалы общих критериев токсичности Национального института исследования рака NCI CTC (Clinical Trial Centre, National Cancer Institute, Канада) [28].

Хроническую болезнь почек устанавливали в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению хронической болезни почек [27].

Для изучения зависимости токсического поражения почек от активности гена *MTGFR* на фоне терапии метотрексатом определяли полиморфизм этого гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В качестве характерных проявлений токсического поражения почек оценивали: повышение содержания креатинина и мочевины, снижение показателя суточного клиренса креатинина, наличие электролитных нарушений, наличие протеинурии, цилиндрурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, глюкозурии, снижение удельного веса мочи.

Учитывали только те признаки нефротоксичности, которые появились или усугубились после ХТ.

Для интегральной оценки нефротоксичности для каждого больного рассчитывали два агрегированных показателя: суммарный показатель токсичности (суммарное количество вновь выявленных признаков нефротоксичности у этого больного); индикатор токсичности (наличие хотя бы одного вновь выявленного признака нефротоксичности у этого больного).

При статистической обработке данных применяли методы описательной статистики, стандартный частотный и дисперсный анализ. Использовали процедуры статистического пакета SAS v9.3. Пороговый уровень статистической значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Из 40 больных, получивших ВХТ по программе mNHL-BFM-90, повышение содержания креатинина выявлено у 5 (12,5%) больных (I степени по шкале NCI CTC). Снижение суточного клиренса креатинина у 2 (5%) больных, у одной пациентки до 33 мл/мин, у другой до 50 мл/мин. Протеинурия у 11 (27,5%) больных (от 0,1 до 0,3 г/л, I степени по шкале NCI CTC), у одного больного 3 г/л (больной с длительным заболеванием сахарным диабетом в анамнезе и выявленной глюкозурией 8,3 ммоль/л). Цилиндрурия зафиксирована у 13 (32,5%) больных, лейкоцитурия и эритроцитурия – у 10 (25%); снижение удельного веса мочи – у 14 (35%) больных (диапазон 1,008–1,013), глюкозурия – у 3 (7,5%) от 1,7 до 11 ммоль/л.

В группе сравнения после стандартной терапии СНОР/R-СНОР повышения содержания креатинина не выявлено ни у одного больного. Снижение суточного клиренса креатинина отмечено у 2 (10,5%) больных (до 43 и 56 мл/мин), протеинурия – у 2 (10,5%) (0,1–0,2 г/л, I степени по NCI CTC), цилиндрурия – у 6 (31,5%); лейкоцитурия и эритроцитурия – у 7 (37%) больных. Снижение удельного веса мочи обнаружено у 5 (26%) пациентов. Сравнительная характеристика частот выявления отдаленных признаков нефротоксичности представлена в **табл. 2**.

## Обсуждение

Частота развития ОПН во время ХТ значительно выше в группе больных после терапии по программе mNHL-BFM-90 (25%)

Таблица 2

**Частота обнаружения вновь выявленных признаков нефротоксичности в основной группе больных после mNHL-BFM-90 и в группе сравнения после стандартной терапии (CHOP/R-CHOP)**

Признак нефротоксичности	mNHL-BFM-90 (n = 40)		CHOP/R-CHOP (n = 19)		p
	абс.	%	абс.	%	
	Повышение содержания креатинина	5	12,5	0	
Снижение суточного клиренса креатинина	2	5	2	10,5	0,69
Электролитные нарушения	1	2,5	1	5	0,58
Протеинурия	11	27,5	2	10,5	0,06
Цилиндрурия	13	32,5	6	31,5	0,5
Лейкоцитурия и эритроцитурия	10	25	7	37	0,34
Снижение удельного веса мочи	14	35	5	26	0,5
Глюкозурия	3	7,5	0	0	0,22
ОПН во время ХТ	10	25	0	0	0,01
Число больных с нарушением функции почек в отдаленном периоде	32	80	12	63	0,16

в отличие от группы больных по программе CHOP/R-CHOP (0%),  $p = 0,01$ . Значимых различий по частоте обнаружения признаков нефротоксичности в отдаленном периоде между группами не выявлено. Также не выявлено значимого различия между группами по количеству пациентов с нарушением функции почек в отдаленном периоде 32 (80%) в основной группе против 12 (63%) в группе сравнения ( $p = 0,16$ ).

Для интегрированной оценки отдаленной нефротоксичности применен индикатор токсичности, регистрирующий появление хотя бы одного признака нефротоксичности. Значимых различий частоты индикатора нефротоксичности в сравниваемых группах не обнаружено: в основной группе (после ХТ в режиме mNHL-BFM-90) у 33 (82,5%) из 40 против 16 (84,2%) из 19 больных в группе сравнения после терапии в режиме CHOP/R-CHOP ( $p = 0,87$ ). При анализе возможной ассоциативной связи этого показателя с клиническими и анамнестическими данными выявлена близкая к значимой его зависимость от наличия полиморфизма гена *МТГФР*: частота индикатора у 25 (89%) из 28 имеющих полиморфизм гена *МТГФР* против 24 (77%) из 31 без него ( $p = 0,07$ ). Не выявлено значимых различий частоты индикатора нефротоксичности от наличия гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе.

Среднее значение суммарного показателя нефротоксичности (количество вновь выявленных признаков нефротоксичности) значимо не различалось в высокодозной ( $2 \pm 1,7$ ) и стандартной ( $1,7 \pm 1,4$ ) группах ( $p = 0,57$ ), однако в возрастной группе младше 60 лет значения суммарного показателя в высокодозной ( $2,1 \pm 1,7$ ) и стандартной ( $1 \pm 0,8$ ) группах различались чуть больше, но незначимо ( $p = 0,08$ ).

Обнаружена вероятная, близкая к значимой зависимость суммарного показателя нефротоксичности от наличия почечной недостаточности до начала ХТ:  $1,7 \pm 1,5$  у тех, кто не имел почечной недостаточности, и  $2,8 \pm 2,2$  у пациентов с почечной недостаточностью ( $p = 0,07$ ).

В то же время суммарный показатель значимо не различался в группе больных после ВХТ среди тех, кто перенес ОПН, –  $1,9 \pm 0,9$  и у кого ОПН не наблюдалась –  $1,9 \pm 1,7$  ( $p = 0,97$ ).

Также выявлено существенное различие в значении суммарного показателя нефротоксичности у пациентов с поражением печени  $3 \pm 2,1$  и без поражения печени  $1,6 \pm 1,3$  ( $p = 0,006$ ).

Таблица 3

**Причины и время развития ОПН у больных после mNHL-BFM-90 (n = 10)**

Причина развития ОПН	Время развития ОПН		
	после 1-го курса ХТ	после 2-го курса ХТ	после 5-го курса ХТ
Замедление клиренса метотрексата	1	4	0
Замедление клиренса метотрексата, антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия	0	2	0
Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия	0	0	3
Токсический гепатит	0	2	2

Среднее значение суммарного показателя нефротоксичности статистически значимо выше в группе пациентов с гипертонической болезнью в анамнезе  $2,5 \pm 2$  против  $1,5 \pm 1$  без гипертонической болезни ( $p = 0,02$ ), а также у больных сахарным диабетом  $3 \pm 1,9$  против  $1,7 \pm 1,5$  без сахарного диабета ( $p = 0,06$ ).

У 2 (5%) из 40 пациентов основной группы отмечалась ОПН при поступлении до начала ХТ, из них у 1 пациента вследствие специфического поражения почек и мочекаменной нефропатии, которая разрешилась на фоне консервативной терапии на предфазе, первый курс ХТ проводили без метотрексата, дальнейшее лечение проводили с использованием полных доз препаратов. В отдаленном периоде у этого пациента из клинико-лабораторных нарушений отмечено незначительное, 1-й степени по NCI CTC (до 121 мкмоль/л), повышение концентрации креатинина.

Одна пациентка поступила с клиническими проявлениями ОПН вследствие обструкции мочевыводящих путей опухолевым коагулатом, двусторонним гидронефрозом, нефункционирующей левой почкой. Лечение осуществляли с перерасчетом доз препаратов с учетом клиренса креатинина. В отдаленном периоде пациентка перенесла нефрэктомия по поводу нефункционирующей почки и на момент обследования имела одну функционирующую почку. Из клинико-лабораторных нарушений у нее отмечено небольшое повышение содержания креатинина 1-й степени (до 153 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации до 58 мл/мин, лейкоцитурия и снижение удельного веса мочи до 1012.

Из 40 пациентов основной группы ОПН во время курсов ХТ перенесли 10 (25%) больных (однако из всех 86 больных, которым выполнена ВХТ с 2002 по 2009 г. ОПН перенесли 12%). У одного больного ОПН диагностирована на 1-м курсе ХТ вследствие замедления клиренса метотрексата и развития тумор-лизис синдрома. У 6 (60%) из 10 больных ОПН развилась на 2-м курсе ХТ на фоне замедления клиренса метотрексата и лечения нефротоксичными антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными препаратами, из них 2 больным понадобился гемодиализ, у остальных почечная функция нормализовалась на консервативной терапии. Последующие курсы ХТ проводили со снижением дозы метотрексата, до конца ХТ почечная недостаточность не наблюдалась. У 3 (30%) из 10 больных ОПН развилась после 5-го курса ХТ на фоне нефротоксических антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов, которая разрешилась на фоне консервативной терапии. У 11 (92%) из 12 больных отмечался полиморфизм гена *МТГФР*, у 3 из них – гомозиготный генотип. Обращает на себя внимание то, что у всех пациентов с полиморфизмом гена *МТГФР* гомозиготным фенотипом в группе ВХТ развилась ОПН на фоне ХТ.

Причины и время развития ОПН у больных из основной группы представлены в табл. 3.

У 10 из 40 больных основной группы, перенесших ОПН, в отдаленном периоде наблюдались те или иные признаки

Таблица 4

## Сравнительная характеристика отдаленной нефротоксичности у больных с ОПН и без ОПН во время ХТ по программе mNHL-BFM-90

Признак нефротоксичности	mNHL-BFM-90 с ОПН (n = 10)		mNHL-BFM-90 без ОПН (n = 28)		p
	абс.	%	абс.	%	
Повышение содержания креатинина	2	20	2	7	0,55
Снижение суточного клиренса креатинина	0		2	7	0,29
Электролитные нарушения	1	10	0		0,07
Протеинурия	3	30	7	25	0,67
Цилиндрурия	5	50	8	29	0,25
Лейкоцитурия и эритроцитурия	2	20	7	25	0,2
Снижение удельного веса мочи	5	50	9	32	0,7
Глюкозурия	1	10	2	7	0,72
Полиморфизм гена <i>МТГФР</i> :					
гомозиготная мутация	2	20	0		0,003
гетерозиготная мутация	8	80	7	25	
Почечная недостаточность до ХТ	2	20	2	7	0,22
Специфическое поражение почек	0		2	7	0,40
Гепатит:					
токсический	4	40	1	3,5	0,0008
вирусный	0	0	4	14	
Сахарный диабет	2	20	4	14	0,84
Гипертоническая болезнь в анамнезе	5	50	11	40	0,51
Нарушения функции почек в отдаленном периоде	10	100	20	71	0,04

хронической болезни почек: цилиндрурия, лейкоцитурия, снижение относительной плотности мочи.

В отличие от пациентов с ОПН у 8 (29%) из 28 больных основной группы, не перенесших ОПН, не отмечено никаких нарушений функции почек по клинко-лабораторным данным ( $p = 0,04$ ).

Сравнительная характеристика отдаленных результатов обследования больных с ОПН и без ОПН во время ХТ в основной группе представлена в табл. 4.

Обращает на себя внимание сопоставимая доля нарушения функции почек по лабораторным данным в основной группе между перенесшими и не перенесшими ОПН: протеинурия 3 (30%) и 4 (25%) соответственно, цилиндрурия 5 (50%) и 8 (29%), лейкоцитурия и эритроцитурия 2 (20%) и 7 (25%), снижение удельного веса мочи 5 (50%) и 9 (32%), глюкозурия 1 (10%) и 2 (7%).

Не выявлено значимых различий в проявлениях нефротоксичности в отдаленном периоде между группами больных, перенесших и не перенесших ОПН во время ВХТ. Однако обнаружена значимая зависимость развития ОПН во время ХТ от наличия полиморфизма гена *МТГФР* ( $p = 0,003$ ) и наличия токсического гепатита у больных ( $p = 0,0008$ ). Так, у всех больных основной группы с развившимся токсическим гепатитом во время ХТ развилась ОПН, причем развитие токсического гепатита во всех случаях предшествовало возникновению ОПН и усугубляло ее течение.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что нефротоксичность ВХТ mNHL-BFM-90 превосходит нефротоксичность курсов СНОР/R-СНОР. Проведение ВХТ у 10 (25%) больных осложнилось ОПН, из них 2 (20%) больных потребовалось выполнение гемодиализа, в отличие от группы стандартной ХТ, в которой таких осложнений не наблюдалось. Однако по отдаленным нефротоксическим проявлениям статистически значимых различий в сравниваемых группах не получено. Также сопоставимы возможности восстановления функции почек в отдаленном периоде среди больных

из группы ВХТ, перенесших ОПН и без ОПН, среди тех, у кого выявлены признаки хронической болезни почек. При этом у 100% больных, перенесших ОПН во время лечения, отмечалось нарушение функции почек в отдаленном периоде, а среди больных без ОПН дисфункция почек отмечена лишь у 20 (71%) ( $p = 0,04$ ). Показано, что полиморфизм гена *МТГФР*, особенно гомозиготный фенотип, а также развитие токсического гепатита во время ХТ являются значимыми факторами риска развития ОПН при терапии по программе mNHL-BFM-90. Статистически значимых различий в характеристиках распределения значений индикатора нефротоксичности и суммарного показателя нефротоксичности в сравниваемых группах не выявлено. Обнаружена значимая зависимость суммарного показателя нефротоксичности от наличия гипертонической болезни в анамнезе.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.А., Барях Е.А., Мангасарова Я.К., Воробьев А.И. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011; 7: 5–10.
- Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Махия В.А. Эффективность консервативной терапии лимфосаркомы желудка. *Терапевтический архив*. 2008; 7: 18–26.
- Кравченко С.К., Магомедова А.У., Замятина В.А., Марголин О.В. Высокодозная терапия генерализованной формы (без вовлечения костного мозга) диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы у больных старшего возраста. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 3: 6–9.
- Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.Е., Барях Е.А., Лорие Ю.Ю., Овчинина Н.Г. Модифицированная программа NHL-BFM-90 в лечении больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2006; 10: 44–47.
- Стрижевская А.М., Головина Е.Г., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. Биохимические критерии токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2(1): 82–9.
- Пименова М.А., Соколов А.Н., Бирюкова Л.С., Устинова Е.Н., Шафоростова И.И., Донскова И.А. и др. Экстремально высокая концентрация метотрексата в сыворотке крови, сопровождающаяся острой почечной недостаточностью у больного острым лимфобластным лейкозом после высокодозной консолидации. *Терапевтический архив*. 2011; 7: 58–61.
- Кольгин Б.А., Кулева С.А. *Последствия противоопухолевой терапии у детей*. СПб.: Гиппократ; 2011.
- Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Тюрин В.Л. Нефротоксичность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга (периферических стволовых клеток) при гемобластазах. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 2: 66–71.
- Лукина А.Е., Барях Е.А., Кравченко С.К., Бирюкова Л.С., Гемдзян Э.Г., Магомедова А.У. и др. Особенности поражения почек при лимфоме Беркитта. *Терапевтический архив*. 2012; 7: 31–4.
- Смирнов А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 1: 89–115.

Остальные источники литературы см. в References.

## REFERENCES

- Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., Zvonkov E.A., Baryakh E.A., Mangasarova Ya.K., Vorobiev A.I. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2011; 7: 5–10. (in Russian)
- Zvonkov E.E., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Makhinya V.A. The effectiveness of conservative treatment of gastric lymphosarcoma. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2008; 7: 18–26. (in Russian)
- Kravchenko S.K., Magomedova A.U., Zamyatina V.A., Margolin O.V. High-dose therapy of generalized (without bone marrow involvement) diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiology)*. 2008; 3: 6–9. (in Russian)
- Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., Zvonkov E.E., Baryakh E.A., Lorie Yu.Yu., Ovchinina N.G. The modified NHL-BFM-90 program in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2006; 10: 44–7. (in Russian)

5. Sun X.F., Zhen Z.J., Xia Y., Lin S.X., Zhu J., Wang J., et al. Outcome of children and adolescents with Burkitt lymphoma and diffuse large B cell lymphoma treated with a modified NHL-BFM-90 protocol. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 34(12): 1032–7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.008.
6. Samochatova E.V., Maschan A.A., Shelikhova L.N., Myakova N.V., Belogurova M.B., Khlebnikova O.P. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL-2004M Protocol): the results of a multicenter study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36(5): 395–401. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829d4900.
7. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5(8): 450–62. doi: 10.1038/nrne-ph.2009.97.
8. Perazella M.A., Moeckel G.W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin. Nephrol.* 2010; 30(6): 570–81. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
9. Kintzel P.E. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug. Saf.* 2001; 24(1): 19–38.
10. Choi M., Sun C.L., Kurian S., Carter A., Francisco L., Forman S.J., Bhatia S. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008; 113(7): 1580–7. doi: 10.1002/encr.23773.
11. Elyasi S., Khalili H., Dashti-Khavidaki S., Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68(9): 1243–55. doi: 10.1007/s00228-012-1259-9.
12. Ellis M.J., Parikh C.R., Inrig J.K., Kanbay M., Patel U.D. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am. J. Transplant.* 2008; 8(11): 2378–90. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.
13. Hingorani S., Guthrie K.A., Schoch G., Weiss N.S., McDonald G.B. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(4): 223–9.
14. Karimzadeh I., Farsaei S., Khalili H., Dashti-Khavidaki S. Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity? *Expert Opin. Drug Saf.* 2012; 11(6): 969–83. doi: 10.1517/14740338.2012.721775.
15. Strizhevskaya A.M., Golovnya E.G., Dzampaev A.Z., Baykova V.N. Biochemical criteria of toxicity of therapy with high doses of methotrexate in children with osteosarcoma. *Advances in Molecular Oncology. Russian Journal (Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii)*. 2015; 2(1): 082–9. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.082-089. (in Russian)
16. Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R., Schubert M.M., Wagner J.L., Bigler J. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001; 98(1): 231–4.
17. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G., Rigolin G.M., Ambrosio C., Di Raimondo F. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica*. 2009; 94(10): 1391–8. doi: 10.3324/haematol.2009.008326.
18. Pimenova M.A., Sokolov A.N., Biryukova L.S., Ustinova E.N., Shaforostova I.I., Donskova I.A., et al. Extremely high concentration of methotrexate in the blood serum, followed by acute renal failure in a patient with acute lymphoblastic leukemia after high-dose consolidation. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2011; 7: 58–61. (in Russian)
19. Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician*. 2008; 78(6): 743–50.
20. Kolygin B.A., Kuleva S.A. *The effects of anticancer therapy in children*. St. Petersburg: Gippokrat; 2011. (in Russian)
21. Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Tyurin V.L. Renal toxicity of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation (peripheral stem cells) in hemoblastoses. *Bulletin of Pirogov's National Medico-Surgical Center. Russian Journal (Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova)*. 2013; 2: 66–71. (in Russian)
22. Kaya Z., Gursel T., Bakaloglu S.A., Kocak U., Atasever T., Oktar S.O. Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 24(4): 257–67.
23. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M., Perkkio M., Irjala K., Salmi T.T. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51(4): 535–9. doi: 10.1002/pbc.21650.
24. Oberlin O., Fawaz O., Rey A., Naudet P., Ridola V., Orbach D., et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(32): 5350–5. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5257.
25. Dekkers I.A., Blijdorp K., Cransberg K., Pluijm S.M., Pieters R., Neggers S.J., van den Heuvel-Eibrink M.M. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(6): 922–9. doi: 10.2215/CJN.09980912.
26. Lukina A.E., Baryakh E.A., Kravchenko S.K., Biryukova L.S., Gemdzhyan E.G., Magomedova A.U., et al. Features of renal damage in Burkitt's lymphoma. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2012; 7: 31–4. (in Russian)
27. Smirnov A.V. National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology. Russian Journal (Nefrologiya)*. 2012; 1: 89–115. (in Russian)
28. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0*. Publish Date: May 28, 2009. Available at: [http://www.evs.nci.nih.gov/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14](http://www.evs.nci.nih.gov/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14)

Поступила 11.12.15  
Принята к печати 08.09.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.2+616-006.448]-092:612.017.1]-078.33

Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докшина И.А.

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА РЯДА ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, Киров, Россия

Комплексное взаимодействие между факторами внешней среды и генами организма человека вносит заметный вклад в развитие хронических лимфолифферативных заболеваний (ХЛПЗ) у лиц с различными мутациями генов, в том числе врожденного иммунного ответа. Обследовали 51 больного хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 70 больных множественной миеломой (ММ). Контрольную группу составили 47 здоровых лиц, не имеющих онкогематологических заболеваний, сопоставимых по гендерным и возрастным характеристикам с больными ХЛПЗ. У обследуемых определяли распространенность 20 генетических полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism – SNP) в 14 генах врожденного иммунного ответа. Обнаружено, что у больных ХЛЛ статистически значимо чаще встречался гаплотип AA гена Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor – TLR) 3 в позиции –421, чем в контрольной группе (OR 18,56;  $p = 0,005$ ). При ММ отмечена связь риска развития заболевания с полиморфизмом генов *IL-10-1082*, *TLR2-753* и *TLR3-421*. Кроме того, найдены генетические маркеры быстро прогрессирующих форм ХЛЛ и ММ (гаплотипы CG + GG гена *IL-6* и гаплотипы GG + GA гена *IL-17A* соответственно). Можно предположить возможную связь полиморфизма генов *IL-6*, *IL-10*, *IL-17A*, *TLR2* и *TLR3* с развитием ХЛПЗ и рекомендовать использовать данные маркеры в качестве ранних дополнительных диагностических и прогностических критериев.

**Ключевые слова:** лимфолифферативные заболевания; хронический лимфолейкоз; множественная миелома; полиморфизм генов; цитокины; toll-подобные рецепторы.

**Для цитирования:** Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докшина И.А. Ассоциации полиморфизма ряда генов врожденного иммунитета с риском развития хронических лимфолифферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 183–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-183-189>