

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *UGT1A1* С ЧАСТОТОЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ НИЛОТИНИБОМ

UGT1A1 gene polymorphism and frequency of hyperbilirubinemia in chronic myeloid leukemia patients treated by nilotinib

Быкова А. В., Туркина А. Г., Гусарова Г. А.,
Абдуллаев А. О., Челышева Е. Ю., Треглазова С. А.,
Судариков А. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

Bykova A. V., Turkina A. G., Gusarova G. A., Abdullaev A. O.,
Chelysheva E. Yu., Treglazova S. A., Sudarikov A. B.

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Введение. Изолированная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции может встречаться у пациентов с полиморфизмом гена *UGT1A1* (главным образом при гомозиготном генотипе $(TA)_7/(TA)_7$), кодирующего фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу-1 в гепатоцитах. Гипербилирубинемия также является наиболее часто встречающимся отклонением лабораторных показателей у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получающих терапию nilotinibом.

Цель. Оценить взаимосвязь между наличием полиморфизма гена *UGT1A1* и частотой возникновения гипербилирубинемии у больных ХМЛ, получающих терапию nilotinibом.

Материалы и методы. Мы оценили биохимические параметры в группе из 100 больных, получавших терапию nilotinibом: уровни билирубина, печеночных ферментов — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также сроки возникновения гипербилирубинемии и сроки нормализации биохимических показателей. Для исследования промоторной области гена *UGT1A1* выполнена аллельспецифичная полимеразная цепная реакция (АС-ПЦР).

Результаты. Повышение уровня билирубина, преимущественно за счет непрямой фракции, отмечалось у 84 (84%) из 100 больных, из них гипербилирубинемия 1-й степени наблюдалась у 41 (49%), 2-й степени — у 33

Background. Polymorphisms in the *UGT1A1* gene (especially the homozygous $(TA)_7/(TA)_7$ genotype), which encodes the uridine diphosphate glucuronyltransferase 1 (UDP-GT) enzyme in hepatocytes, may manifest with isolated indirect hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia is also most common laboratory abnormality in chronic myeloid leukemia (CML) patients treated by nilotinib.

Aim. To estimate the correlation between of *UGT1A1* gene polymorphism and frequency of hyperbilirubinemia in CML patients treated by nilotinib.

Materials and methods. Our study included 100 CML patients treated by nilotinib. We analyzed their blood biochemistry, namely the level of bilirubin, the activity of liver enzymes (AST and ALT), the time to development of hyperbilirubinemia, and the time until normalization of blood biochemistry. We also studied the promoter region of the *UGT1A1* gene in these patients with allele-specific polymerase chain reaction (AS-PCR).

Results. Indirect hyperbilirubinemia was observed in 84 (84%) of 100 patients. Of those, 41 (49%) had grade 1 hyperbilirubinemia, 33 (39%) had grade 2 hyperbilirubinemia, and 10 (12%) had grade 3 hyperbilirubinemia. Normal genotype $(TA)_6/(TA)_6$ was found in 71 (71%) patients, 19 (19%) patients had a heterozygous $(TA)_6/(TA)_7$ genotype, and 10 (10%) patients had a homozygous $(TA)_7/(TA)_7$ genotype. Eight of the 84 CML patients with

(39%), 3-й степени — у 10 (12%) больных. Нормальный генотип $(TA)_6/(TA)_6$ выявлен у 71 (71%) больного, гетерозиготный генотип $(TA)_6/(TA)_7$ — у 19 (19%), гомозиготный генотип $(TA)_7/(TA)_7$ — у 10 (10%) больных. У 8 (9,5%) из 84 больных с повышенным уровнем билирубина отмечалось также повышение уровней АЛТ и АСТ: 1-й степени — у 1 больного, 2-й степени — у 5 больных, 3–4-й степени — у 2 больных, однако только в начале терапии. В дальнейшем отмечалась лишь изолированная гипербилирубинемия.

Заключение. Одной из причин гипербилирубинемии 3-й степени в результате терапии нилотинибом у больных ХМЛ может быть наличие гомозиготного генотипа $(TA)_7/(TA)_7$ в промоторном районе гена *UGT1A1*. У больных с нормальным генотипом или гетерозиготной формой отмечен более низкий уровень билирубинемии. Связи полиморфизма гена *UGT1A1* с повышением уровня печеночных ферментов не выявлено.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; нилотиниб; гипербилирубинемия; аспаратаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; полиморфизм гена *UGT1A1*

Для цитирования: Быкова А. В., Туркина А. Г., Гусарова Г. А., Абдуллаев А. О., Чельшева Е. Ю., Треглазова С. А., Судариков А. Б.

Взаимосвязь полиморфизма гена *UGT1A1* с частотой возникновения гипербилирубинемии у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию нилотинибом. Гематология и трансфузиология 2018; 63(1):8–15

doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.19..1..001>

Для корреспонденции: Быкова Анастасия Витальевна, врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии миелолипролиферативных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, 125167, г. Москва, Россия

Электронная почта: ivlutaya@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.12.17

Принята к печати 16.05.18

hyperbilirubinemia (9,5%) had a transient elevation of ALT and AST: grade 1 in 1 case, grade 2 in 5 cases, and grade 3–4 in 2 cases.

Conclusion. In CML patients treated with nilotinib, grade 3 hyperbilirubinemia may be a sign of $(TA)_7/(TA)_7$ polymorphism in promoter region of the *UGT1A1* gene. Low-grade hyperbilirubinemia occurs both in patients with normal *UGT1A1* genotype and in patients heterozygous for the $(TA)_7$ polymorphism. No connection between *UGT1A1* polymorphisms and elevated liver enzymes (ALT, AST) was established.

Keywords: chronic myeloid leukemia; nilotinib; hyperbilirubinemia; AST; ALT; *UGT1A1* gene polymorphism

For citation: Bykova A. V., Turkina A. G., Gusarova G. A., Abdullaev A. O., Chelysheva E. Yu., Treglazova S. A., Sudarikov A. B. ***UGT1A1* gene polymorphism and frequency of hyperbilirubinemia in chronic myeloid leukemia patients treated by nilotinib.** Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfusiologiya*) 2018; 63(1):8–15 (in Russian)

doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.19..1..001>

For correspondence: Bykova Anastasia V., MD, hematologist of National Medical Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

E-mail: ivlutaya@mail.ru

Information about authors:

Bykova A. V., <http://orcid.org/0000-0002-3123-8316>;

Turkina A. G., <http://orcid.org/0000-0001-9947-2371>;

Gusarova G. A., SPIN-код: 8020-0548, AuthorID: 579717;

Abdullaev A. O., <http://orcid.org/0000-0003-2530-808X>;

Chelysheva E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-6423-1789>;

Treglazova S. A., SPIN-код: 9225-1022, AuthorID: 802850;

Sudarikov A. B., <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>.

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Received 21 Dec 2017

Accepted 16 May 2018

Введение

Гипербилирубинемия — наиболее часто встречающееся отклонение лабораторных показателей у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получающих терапию нилотинибом. Подведение итогов многоцентрового исследования III фазы ENACT по оценке эффективности и безопасности нилотиниба у больных ХМЛ в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации (ФА) с непереносимостью или резистентностью к иматинибу (ИМ) показало, что препарат име-

ет особый профиль токсичности. С высокой частотой встречались различные отклонения лабораторных показателей, среди которых наиболее высока доля повышения концентрации непрямого билирубина — 72% больных, причем у 7% отмечена гипербилирубинемия 3–4-й степени [1]. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» в данное исследование были включены 37 больных. Частота повышения непрямого билирубина всех сте-

пений у них составила 86,5%, 3-й степени — 16% (4-я степень не наблюдалась) [2]. В исследовании ENESTnd (применение нилотиниба в качестве 1-й линии терапии) гипербилирубинемия отмечалась у 62% испытуемых, из них у 8% наблюдалась 3–4-я степень при дозе нилотиниба 800 мг/сут [3]. После завершения исследовательского протокола ENACT мы продолжили наблюдение за больными, продолжающими принимать нилотиниб. Как показали многочисленные биохимические анализы, у части больных сохранялась билирубинемия 1–2-й степени, а у 5 больных наблюдалась 3-я степень гепатотоксичности, которая имела постоянный или персистирующий характер [4, 5].

Билирубин образуется из гемоглобина, затем путем активного транспорта попадает в гепатоциты, где под воздействием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ) нерастворимая форма билирубина (непрямая, несвязанная) путем присоединения молекулы глюкуроновой кислоты превращается в растворимую (прямую, связанную), входящую впоследствии в состав желчи. УДФ-ГТ кодируется геном *UGT1A1*.

Изолированная гипербилирубинемия за счет не прямой фракции статистически значимо чаще встречается при полиморфизме гена *UGT1A1*, при котором в его промоторной области в одном или двух аллелях происходит вставка вместо 6 повторов тимидин-адениновых оснований 7 повторов и более — генотип $A(TA)_7TAA/A(TA)_7TAA$; $A(TA)_7TAA/A(TA)_6TAA$, что приводит к снижению активности фермента УДФ-ГТ. В основном это касается гомозиготной формы, генотип $(TA)_7/(TA)_7$, при которой активность фермента УДФ-ГТ может снижаться до 30% от нормы. Эта генетическая поломка является причиной клинических проявлений синдрома Жильбера — аутосомно-рецессивного заболевания, открытого более 100 лет назад [6–8]. Распространенность гомозиготной формы полиморфизма гена *UGT1A1* в разных популяциях в мире составляет от 0,5 до 10%, гетерозиготная форма встречается чаще — у 40–45% населения. В частности, у европейцев и азиатов данный полиморфизм встречается с частотой 1–15%, а наиболее распространен у африканского населения (36–42%, по разным источникам) [9–11].

Проявляется синдром Жильбера чаще всего после 20 лет при наличии провоцирующих факторов, таких как голодание, чрезмерные физические нагрузки, прием препаратов, снижающих активность фермента УДФ-ГТ (например, рифампицина, левомицетина, стрептомицина, ампициллина, парацетамола, циметидина, анаболиков, глюкокортикоидов, андрогенов, эстрадиола, кофеина, салицилатов и др.) [4, 12, 13].

Что касается применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), в частности нилотиниба, Singer

et al. [14] на основании исследования полиморфизма генов у 132 пациентов из 11 стран показали, что наличие полиморфизма гена *UGT1A1* повышает риск нилотиниб-индуцированной гипербилирубинемии. Относительный риск билирубинемии у больных, получающих лечение препаратом нилотиниб, с гомозиготным генотипом $(TA)_7/(TA)_7$ по сравнению с генотипами $(TA)_6/(TA)_6$ и $(TA)_6/(TA)_7$ равнялся 18 с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) 4,1–78,5, т. е. вероятность возникновения билирубинемии повышалась в 18 раз по сравнению с гетерозиготным или нормальным генотипами. Таким образом, можно предположить, что нилотиниб способен снижать активность фермента УДФ-ГТ. К чему приведет длительное персистирование гипербилирубинемии при постоянном лечении нилотинибом, неясно. Долгое время среди исследователей и клиницистов не было единого мнения, является ли гипербилирубинемия при лечении нилотинибом истинной гепатотоксичностью препарата. Это требовало бы отмены, снижения дозы нилотиниба или сопутствующей терапии гепатопротекторами/холеретиками.

Цель работы — оценить взаимосвязь между наличием полиморфизма промоторной области гена *UGT1A1* и частотой возникновения гипербилирубинемии у больных ХМЛ, получающих терапию нилотинибом.

Материалы и методы

В основную группу включили 100 больных ХМЛ в ХФ (45 мужчин и 55 женщин), получавших терапию нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Медиана возраста к началу терапии нилотинибом составила 49 (23–71) лет. В исследовании ENACT участвовали 33 из 100 больных. Медиана наблюдения за данными больными на фоне терапии нилотинибом составила 36,7 (1,0–94,5) мес.

Оценивали отклонения биохимических показателей на фоне терапии нилотинибом: повышение концентрации билирубина, уровня печеночных ферментов — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), сроки возникновения билирубинемии, сроки нормализации этих биохимических показателей, наличие в анамнезе гепатитов, а также повышение концентрации билирубина на фоне предшествующей терапии иматинибом (98 из 100 больных). Характеристика билирубинемии также представлена на примере 20 больных, последовательно получавших три ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб). Оценку степеней токсичности проводили по критериям NCI CTC AE, версия 3 [15].

Молекулярный анализ промоторной области гена *UGT1A1* осуществляли методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) и последующей детекции путем электрофореза с применением набора реагентов SNP-экспресс (НПФ «Литех», Россия) согласно инструкциям производителей.

Аналізу подвергали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллельспецифичных праймеров. Электрофоретическую детекцию продуктов АС-ПЦР проводили в 2% агарозном геле (рис. 1). Фрагменты анализируемой ДНК детектировались при помощи ультрафиолетовой лампы с длиной волны 310 нм, при этом каждый амплифицированный участок светился в соответствующем месте геля. По результатам анализа полученных фрагментов были даны три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2.

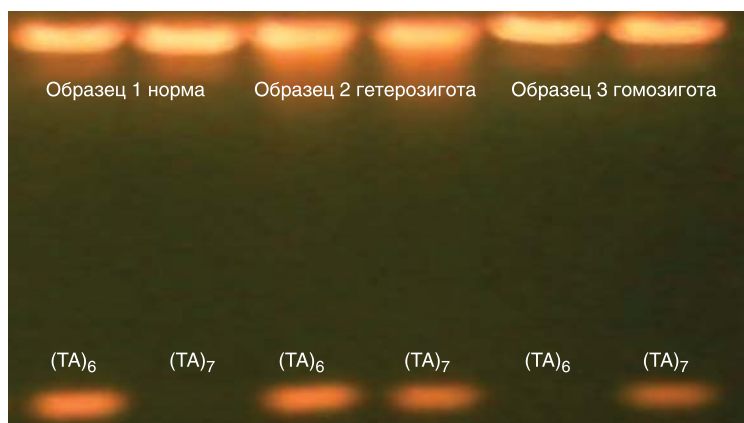


Рисунок 1. Электрофореграмма продуктов АС-ПЦР в 2% агарозном геле.

Результаты АС-ПЦР были проверены методом прямого секвенирования по Сэнгеру [16] в секвенаторе ABI Prism 3730 XL («Applied Biosystems», США). Амплификацию участка гена *UGT1A1* (NG_033238.1) проводили с использованием пары праймеров (прямой 5'-TCCCTGCTACCTTTGTGGAC-3' и обратный 5'-ACTTGTCTCTGGCCTGCT-3') и набора реагентов для ПЦР («Синтол», Россия). Ниже представлен наиболее частый генотип с полиморфизмом $(TA)_6TAA/(TA)_7$ гена *UGT1A1* (рис. 2).

Для статистической компьютерной обработки данных применялся пакет XL Stat 2014. Для сравнения частоты встречаемости признака в группах использовали точный критерий Фишера и χ^2 .

Результаты

Полиморфизм гена *UGT1A1* и корреляция с концентрацией билирубина при лечении нилотинибом

Повышение концентрации билирубина, преимущественно за счет непрямой фракции, отмечалось у 84 из 100 больных основной группы, у 16 больных концентрация билирубина была в норме. Гипербилирубинемия 1-й степени наблюдалась у 41 больного, 2-й степе-

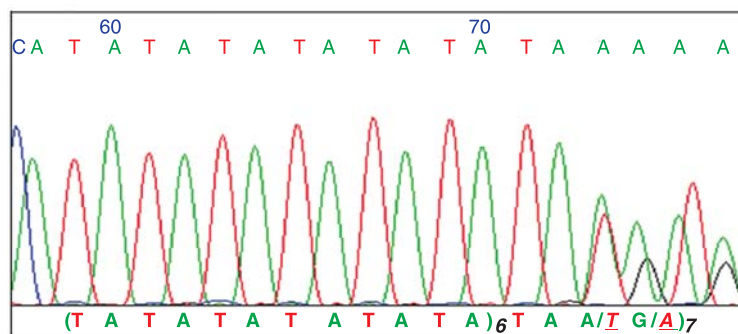


Рисунок 2. Хроматограмма с генотипом $(TA)_6TAA/(TA)_7$.

ни — у 33, 3-й степени — у 10 больных, 4-я степень не выявлена (рис. 3).

При исследовании промоторной области гена *UGT1A1* нормальный генотип $(TA)_6/(TA)_6$ выявлен у 71 (71%) больного, динуклеотидная вставка в гетерозиготной форме $(TA)_6/(TA)_7$ — у 19 (19%), динуклеотидная вставка в гомозиготной форме $(TA)_7/(TA)_7$ — у 10 (10%) больных (рис. 4).

Гипербилирубинемия 1-й степени преимущественно отмечалась у больных с нормальным генотипом, 2-й степени — у больных с нормальным генотипом и гетерозиготным носительством динуклеотидной вставки в области ТА-повтора, 3-й степени — у гетеро- и гомозиготных носителей вставки (у 9 из 10 больных).

Данные по частоте гипербилирубинемии 1–3-й степени по шкале NCI CTCAE в зависимости от генотипа представлены в табл. 1.

У 56 (79%) из 71 больного с нормальным генотипом повышалась концентрация непрямого билирубина, преимущественно в низкой степени (1-я степень у 37 (52%) больных, 2-я степень — у 18 (25%), 3-я степень — у 1 (2%) больного). У 18 (95%) из 19 больных с генотипом TA_6/TA_7 уровень билирубина был повышен, наиболее часто встречалась 2-я степень — у 12

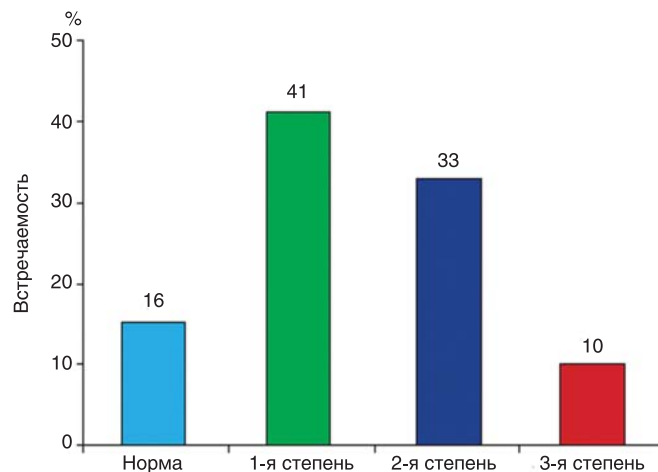


Рисунок 3. Характеристика билирубинемии по степеням токсичности по шкале NCI CTCAE у анализируемой группы больных.

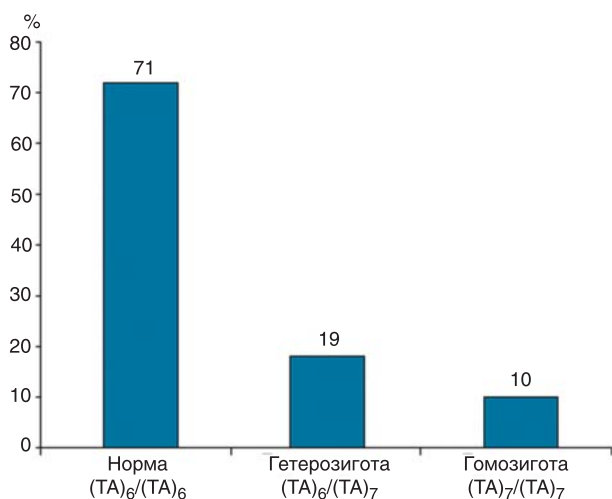


Рисунок 4. Частота встречаемости нормального, гетерозиготного и гомозиготного генотипа в анализируемой группе больных.

(63%) больных, у 2 (11%) больных отмечалась 3-я степень гипербилирубинемии. У всех 10 (100%) больных с гомозиготным носительством 7 динуклеотидных вставок ТА отмечалась гипербилирубинемия, причем преимущественно 3-й степени — у 7 (70%) больных в сравнении с 3 (30%) с 2-й степенью. У 1 больной с 3-й степенью гипербилирубинемии выявлен нормальный генотип (ТА₆/ТА₆), однако в этом случае уровень билирубина повышался за счет постоянного внутриклеточного гемолиза в увеличенной селезенке (с ретикулоцитозом до 67%, раздражением красного ростка в миелограмме, повреждением эритроцитов со слабо деформируемой оболочкой). Еще у одного из больных выявлена гетерозиготная форма (ТА₆/ТА₇) при нормальной концентрации билирубина.

Обращало на себя внимание повышение концентрации билирубина именно с началом лечения ИТК, в то время как до начала терапии концентрация билирубина была в норме или гипербилирубинемия не превышала 1-й степени.

Характеристика длительности гипербилирубинемии на фоне терапии нилотинибом

Повышение уровня билирубина наблюдалось, как правило, в первые 3 недели терапии нилотинибом. У 48

(57,2%) из 84 больных с билирубинемией концентрация билирубина нормализовалась в течение 1—3 мес, у 36 (42,8%) уровень билирубина оставался повышенным в течение года последующего наблюдения, из них постоянная гипербилирубинемия наблюдалась у 23 (27%), персистирующая — у 13 (15%) больных. Из 36 больных с постоянным или периодическим повышением концентрации билирубина только у 2 (5%) больных с генотипом ТА₇/ТА₇ сохраняется 3-я степень гипербилирубинемии, 2-я степень — у 15 (42%), из которых у 8 (53%) также выявлен генотип ТА₇/ТА₇, 1-я степень — у 19 (53%) больных.

Полиморфизм гена UGT1A1 и корреляция с концентрацией билирубина при лечении иматинибом. Перекрестная токсичность с иматинибом

В качестве 2-й линии терапии после иматиниба 82 больных с гипербилирубинемией получали нилотиниб, из них гипербилирубинемия на фоне терапии иматинибом отмечалась у 29 (35,4%) больных: 1-я степень — у 25 (30,5%), 2-я степень — у 4 (4,8%), 3-я степень не наблюдалась. Генотип ТА₇/ТА₇ выявлен у всех 4 больных с 2-й степенью билирубинемии и у 5 больных с 1-й степенью гипербилирубинемии при лечении иматинибом.

У 9 из 10 больных с генотипом ТА₇/ТА₇ отмечалась гипербилирубинемия на фоне терапии иматинибом, при этом она не превышала 1—2-й степени, тогда как на терапии нилотинибом гипербилирубинемия отмечалась у всех 10 больных, из них у 7 (70%) — 3-й степени.

Характеристика гипербилирубинемии при лечении тремя различными ИТК

Мы также проанализировали концентрацию билирубина у 20 больных, последовательно получавших три ИТК. Все они получали иматиниб в качестве 1-й линии терапии, затем ИТК 2-го поколения: нилотиниб во 2-й линии терапии и дазатиниб в 3-й линии терапии (табл. 2).

В этой группе повышение концентрации билирубина на фоне терапии иматинибом было отмечено у 9 (45%) больных: 1-я степень — у 8 (89%), 2-я степень — у 1 (11%), 3-я степень не наблюдалась. При лечении

Таблица 1. Частота гипербилирубинемии 1—3-й степени у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию нилотинибом, в зависимости от генотипа

UGT1A1-генотип	Число больных	Нормальный уровень билирубина	Гипербилирубинемия			
			Всего	1-й степени	2-й степени	3-й степени
ТА ₆ /ТА ₆ (норма)	71	15 (21%)	56 (79%)	37 (52%)	18 (25%)	1 (2%)
ТА ₆ /ТА ₇ гетерозигота	19	1 (5%)	18 (95%)	4 (21%)	12 (63%)	2 (11%)
ТА ₇ /ТА ₇ гомозигота	10	0	10 (100%)	0	3 (30%)	7 (70%)
Всего	100	16	84	41	33	10

Таблица 2. Корреляция гипербилирубинемии и полиморфизма гена *UGT1A1* на фоне терапии

Больные	Степень гипербилирубинемии			UGT1A1-генотип		
	Иматиниб	Нилотиниб	Дазатиниб	TA ₆ /TA ₆	TA ₆ /TA ₇	TA ₇ /TA ₇
Ш.Е.Н.	0	1	1	+		
Л.В.Н.	0	2	1		+	
С.Т.Г.	1	3	1			+
А.С.А.	0	1	0	+		
П.Н.В.	1	2	0	+		
Н.И.Р.	0	0	0	+		
О.И.Ю.	1	2	0	+		
М.Н.М.	0	2	0		+	
М.Ю.Г.	0	1	0		+	
В.А.В.	0	1	0	+		
Р.М.А.	1	2	0			
Г.Г.А.	0	2	0			
М.Т.А.	0	1	0	+		
К.О.В.	2	3	2			+
Д.М.Н.	1	2	0	+		
Д.Л.Н.	0	2	0		+	
М.В.Е.	1	2	0		+	
Н.И.Б.	0	0	0	+		
К.А.П.	1	2	0	+		
Г.А.Б.	1	2	1	+		
Всего	9 (45%)	18 (90%)	5 (25%)	11 (55%)	7 (35%)	2 (10%)

нилотинибом повышение концентрации билирубина зафиксировано у 18 (90%) больных: 1-я степень — у 5 (28%), 2-я степень — у 11 (61%), 3-я степень — у 2 (11%) больных.

На фоне лечения дазатинибом повышение концентрации билирубина наблюдалось у 5 (25%) больных, из них гипербилирубинемия 1-й степени — у 4 (80%), 2-й степени — у 1 (20%), 3-я степень не отмечена. Повышение концентрации билирубина при нормальном генотипе в результате терапии другими ИТК, помимо nilotiniba, зарегистрировано у 6 больных, из них у 4 при лечении иматинибом, у 2 — при лечении дазатинибом (1-й степени); при терапии двумя ИТК (нилотиниб плюс иматиниб или дазатиниб) — у 5 больных, из них у 4 при лечении иматинибом, у 1 — дазатинибом), при этом гипербилирубинемия также отмечалась только 1-й степени. У 5 больных с гетерозиготным генотипом наблюдалось изолированное повышение концентрации билирубина при лечении nilotinибом, кроме 1 больного (1-я степень при терапии дазатинибом и nilotinибом). Можно предположить, что иматиниб и, в меньшей степени, дазатиниб могут также угнетать активность фермента УДФ-ГТ. Такие данные у других исследователей не представ-

лены. У 2 больных с гомозиготным генотипом (TA₇/TA₇) билирубинемия наблюдалась при лечении всеми тремя ИТК.

Сочетание билирубинемии с повышением активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Коррекция дозы nilotiniba

При лечении nilotinибом повышение уровня АСТ/АЛТ наблюдалось у 37 (37%) из 100 больных, из них 1-й степени — у 19, 2-й степени — у 16, 3–4-й степени — у 2. У 2 больных из основной группы был диагностирован вирусный гепатит С.

У 8 больных с гомозиготным генотипом TA₇/TA₇ наряду с повышением уровня билирубина отмечалось повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ): 1-й степени — у 1 больного, 2-й степени — у 5, 3–4-й степени — у 2 больных, однако только в начале терапии. В дальнейшем отмечалась лишь изолированная гипербилирубинемия.

Дозу nilotiniba снижали до 400 мг/сут у 6 из 100 больных, и только у 1 больного лечение пришлось прекратить из-за сочетания гипербилирубинемии 3-й степени с 4-й степенью повышения уровня печеночных ферментов.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают данные международных исследований [1, 2] о высокой частоте гипербилирубинемии при лечении нилотинибом больных ХМЛ в ХФ как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, особенно в начале лечения.

Повышение концентрации непрямого билирубина в результате лечения нилотинибом у большого числа больных (79%) с нормальным генотипом свидетельствует о непосредственном ингибирующем действии препарата на активность УДФ-ГТ. Характерно, что при этом наблюдалась преимущественно билирубинемия низкой степени. Анализ случаев гетерозиготного (один аллель с 7 динуклеотидными вставками ТА) и в особенности гомозиготного носительства полиморфизма гена *UGT1A1* (оба аллеля с 7 динуклеотидными вставками ТА) позволяет предположить, что появление дополнительного фактора, снижающего активность фермента УДФ-ГТ, такого как прием препарата с ингибирующим действием, приводит как к увеличению частоты, так и к повышению степени гипербилирубинемии.

Полученные нами данные: нормальный генотип (ТА)₆/(ТА)₆ — 71% случаев, гетерозигота (ТА)₆/(ТА)₇ — 19%, гомозигота (ТА)₇/(ТА)₇ — 10% — несколько отличаются от результатов зарубежных исследований (41,8, 45,5 и 12,7% соответственно). Число гетерозигот в нашем исследовании было меньше, чем в работах зарубежных исследователей [14]. Возможно, это связано с разнородностью сравниваемых групп, в том числе этнической и расовой, а также с тем, что в нашем исследовании было больше больных с 1-й степенью билирубинемии и без нее — 41 (41%) и 16 (16%) соответственно.

При повышении концентрации непрямого билирубина при отсутствии иных причин (гемолиз, сепсис, патология желчного пузыря и др.) во избежание необоснованных перерывов, снижения дозы или отмены препарата с заведомой эффективностью следует исключать наличие полиморфизма гена, кодирующего фермент УДФ-ГТ1, методом АС-ПЦР.

В настоящее время большинством клиницистов признается, что при терапии нилотинибом изолированное повышение показателей билирубина 1–3-й степени не требует отмены или снижения дозы препарата, так как оно не является проявлением истинной гепатотоксичности [4, 17] и в большинстве случаев не оказывает влияние на общее самочувствие больных даже при длительном наблюдении.

Заключение

У больных ХМЛ гипербилирубинемия 2–3-й степени на фоне терапии нилотинибом, а также гипербилирубинемия любой степени в результате терапии иматинибом могут быть признаком гомозиготного носительства динуклеотидной инсерции в области ТА-

повтора в промоторном районе гена *UGT1A1*. Более низкий уровень билирубинемии отмечен у больных с нормальным генотипом или гетерозиготной формой синдрома Жильбера.

В нашем исследовании частота истинного синдрома Жильбера (гомозигота по *UGT1A1*) не отличалась от частоты в общей популяции, составив 10%. Также следует отметить, что частота гипербилирубинемии 3-й степени была статистически значимо выше у больных с генотипом ТА₇/ТА₇, чем при генотипах ТА₆/ТА₇ и ТА₆/ТА₆ ($p < 0,05$).

Таким образом, изолированная гипербилирубинемия у больных после исключения других причин, в частности гемолиза, в большинстве случаев обратима и не требует отмены нилотиниба. При выявлении у больного генотипа (ТА)₇/(ТА)₇ (гомозиготная форма) следует избегать состояний и препаратов, снижающих активность УДФ-ГТ.

Связи полиморфизма гена *UGT1A1* с повышением печеночных ферментов не выявлено.

В ряде случаев при длительном повышении концентрации билирубина 2–3-й степени проведение молекулярной диагностики может быть очень важно для больных, поскольку диагноз ХМЛ подразумевает длительное наблюдение и лечение.

Литература

- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN 107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110:3540–3546.
- Гусарова Г. А., Туркина А. Г., Домрачева Е. В. и др. Опыт ГНЦ РАМН по применению нилотиниба (Тасигна) у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза при неудаче терапии иматинибом. *Современная онкология* 2010; 1:38–42.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251–2259.
- Гусарова Г. А., Туркина А. Г., Колошейнова Т. И. и др. Клинические аспекты применения нилотиниба при лечении больных с хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Гематология и трансфузиология* 2013; 57:3–11.
- Bykova AV, Gusarova GA, Chelysheva EYu, Turkina AG. Long-term results and adverse events of second line Nilotinib therapy after Imatinib failure in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in clinical practice. *Blood* 2013; 122:5181.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:11715.
- Monaghan G, Ryan M, Seddon R et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347:578–581.
- Sugatani J, Yamakawa K, Yoshinari K et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292:492–497.

9. Рамазанов В. О., Габитова Д. М. Синдром Жильбера. Успехи современного естествознания 2011; 11:99.
10. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? PNAS 1998; 95:8170–8174.
11. Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT et al. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. Blood Cells Mol Dis 2003; 31:98–101.
12. Куропаткина Ю. В., Карабанов А. В., Шулятьев И. С. и др. Инсерция в промоторной области гена UGT1 и непереносимость лекарственных препаратов. Медицинская генетика 2005; 4:216а–216.
13. Polyakov A, Kurapatkina J, Karabanov A et al. The correlation between insertion in the promoter region of the UGT1 gene and the tolerance of some xenobiotics. Eur J Hum Genet 2005; 13:273.
14. Singer JB, Shou Y, Giles F et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. Leukemia 2007; 21:2311–2315.
15. Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. Доступно в интернете по адресу: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (по состоянию на 4 апреля 2017 г.).
16. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. PNAS 1977; 74:5463–5467.
17. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2012; 53:2351–2361.