

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОТОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *TPMT*, *NUDT15* И ОСОБЕННОСТИ
МЕТАБОЛИЗМА 6-МЕРКАПТОПУРИНА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ
Rh-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ
ЛЕЙКОЗАМИ/ЛИМФОМАМИ**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор биологических наук Судариков Андрей Борисович

Кандидат медицинских наук Алешина Ольга Александровна

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Определение и современная классификация острых лимфобластных лейкозов/лимфом.....	13
1.2 Историческая справка и основные причины выбора разных терапевтических программ лечения детей и взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами.....	22
1.3 Основные принципы терапевтического подхода у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами	24
1.3.1 Лечение Rh-положительных острых лимфобластных лейкозов/лимфом	25
1.3.2 Лечение Rh-отрицательных острых лимфобластных лейкозов/лимфом.....	27
1.4 Нежелательные лекарственные реакции при терапии Rh-отрицательных острых лимфобластных лейкозов/лимфом	38
1.5 Основные характеристики гена <i>TPMT</i>	39
1.6 Основные характеристики гена <i>NUDT15</i>	41
1.7. Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике у больных, получающих терапию 6-меркаптопурином	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1. Общая характеристика больных	45
2.2 Особенности расчета и модификации дозы 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-отрицательными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.....	48
2.3 Критерии и определения осложнений, которые включены в анализ токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016	49
2.4 Определение полиморфизмов генов <i>TPMT</i> и <i>NUDT15</i>	51

2.4.1 Определение полиморфизмов генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.....	52
2.4.2 Определение полиморфизмов генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> секвенированием по методу Сэнгера.....	57
2.5 Определение концентраций 6-тиогуаниновых нуклеотидов, 6-метилмеркаптопурина в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	59
2.6 Статистическая обработка данных.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	67
3.1 Профиль токсичности при терапии по протоколу ОЛЛ-2016.....	67
3.2 Результаты исследования полиморфизмов генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами .	71
3.3 Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики взрослых больных Rh-негативными лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i>	71
3.4 «Полученная» доза 6-меркаптопурина и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016	78
3.5 Анализ токсичности на терапии 6-меркаптопурином у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i>	90
3.6 Определение концентрации метаболитов 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i>	96
3.7 Результаты терапии у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов <i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.....	100

ОБСУЖДЕНИЕ	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Схема протокола лечения взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами ОЛЛ-2009.....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Схема протокола лечения взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами ОЛЛ-2016.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Спектр осложнений на разных этапах терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016	167
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Клинические проявления геморрагического синдрома на разных этапах терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лечение взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ) основано на двух принципиально разных подходах: интенсивный, с применением высоких доз цитостатиков (GMALL 07/2003 («классический»), GRALL 2003/2005, ОЛЛ-МВ-2015, ALL ICE-BFM («педиатрический»), Нурег-CVAD («импульсный»)) и неинтенсивный, но с непрерывным приемом невысоких доз цитостатиков (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016) (Приложение А и Б). Долгосрочные результаты терапии на неинтенсивных программах Российской исследовательской группы демонстрируют сопоставимые показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) на ОЛЛ-2009 (72,6% и 70,2% в течение 5 лет) и на ОЛЛ-2016 (70,7% и 80% в течение 2 лет) с высокодозными режимами GMALL 07/2003 (57% и 50% в течение 5 лет), GRALL-2003 (60% и 55% в течение 3,5 лет) соответственно [1–3]. Актуальной проблемой как при интенсивных, так и при неинтенсивных подходах остается необходимость снижения потерь, в том числе не связанных с основным заболеванием, то есть снижение показателей ранней летальности (смерть в индукции до достижения полной ремиссии (ПР)) и летальности у больных после достижения ПР. Протоколы ОЛЛ-2009 (n = 330) и ОЛЛ-2016 (n = 261) демонстрируют сопоставимые результаты по этим показателям: летальность до достижения ПР составила 7,5% (n = 25) на ОЛЛ-2009 против 7,9% (n = 21) на ОЛЛ-2016; летальность после достижения ПР составила 7% (n = 25) против 6% (n = 15) соответственно (p > 0,05) [2]. При интенсивных подходах (GRALL-2003 (n = 225)) ранняя летальность составила 6% (n = 14), смерть в ПР – 4,76% (10 из 210) [3]. Вне зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия, одной из причин этих неблагоприятных событий являются осложнения (тромботические, геморрагические, инфекционные, неврологические, кардиологические и другие), которые могут развиваться на фоне проводимого лечения. Частота их развития может зависеть от: скорости клиренса опухолевых клеток, адекватной

сопроводительной терапии, нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и генетических особенностей больного (например, полиморфизмов генов, кодирующих белки-транспортеры, рецепторы и ключевые ферменты метаболизма лекарственных препаратов).

Выполнение фармакогенетических исследований в клинической практике позволяет выделить группу больных, у которых применение лекарственных препаратов может быть неэффективным или сопряженным с высокими рисками развития НЛР. Наиболее распространенными являются исследования по выявлению полиморфизмов генов, которые возникают в результате изменений в последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и встречаются в популяции более чем в 1% случаев [4]. В отличие от мутации, генетические полиморфизмы не вызывают заболевание, а могут быть только предрасполагающим фактором к их развитию. Роль и клиническая значимость многих полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме препаратов, назначаемых для лечения ОЛЛ/ЛБЛ (L-аспарагиназа, метотрексат, даунорубин, винкристин) продолжают изучаться [5].

Препарат 6-меркаптопурин (6-МП) является одним из основных препаратов, который применяется в терапии ОЛЛ/ЛБЛ. Метаболизм 6-МП представляет собой сложный многоэтапный каскад ферментативных реакций, в результате которых образуются соединения, ассоциированные с терапевтическими (6-тиогуаниновые нуклеотиды (6-TGN)) и токсическими свойствами (6-метилмеркаптопурин (6-MMP)) препарата. Известно, что у носителей полиморфизмов генов тиопурин-S-метилтрансферазы (*TPMT*) и Nudix гидролазы 15 (*NUDT15*) соотношение метаболитов 6-TGN и 6-MMP изменяется по сравнению с носителями «диких» типов этих генов.

Ген *TPMT* кодирует одноименный фермент, который участвует в конкурирующих путях метаболизма 6-МП. Продуктами этих реакций являются неактивные соединения (6-MMP, 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотиды (6-MMPR), 6-метилтиогуанинмонофосфат (MTGMP)). Известно, что наличие полиморфизмов гена *TPMT* ассоциировано со снижением ферментативной

активности ТРМТ. При низкой активности ТРМТ увеличиваются концентрации 6-TGN, что может усиливать иммуносупрессивное действие 6-МП и одновременно увеличивать риск развития миелотоксичности. В 90% случаев выявляется «дикий» тип (WT) гена – *ТРМТ*1* или *ТРМТ*1S*, при котором активность ТРМТ нормальная или высокая [6–8]. Полиморфизмы гена *ТРМТ* встречаются в 10% случаев [6, 9]. Их наличие ассоциировано со сниженной активностью ТРМТ. Распространенность гетерозиготных вариантов (промежуточная активность ТРМТ) составляет 6-10% случаев, гомозиготных (низкая активность ТРМТ) – от 0,2% до 0,6% [6, 10]. В настоящее время известно более 30 полиморфизмов гена *ТРМТ*. В 95% случаев определяются *ТРМТ*2*, *ТРМТ*3A*, *ТРМТ*3B*, *ТРМТ*3C*, что приводит к потере активности фермента ТРМТ [10]. Среди этнических групп частота встречаемости аллельных вариантов гена *ТРМТ* различается [7, 8, 11, 12].

Ген *NUDT15* кодирует фермент NUDT15, субстратом которого являются 6-тио-дезоксигуанинтрифосфат (6-TdGTP) и 6-тиогуанинтрифосфат (6-TGTP). Эти метаболиты встраиваются в ДНК и рибонуклеиновую кислоту (РНК) соответственно, что и определяет цитотоксические свойства и миелотоксичность 6-МП. Индивидуальные различия ферментативной активности обусловлены полиморфизмами гена *NUDT15*, который кодирует одноименный фермент. Moriуama и соавт. идентифицировали один «дикий» тип (*NUDT15*1*) и 4 аллельных варианта: *NUDT15*2*, *NUDT15*3*, *NUDT15*4*, *NUDT15*5* [13]. Среди известных 18 полиморфизмов *NUDT15* наиболее распространенным является *NUDT15*3* [14-19].

В исследованиях было продемонстрировано, что у группы больных с полиморфизмами генов *ТРМТ*, *NUDT15* полученная доза 6-МП меньше при более высокой частоте развития осложнений (цитопения, инфекционные и геморрагические события) по сравнению с группой больных с «диким» типом исследуемых генов [15, 17]. Также, известно, что у больных с полиморфизмами этих генов концентрации 6-TGN выше, чем у больных без них [20]. Следовательно, больным с аллельными вариантами исследуемых генов могут быть назначены

меньшие дозы 6-МП, что позволит минимизировать токсичность без влияния на эффективность лечения.

На основании полученных результатов исследований, в 2018 году Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration – FDA) и Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC) были опубликованы рекомендации о необходимости выполнения генотипирования *TPMT* и *NUDT15* до начала терапии 6-МП и алгоритмы расчета дозы препарата в зависимости от мутационного статуса этих генов [21]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) по лечению ОЛЛ/ЛБЛ 2020 года определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* также является необходимым [22].

Обобщая вышесказанное, представляется важным изучение частоты встречаемости полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ как факторов, ассоциированных с токсичностью терапии 6-МП при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (лечение по протоколу ОЛЛ-2016). Актуальным является и поиск зависимостей между значениями концентраций метаболитов 6-МП (6-MMP и 6-TGN) и диагностикой гематологической и негематологической токсичности у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежной и отечественной литературе подробно описана проблема важности внедрения в клиническую практику фармакогенетического тестирования. Опубликовано уже достаточно много исследований, посвященных как изучению распространенности полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у больных, получающих 6-МП при разных нозологических формах, так и сравнению частоты развития НЛР среди носителей «дикого» типа и аллельных вариантов этих генов. В отечественной литературе представлены единичные публикации об изучении роли полиморфизмов гена *TPMT* при острых лейкозах и лимфомах у

детей [23, 24]. Исследований по определению значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ не проводили.

Цель исследования

Оценить значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (терапия по протоколу ОЛЛ-2016).

Задачи исследования

1. Определить профиль развивающейся токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

2. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* и сравнить клинико-лабораторно-инструментальные характеристики у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса этих генов при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

3. Сравнить «полученную» дозу 6-МП и частоту редукции и отмены препарата у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

4. Определить профиль токсичности терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

5. Определить концентрации метаболитов 6-МП в эритроцитах у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

6. Оценить эффективность лечения у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при терапии по протоколу ОЛЛ-2016.

Научная новизна исследования

Впервые было выполнено сравнение профиля токсичности терапии 6-МП и концентраций 6-TGN, 6-MMP у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно-практическая ценность исследования заключается в том, что в ходе работы были подробно изучены особенности метаболизма 6-МП, внедрены в клиническую практику исследования по выявлению полиморфизмов генов *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) и *NUDT15* (*3, *5) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (АС-ПЦР РВ) и определению концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Продемонстрировано, что определение концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) может применяться как для прогнозирования развития гепатотоксичности, так и с целью контроля приверженности больного ОЛЛ/ЛБЛ к лечению.

Методология и методы исследования

По теме исследования был проанализирован большой объем научной литературы, включающий отечественные и зарубежные источники. Создана электронная база данных для сбора информации о включенных больных. При выполнении данной работы были применены лабораторные методы исследования: АС-ПЦР РВ, секвенирование по Сэнгеру, ВЭЖХ. Анализ полученных данных был выполнен с использованием статистических программ пакета SAS 9.4.

Положения, выносимые на защиту

1. Гетерозиготные аллельные варианты генов *TPMT* (*2, *3A, *3C) и *NUDT15**3 у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ не являются

дополнительными факторами риска развития токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

2. Острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ), Т-ОЛЛ/ЛБЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР) и достижение клиничко-гематологической ремиссии заболевания только после II фазы индукции являются достоверными факторами риска при оценке безрецидивной выживаемости (БРВ) на протоколе ОЛЛ-2016.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на большом объеме проанализированных публикаций, достаточном числе больных, включенных в исследование ($n = 90$), значимом количестве проведенных лабораторных исследований, что позволило выполнить статистическую обработку полученных данных.

Апробация работы состоялась 5 сентября 2022 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №6).

Основные положения, материалы и промежуточные результаты диссертационной работы были представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конференциях, конгрессах, симпозиумах:

1. European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (г. Хельсинки, июль 2019 г.);
2. SOHO Annual Meeting (США, 11-14 декабря 2019 г.);
3. 62 ASH Annual Meeting and Exposition (all-virtual event, 2020 г.);
4. V Конгресс гематологов России (г. Москва, 2020 г.);
5. Научно-практическая конференция «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (г. Москва, 4-5 февраля 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Одна статья опубликована в иностранном журнале, 12 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 36 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, заключения, выводов. Библиографический указатель состоит из 287 источников: отечественных – 12 и 275 международных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и современная классификация острых лимфобластных лейкозов/лимфом

В настоящее время ОЛЛ/ЛБЛ представляют гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, происходящих из лимфоидных клеток-предшественниц (Т- или В- лимфоцитов), способных к неконтролируемой пролиферации в костном мозге, иммунной (лимфатические узлы, селезенка, тимус), центральной нервной системах (ЦНС) и других органах [25–27]. На долю ОЛЛ/ЛБЛ у детей приходится 80%, а у взрослых – 20 % от всех лейкозий [28]. У взрослых больных В-ОЛЛ/ЛБЛ диагностируют в 75% случаев, Т-ОЛЛ/ЛБЛ – в 25%, а у детей – в 85-90% и 10-15% случаев соответственно [29, 30]. Классификация ОЛЛ/ЛБЛ претерпевала ряд изменений с учетом накопления знаний об особенностях биологии гемобластозов и возможности применения молекулярно-генетических исследований.

Впервые исследователями франко-американо-британской группы была предложена классификация ОЛЛ, в которой выделено 3 подтипа (L1, L2, L3) на основании размера бластных клеток, особенностей цитоплазмы, количества ядрышек, вакуолей и выраженности базофилии [31]. В 1997 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была разработана классификация ОЛЛ, которая учитывала как цитологические, так и иммунофенотипические, и цитогенетические данные: В-ОЛЛ, Т-ОЛЛ и лейкоз Беркитта [32]. ВОЗ в 2009 году были внесены следующие изменения в классификацию ОЛЛ:

1) Объединены в одну группу заболеваний ОЛЛ и ЛБЛ, с учетом схожей биологии опухолей и высокой эффективности протоколов, используемых при ОЛЛ, по сравнению с ранее применяемыми программами лечения неходжкинских лимфом [33]. Основное различие этих двух нозологических форм на момент диагностики определяется процентом бластных клеток в костном мозге: при ОЛЛ они составляют более 25% [34, 35].

2) В-ОЛЛ/ЛБЛ были разделены на две группы: с повторяющимися

генетическими аномалиями и без них.

3) Лейкоз Беркитта был объединен в одну нозологическую группу с лимфомой Беркитта.

В настоящее время применяется классификация ОЛЛ/ЛБЛ ВОЗ 2017 года [26]:

- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома неуточненный;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися генетическими аномалиями:

- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(9;22)(q34.1;q11.2)$; *BCR::ABL1*;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(v;11q23.3)$; с перестройкой *KMT2A*;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(12;21)(p13.2;q22.1)$; *ETV6::RUNX1*;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(5;14)(q31.1;q32.3)$; *IL3::IGH*;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(1;19)(q23;p13.3)$; *TCF3::PBX1*;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома *BCR::ABL1*-подобный;
- В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с *iAMP21*;
- Т-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома:
 - ЕТР Т-клеточный лимфобластный лейкоз;
 - НК-лимфобластный лейкоз/лимфома.

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(9;22)(q34.1;q11.2)$;

BCR::ABL1

Впервые Филадельфийская хромосома (Ph) была описана Nowell и

Hungerford как результат реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, приводящей к образованию химерного гена $BCR::ABL$ [36]. В процессе транскрипции образуется матричная РНК длиной 8,5 или 7,5 тысяч рибонуклеотидов, которая кодирует белок массой 210 кДа или 190 кДа соответственно [37]. Тирозинкиназная активность этих белков значимо выше, чем у «дикого» типа ABL массой 145 кДа [38, 39].

Частота выявления В-клеточного ОЛЛ/ЛБЛ с $t(9;22)$ (другое название – Ph-позитивный ОЛЛ/ЛБЛ) в общей структуре ОЛЛ/ЛБЛ увеличивается с возрастом: 3-5% – до 14 лет; 12,7% – 15-24 года, 30,6% – 25-34 года, 44,3% – 35-44 года, 42-44% – старше 44 лет [40]. Известно, что В-ОЛЛ/ЛБЛ с транслокацией $t(9;22)$ ассоциированы с высокой вероятностью развития рецидива у этой группы больных, особенно до появления ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Только включение в программы лечения ИТК и выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) позволило достоверно улучшить показатель ОВ у этой группы больных. Современные подходы в терапии при данном варианте В-ОЛЛ/ЛБЛ, такие как мониторинг уровня химерных транскриптов (p190 и/или p210) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на разных этапах терапии, своевременная смена ИТК при отсутствии достаточного ответа, раннее выполнение трансплантации алло-ГСК, позволили значимо улучшить долгосрочные результаты терапии. Результаты современных протоколов лечения демонстрируют высокую эффективность: пятилетняя ОВ у больных Ph-позитивными ОЛЛ/ЛБЛ в возрасте 18-45 лет достигает 65%, 46-65 лет – 46%, старше 65 – 11% [41].

***В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(v;11q23.3)$;
с перестройкой $KMT2A$***

Ген лизин-специфическая метилтрансфераза 2А ($KMT2A$) (прежнее название – MLL (миелоидная/лимфоидная или смешанно-клеточная лейкемия)) локализуется в хромосомном районе 11q23 и кодирует белок массой 431 кДа, который регулирует процессы транскрипции эмбриогенеза и гемопоэза [42].

Впервые этот ген был описан в 1992 году [43, 44]. В результате реаранжировок *KMT2A* образуются химерные гены, которые играют важную роль в лейкемогенезе. Известны более 90 генов-партнеров t(v;11q23) [45, 46]. Реаранжировки гена *KMT2A* встречаются при ОЛЛ у 10% взрослых больных и у 8% детей, а при остром миелоидном лейкозе у 5-11% взрослых больных и у 15% детей [47–49]. При этом перестройки этого гена являются самой частой генетической аномалией у детей до 6 месяцев [50]. Отмечено, что наличие реаранжировок гена *KMT2A* ассоциировано в дебюте заболевания с гиперлейкоцитозом и нейрорлейкемией, а также высокой частотой развития ранних рецидивов [51, 52]. Несмотря на то, что достоверно значимых различий в частоте достижения ПР у взрослых больных ОЛЛ с вовлечением локуса гена 11q23 и без этого маркера не отмечается, рецидивы заболевания диагностируются чаще у больных с перестройками *KMT2A* ($p < 0,05$) [53, 54]. Важным является выполнение исследования по мониторингу минимальной остаточной болезни (МОБ) с определением количества транскрипта с помощью молекулярных методов исследования в контрольные сроки терапии [55]. В исследовании Velden и соавт. было показано, что длительная персистенция МОБ после окончания индукции является значимым прогностическим фактором риска развития рецидива [56]. Своевременная модификация терапии при выявлении МОБ обычно сопровождается включением таких препаратов как ингибиторы *FLT3*, биспецифические антитела и гипометилирующие агенты, что в части случаев позволяет в более короткие сроки достичь молекулярной ремиссии заболевания [57]. Таким образом, наличие перестроек *KMT2A* является фактором неблагоприятного прогноза, и единственным методом лечения, позволяющим улучшить показатели ОБ и БРВ у этих больных, является выполнение трансплантации алло-ГСК [58, 59].

***В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1);
ETV6::RUNX1***

Химерный ген *ETV6::RUNX1* (прежнее название – *TEL::AML1*), который образуется в результате транслокации t(12;21)(p13.2;q22.1), является самой частой

генетической аномалией, детектируемой у детей с В-ОЛЛ/ЛБЛ в возрасте от 2 до 10 лет (медиана 4 года). У взрослых же встречается в единичных случаях [60, 61]. Выявление этой перестройки возможно только при помощи флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и ПЦР с обратной транскрипцией [61]. В исследованиях было показано, что наличие химерного гена *ETV6::RUNX1* ассоциировано с благоприятным прогнозом, показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 80-97% [62–65]. При проведении дополнительных молекулярно-генетических исследований была продемонстрирована генетическая гетерогенность этой группы больных [66, 67]. Изучение дополнительных хромосомных аномалий и мутаций, возможно, позволит выявить дополнительные прогностические факторы и с учетом этого модифицировать терапевтические подходы с целью улучшения ОВ и БРВ. В качестве определяющего маркера в выборе стратегии лечения исследовательскими группами предлагается выполнять мониторинг МОБ на разных этапах терапии [64, 68, 69]. Таким образом, знания о дополнительных молекулярно-генетических маркерах и динамике клиренса МОБ у больных В-ОЛЛ/ЛБЛ с *ETV6::RUNX1* позволят на более ранних этапах скорректировать программу лечения и в дальнейшем минимизировать риск развития поздних рецидивов заболевания [70, 71].

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией

Гиперплоидия при В-ОЛЛ/ЛБЛ представляет собой численные нарушения кариотипа, при которых в ядрах опухолевых клеток содержится более 46 хромосом [72, 73]. Выделяют умеренную гиперплоидию, когда количество хромосом на одну клетку – 47-50, а также массивную – 51-65 хромосом. У детей массивная гиперплоидия диагностируется в 25-30% случаев В-ОЛЛ/ЛБЛ, а у взрослых – в 2-10% [74, 75]. Как у детей, так и у взрослых больных такое численное нарушение кариотипа, в особенности массивная гиперплоидия, ассоциировано с благоприятным прогнозом. У детей пятилетняя ОВ составляет 90%, БСВ – 71-83% [72, 76, 77]. Значение и роль известных транслокаций (t(9;22)) при В-ОЛЛ/ЛБЛ и других хромосомных aberrаций (1q, del (6q), i(17)(q10)) при

гиперплоидии продолжает изучаться [78–80].

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией

Гиподиплоидия при В-ОЛЛ/ЛБЛ – это численное нарушение кариотипа, при котором в ядрах опухолевых клеток определяется 45 или менее хромосом и отсутствуют маркерные транслокации [81, 82]. Выделяют высокую гиподиплоидию (40-44 хромосом) и низкую (31-39 хромосом), а также окологиподиплоидию (25-30 хромосом) [83–85]. Частота встречаемости гиподиплоидии составляет 5-8%, причем на низкую и окологиподиплоидию приходится только 1% [81, 82]. Как у детей, так и у взрослых наличие описываемой хромосомной аномалии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 22% и 18% у взрослых и 60% и 50% у детей соответственно [86, 87]. В исследовании Моогтан и соавт. было продемонстрировано, что высокая гиподиплоидия является прогностически более благоприятной аномалией по сравнению с низкой [86, 87]. Известно, что гиподиплоидия часто сочетается с другими молекулярными маркерами, такими как *TP53* (90%), *IKZF2* (53%), *RB1* (41%), *CDKN2A/2B* (24%), что также влияет на прогноз В-ОЛЛ/ЛБЛ [86, 88].

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(5;14)(q31.1;q32.3)$; $IL3::IGH$

Наличие реаранжировок гена *IGH* при В-ОЛЛ/ЛБЛ ассоциировано с промежуточным прогнозом [89]. Наиболее распространенными генами-партнерами *IGH* являются *CRLF-2*, *BCL2*, *MYC*, *EPOR* [90]. В отдельную нозологическую единицу в классификации ВОЗ 2018 года был выделен только *IL3::IGH*, который образуется в результате транслокации $t(5;14)(q31.1;q32.3)$ и диагностируется менее чем в 1% случаев. Гиперпродукция IL-3 приводит к созреванию и выходу эозинофилов из костного мозга в периферическую кровь [91]. Эозинофилия может быть как бессимптомной, так и клинически значимой (кожные проявления, неврологические нарушения, кардиомиопатия и другие) [92, 93]. Значительно чаще данный вариант заболевания диагностируется у молодых

мужчин [94]. В литературе представлены немногочисленные данные о больных острыми В-ОЛЛ/ЛБЛ с $t(5;14)(q31.1;q32.3)$ в связи с низкой частотой выявления этой хромосомной перестройки. Результаты нескольких исследований демонстрируют, что эта группа больных реже достигает ПР заболевания и показатель пятилетней ОВ у них составляет 27-30% [90, 94].

***В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $t(1;19)(q23;p13.3)$;
TCF3::PBX1***

Впервые транслокация $t(1;19)(q23;p13.3)$ была определена при цитогенетическом исследовании в 1984 году. В результате этой хромосомной перестройки образуется химерный ген *TCF3::PBX1*. Известно, что *TCF3* кодирует два белка E12 и E47, которые являются основными факторами транскрипции, играющими ключевую роль в созревании В-клеток [95]. *PBX1* – ген, который экспрессируется во всех клетках, кроме Т- и В-лимфоцитов. Образование химерного гена *TCF3::PBX1* приводит к злокачественной трансформации гемопоэтических стволовых клеток [96]. У детей и взрослых эта генетическая аномалия встречается в 6% случаев [97]. В публикации Khalidi и соавт. было продемонстрировано, что у семи включенных в исследование взрослых больных с наличием химерного гена *TCF3::PBX1* был диагностирован ранний рецидив заболевания [98]. Нейрорецидивы значительно чаще диагностируются у детей с транслокацией $t(1;19)(q23;p13.3)$ по сравнению с наличием других цитогенетических аномалий $9 \pm 5,1\%$ против $1 \pm 0,4\%$ соответственно [99–101].

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с $iAMP21$

Детекция интрахромосомной амплификации хромосомы 21 (*iAMP21*) методом FISH определяется как наличие пяти и более сигналов от локуса гена *RUNX1* в интерфазных ядрах или трех и более сигналов на одной аномальной хромосоме 21 в метафазе [102]. Впервые, *iAMP21* была описана в 2003 году. Данная генетическая аномалия диагностируется в 1-3% случаев [103, 104]. В нескольких

исследованиях было показано, что наличие этого маркера является неблагоприятным фактором у детей [105–107]. Прогностическое значение у взрослых неизвестно в связи с крайне редкой детекцией *iAMP21* [108]. В публикации Моогман и соавт. было продемонстрировано, что пятилетняя ОВ и БРВ у детей с наличием *iAMP21* составили 71% и 29%, а у детей без нее – 87% и 78% соответственно [107]. Применение более интенсивных протоколов терапии позволило снизить частоту рецидивов у педиатрических больных В-ОЛЛ/ЛБЛ с *iAMP21* [104, 107].

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома BCR-ABL1-подобный

В классификации ВОЗ 2017 года была выделена новая нозологическая единица. Ph-подобный ОЛЛ/ЛБЛ – это группа заболеваний из В-клеток-предшественниц, при которых стандартная транслокация $t(9;22)$ не выявляется, но определяются молекулярно-генетические маркеры, участвующие в активации тирозинкиназного каскада или изменяющие цитокиновый рецептор [109]. У детей данный вариант В-ОЛЛ/ЛБЛ диагностируется в 15% случаев, у молодых взрослых – в 27% [110]. Генетическая гетерогенность этой группы обусловлена изменениями гена *ABL* (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*) и пути *JAK-STAT* (*IL7R*, *JAK1*, *JAK3*) [111]. В литературе представлены данные и о других молекулярно-генетических маркерах, которые с разной частотой выявляются у больных Ph-подобным ОЛЛ/ЛБЛ: делеции *IKZF1* – в 70-80% случаев, *CRLF2* – в 50%, и в 50% случаев реаранжировки *CRLF2* сочетаются с *JAK1*, *JAK2*, *EPOR* – в 4% случаев [111–121].

В исследовании Chiaretti и соавт. было отмечено, что группа больных Ph-подобными В-ОЛЛ/ЛБЛ имеют более низкую частоту достижения ПР, длительные сроки персистенции МОБ и худшие показатели пятилетней БСВ и БРВ, по сравнению с группой больных Ph-негативными В-ОЛЛ/ЛБЛ [110]. В других публикациях было отмечено, что эта группа заболеваний ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [122]. Современные терапевтические подходы с целью улучшения долгосрочных результатов у этой группы включают таргетные

препараты: ИТК при вовлечении гена *ABL*, а при нарушениях пути *JAK-STAT* – руксолитиниб [123, 124].

Т-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома

Основным субстратом данной гетерогенной группы заболеваний являются Т-лимфоциты. У детей Т-ОЛЛ/ЛБЛ диагностируются в 15% случаев среди всех ОЛЛ, у взрослых – в 25% [125]. В 2009 году был идентифицирован новый подтип Т-ОЛЛ/ЛБЛ – ЕТР, характеризующийся aberrantным профилем экспрессии линейно-специфических Т-клеточных маркеров (цитоплазматический CD3, CD7), при отсутствии CD1a и CD8, CD5 ($\leq 75\%$), и наличием одного и более стволовых и/или миелоидных антигенов (CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD117, CD11b, CD65), экспрессия которых на бластных клетках составляет 25 и более процентов [126, 127]. Позже был выделен еще один подтип Т-ОЛЛ/ЛБЛ – near-ЕТР. Его иммунофенотипические критерии те же, что и для ЕТР; единственное различие заключается в более высокой экспрессии CD5 на бластных клетках (более 75%). В публикации Jain и соавт. было продемонстрировано, что достоверных различий в частоте достижения ПР, показателях ОВ и БРВ у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ с разными вариантами по классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL) (Т-I, Т-II, Т-III, Т-IV) не получено [128]. При анализе результатов терапии в тех же группах больных, но при разделении в зависимости от варианта ЕТР и не ЕТР показатель ОВ составил 35% против 60% ($p = 0,022$). Впервые в классификации ВОЗ 2017 года вариант ЕТР был выделен в отдельную подгруппу Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Разными исследовательскими группами было доказано, что ЕТР Т-ОЛЛ/ЛБЛ – заболевание с неблагоприятным прогнозом, что в свою очередь требует модификации стандартных химиотерапевтических подходов лечения и включение этапа трансплантации алло-ГСК [126, 129–131]. Разнообразие молекулярно-генетических маркеров указывает на гетерогенность этой подгруппы [132]. Уже известна роль в лейкемогенезе при ЕТР Т-ОЛЛ/ЛБЛ транскрипционных факторов *ETV6*, *GATA3*, *HOXA*, *LMO2*, *RUNX1*, *WT1*; сигнальных путей *FLT3*, *JAK1*, *JAK3*, *IL7R*, *KRAS*, *NRAS*; эпигенетических

факторов *DNMT3A*, *EED*, *EZH2*, *PHF6*, *SUZ12*, а также реаранжировок генов *STIL-TAL1*, *MEF2C*, *KMT2A*, *NUP98* [126]. Современные достижения молекулярной биологии позволяют находить «мишени» для таргетных препаратов в каждом конкретном случае. Возможно, с включением этих лекарственных препаратов в программы лечения взрослых больных ЕТР Т-ОЛЛ/ЛБЛ частота ПР, показатели ОВ и БРВ будут сопоставимы с группой больных не ЕТР Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

НК-лимфобластный лейкоз/лимфома

Крайне редкая частота встречаемости такого заболевания гемопоэтической ткани, как НК-лимфобластный лейкоз/лимфома представляет серьезные сложности для верификации диагноза и выбора тактики терапии. Диагностические критерии основаны на результатах: (1) иммунофенотипирования: экспрессия CD56, цитоплазматический CD3 и CD2, CD5, CD7 при отсутствии В-клеточных, миелоидных маркеров; (2) ПЦР-исследования: отсутствие реаранжировок генов Т- и В-клеточных рецепторов [133]. Известно, что наиболее специфичными для НК-клеток является экспрессия CD94 и CD161, однако эти маркеры не применяются в рутинной клинической практике.

1.2 Историческая справка и основные причины выбора разных терапевтических программ лечения детей и взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами

До 1960 года ОЛЛ считался неизлечимым смертельным диагнозом. Разработка и применение в монорежиме таких препаратов как метотрексат, 6-МП, преднизолон и дексаметазон позволяли достичь частичного или полного ответа по заболеванию, но результаты были непродолжительными [134]. Первые успехи в терапии были достигнуты у детей при назначении винкристина: у 60% детей с ОЛЛ была достигнута ПР, а при сочетании винкристина и преднизолона – у 90%. Применение комбинаций препаратов с разными механизмами действия (например, преднизолон, винкристин, L-аспарагиназа) значительно увеличило продолжительность

ПР [135]. С целью лечения нейролейкемии в конце 1960 года начали применять краниальное облучение. С пониманием того, что поражение ЦНС не всегда сопровождается яркой клинической неврологической симптоматикой, с профилактической и лечебной целью больным ОЛЛ в некоторых случаях вместо лучевой терапии выполняли спинномозговые пункции с интратекальным введением химиопрепаратов. При этом частота диагностики нейролейкемии значительно увеличилась, а осложнений, связанных с краниальным облучением, стало меньше. Именно такими обстоятельствами исследователи объясняли улучшение показателя ОВ у больных ОЛЛ более чем на 50%. В 1970 году были разработаны риск-адаптированные программы лечения и впервые у детей с рефрактерными формами или рецидивами ОЛЛ начали выполнять трансплантацию алло-ГСК. Дальнейшее улучшение показателей ОВ и БРВ у детей, особенно из группы высокого риска, было достигнуто после интенсификации этапа консолидации [135]. Применение аналогичных педиатрических программ лечения у взрослых не позволило достичь сопоставимых результатов эффективности лечения [136–138]. Известно, что эти различия могут быть объяснены следующими причинами: (1) биология опухоли у взрослых и детей не идентична, что подтверждается различиями молекулярно-генетического спектра маркеров; (2) у взрослых чаще диагностируют неблагоприятные факторы прогноза ($t(9;22)$, перестройки с участием *KMT2A*, гиподиплоидия и другие) [139, 140]; (3) наличие сопутствующих патологий у взрослых может как ограничивать выполнение программы лечения ОЛЛ/ЛБЛ, так и индуцировать осложнения, связанные с введением химиотерапевтических препаратов; (4) гематологическая и негематологическая токсичность чаще развиваются у взрослых [141]; (5) частота случаев химиорезистентности у взрослых выше, чем у детей, что было доказано в эксперименте Styczynski и соавт. [142, 143]. Исследователи в качестве оценки цитотоксичности химиопрепаратов *in vitro* использовали концентрацию лекарственного препарата, которая в 50% случаев приводила к гибели клетки. Полученные данные продемонстрировали, что бластные клетки у взрослых больных менее химиочувствительны к преднизолону, дексаметазону,

L-аспарагиназе, цитарабину и даунорубицину, чем у детей, но значимые различия не получены для 6-МП, тиогуанина, ифосфамида, митоксантрона и тенипоза [142].

Все вышеперечисленные факты могут быть причинами различий эффективности лечения ОЛЛ/ЛБЛ у взрослых и детей при применении идентичных протоколов. В настоящее время модификации программ терапии у взрослых больных ОЛЛ/ЛБЛ направлены как на более быстрое достижение молекулярной ремиссии заболевания, так и на уменьшение частоты осложнений, обусловленных НЛР. Возможно, новые стратегии в лечении взрослых больных позволят улучшить долгосрочные результаты, и они будут сопоставимы с результатами, полученными в детской практике.

1.3 Основные принципы терапевтического подхода у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами

Все химиотерапевтические программы лечения взрослых больных ОЛЛ/ЛБЛ включают несколько последовательных этапов (индукция ремиссии, консолидация ремиссии и поддерживающая терапия), на которых обязательно выполняются спинномозговые пункции с интратекальным введением химиопрепаратов с целью профилактики или лечения нейрорлейкемии. Дифференциальное химиотерапевтическое воздействие у взрослых больных ОЛЛ/ЛБЛ осуществляется на основании определения цитогенетических и/или молекулярных маркеров, а также иммунологических характеристик: (1) при В-ОЛЛ/ЛБЛ с транслокацией $t(9;22)$ лечение выполняется по протоколам Ph-положительных В-ОЛЛ/ЛБЛ, которые включают применение ИТК; (2) у групп больных В-ОЛЛ/ЛБЛ без транслокации $t(9;22)$, Т-ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛСФ (прежнее название – лейкозия смешанного происхождения, билинейный лейкоз, бифенотипический лейкоз) используют протоколы лечения для Ph-негативных ОЛЛ/ЛБЛ [144–146]; (3) при Ph-подобном В-ОЛЛ/ЛБЛ терапией выбора являются схемы лечения, применяемые для Ph-негативных ОЛЛ/ЛБЛ в сочетании с таргетными препаратами. Учитывая ограниченность выполнения молекулярных

исследований в полном объеме, у этой группы больных преимущественно применяют те же программы, что и у группы больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ; (4) для В-зрелого ОЛЛ/ЛБЛ или В-IV варианта по классификации EGIL доказана более высокая эффективность протоколов терапии, используемых при неходжкинских лимфомах с включением анти-CD20 моноклонального антитела [147].

Количественное определение значения МОБ, полученное при выполнении многопараметрической проточной цитометрии или ПЦР в контрольные сроки лечения, является одним из определяющих факторов необходимости модификации инициального протокола лечения [148]. Bruggemann и соавт. было показано, что у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ группы стандартного риска, получающих лечение по протоколу GMALL 06/99, количественные значения МОБ на этапах терапии значительно различались [149]. Также исследователи доказали, что у группы больных с быстрым клиренсом МОБ и отсутствием МОБ после окончания индукции показатели ОВ и БРВ значительно лучше ($p < 0,01$) [149].

1.3.1 Лечение Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов/лимфом

До включения в протоколы лечения ИТК показатель пятилетней ОВ при проведении стандартной полихимиотерапии (ПХТ) составлял 19% [150]. Выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток не улучшило результаты лечения у больных Ph-позитивными ОЛЛ в эру до ИТК [151, 152]. В исследовании Fielding и соавт. у больных, которым была выполнена трансплантация алло-ГСК от родственного HLA-идентичного донора, пятилетняя ОВ составила 44%, а от неродственного донора – 36% [150]. В 2003 году впервые у больных Ph-позитивными ОЛЛ в схемы терапии был включен иматиниб [153]. ПР у больных, которые получали иматиниб, составила 76% ($n = 135$). Вне зависимости от времени добавления препарата четырехлетняя ОВ составила 32% по сравнению с 19% без иматиниба ($p < 0,05$) [153]. Также, с учетом увеличения процента достижения ПР заболевания, больше больных могли получить в качестве следующего этапа терапии трансплантацию алло-ГСК и тем

самым еще более значимо улучшить показатель ОВ. Было показано, что четырехлетняя ОВ у больных, которые получали иматиниб и которым была выполнена трансплантация алло-ГСК, значимо лучше по сравнению с больными, которым не была выполнена трансплантация алло-ГСК: 50% против 19% соответственно [153]. Высокую эффективность продемонстрировали протоколы лечения больных Ph-позитивным ОЛЛ, основанные на применении неинтенсивной ПХТ и ИТК [154–156]. Наиболее часто в качестве инициальной терапии препаратом выбора является иматиниб (ИТК 1-го поколения), с учетом его высокой эффективности (достижение ПР в 90%) и умеренной токсичности [157]. Однако все чаще в публикациях появляются данные о применении ИТК 2-го (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) и 3-го поколений (понатиниб) не только в рецидиве или при рефрактерном течении заболевания, но и в качестве терапии первой линии [158, 159]. Современные достижения в молекулярной биологии позволили выполнять исследования по мониторингу МОБ методом ПЦР, а также определять мутации в киназном домене *BCR::ABL*. В исследовании Davey и соавт. было показано, что более быстрое достижение глубокого молекулярного ответа ($BCR::ABL < 0,01\%$) в течение 3 месяцев от начала лечения сопряжено с более высоким показателем БРВ по сравнению с больными, которые не достигли молекулярного ответа ($BCR::ABL > 0,01\%$) [160]. Выполнение исследований по выявлению мутаций в киназном домене *BCR::ABL* позволяет выполнить смену ИТК на более эффективный у конкретного больного и достичь МОБ-негативную ремиссию заболевания за более короткий период времени. Известны мутации, наличие которых ассоциировано с нечувствительностью к иматинибу: M244V, G250E, Q252H, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315I, F317L, M351T, E355G, F359V, L384M, L387F, H396R, H396P, E459K и F486S; дазатинибу: V299L, T315I, T315A, F317L, F317V, F317I, F317C; нилотинибу: Y253H, E255K, E255V, T315I, F359V, F359I, F359C; бозутинибу: E255V, E255K, V299L и T315I; понатинибу: T315M и T315L [161].

Не менее важным у больных Ph-позитивными ОЛЛ является выявление дополнительных генетических аномалий в таких генах, как *IKZF1*, *CDKN2A/2B*,

PAX5, *EBF1* [162–165]. В исследованиях было показано, что наличие мутаций в генах *IKZF1* и *CDKN2A/2B* ассоциировано с худшим ответом на терапию иматинибом и дазатинибом [165, 166]. Также у больных с делециями в гене *IKZF1* значимо чаще детектируется МОБ на разных этапах терапии по сравнению с больными без мутаций в этом гене. Kim и соавт. продемонстрировали, что у больных Rh-положительными ОЛЛ с наличием внутригенных делеций *IKZF1* наблюдается более высокая кумулятивная частота развития рецидива после трансплантации алло-ГСК по сравнению с носителями «дикого» типа [167].

Применение современных протоколов лечения с обязательным включением ИТК и выполнением трансплантации алло-ГСК значимо улучшило показатель пятилетней ОВ у этой группы больных до 50% [165]. В литературе представлены противоречивые данные о необходимости проведения поддерживающей терапии ИТК после трансплантации алло-ГСК [168, 169]. Продолжаются исследования по оптимизации терапии и новым подходам к лечению. В настоящее время проводится ряд исследований по применению ИТК 3-го поколения в сочетании с ПХТ или с асциминибом в первой линии с целью достижения глубокого молекулярного ответа в короткие сроки лечения [167, 170]. Еще одним важным направлением является модификация программ терапии первой линии у больных Rh-положительными ОЛЛ, которые не являются кандидатами на выполнение трансплантации алло-ГСК, с учетом наличия сопутствующей соматической патологии. Активное внедрение молекулярно-генетических исследований в клиническую практику позволяет более полно понимать биологию заболевания у каждого больного и подобрать наиболее эффективный протокол лечения [73, 171].

1.3.2 Лечение Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов/лимфом

Современные протоколы лечения больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ основаны на комбинации препаратов с разными механизмами действия: глюкокортикостероиды, даунорубицин, доксорубицин, винкристин, метотрексат, L-аспарагиназа, цитарабин и 6-МП. Несмотря на их высокую эффективность, все они обладают НЛР, степень которых значимо варьируется в зависимости от

возраста больного, сопутствующих заболеваний, а также дозы и кратности введения лекарственных препаратов. Далее приведены основные характеристики препаратов, применимых в программах лечения взрослых больных ОЛЛ/ЛБЛ.

Глюкокортикостероиды

Первые успехи в лечении больных ОЛЛ/ЛБЛ были обусловлены включением в программы лечения глюкокортикостероидов (ГКС), которые и до настоящего времени широко применяются в современных протоколах [172, 173]. Цитотоксические эффекты ГКС обусловлены несколькими механизмами: ингибированием высвобождения цитокинов, изменением экспрессии онкогенов, нарушениями клеточного цикла, индукцией апоптоза [174–177]. Изначально преднизолон был препаратом выбора в лечении больных ОЛЛ/ЛБЛ, однако сейчас все чаще в химиотерапевтических программах применяется дексаметазон. Известно, что цитотоксические свойства дексаметазона более выражены, чем у преднизолона. Несколько исследовательских групп объясняли эти различия более высоким сродством глюкокортикостероидного рецептора к дексаметазону и более стабильным комплексом «глюкокортикостероидный рецептор дексаметазон» [178–180]. В публикации Ронес и соавт. подобные взаимосвязи подтверждены не были [181]. В рандомизированном исследовании Jones и соавт. было показано, что рецидивы ЦНС у детей с ОЛЛ, которые получили терапию дексаметазоном были реже по сравнению с больными, которым проводили терапию преднизолоном: 14,3% (n = 231) и 25,6% (n = 262) соответственно (p = 0,017) [182]. Доказано, что показатель БСВ у детей с ОЛЛ на терапии дексаметазоном выше, чем на преднизолоне: 84,1% и 79,1% соответственно (p = 0,0081) [183]. Но при этом НЛР чаще развивались у группы больных, которые получили дексаметазон [183, 184]. Таким образом, выбор терапии должен быть основан не только на вышеперечисленных преимуществах дексаметазона, но и с учетом приемлемости токсичности, связанной с лечением у каждого конкретного больного. Известно, что терапия ГКС в сочетании с миелосупрессивными препаратами сопряжена с риском развития тяжелых инфекций у больных ОЛЛ/ЛБЛ [173]. В исследовании Schrappe

и соавт. было показано, что основной причиной смерти в индукции у больных ОЛЛ/ЛБЛ были бактериальные или грибковые осложнения, их частота на дексаметазоне составила 2%, а на преднизолоне – 0,9% ($p = 0,003$) [183]. Другими НЛР являются переломы, остеопорозы и остеонекрозы, которые на терапии ГКС развиваются в результате ингибирования остеобластов и стимуляции остеокластов. Франса и соавт. продемонстрировали, что у детей старше 10 лет остеонекрозы диагностировали чаще ($p = 0,00001$) [185]. Также авторами была отмечена взаимосвязь между интенсивностью терапии и частотой диагностики осложнений костной системы [185]. Известны и другие НЛР при терапии ГКС: сахарный диабет, вторичная надпочечниковая недостаточность, артериальная гипертензия, дислипидемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, глаукома, катаракта, миопатия, липодистрофия, возникновение стрии, психические и когнитивные расстройства [186]. Таким образом, применение ГКС сопряжено с развитием множественных осложнений, однако развитие некоторых из них можно предотвратить при постоянном контроле лабораторных параметров, выполнении инструментальных исследований и мультидисциплинарном подходе к лечению этих больных.

Антрациклиновые антибиотики

По данным литературы первое применение антрациклинов (доксорубицин, даунорубицин, идарубицин) у онкологических больных датируется 1970 годом. Механизм действия этих препаратов обусловлен ингибированием топоизомеразы II, что приводит к разрыву ДНК и апоптозу [185, 187]. Впервые Von Hoff и коллеги в 1979 году отметили взаимосвязь между доксорубицином и развитием застойной сердечной недостаточности у онкологических больных [188]. Окислительный стресс – ведущий механизм развития кардиотоксичности [189]. Одним из ранних маркеров повреждения миокарда является повышение уровня тропонина, которое может быть результатом как апоптоза кардиомиоцитов, так и деградации миофибрилл [190]. Эхокардиография также используется для

диагностики поражения сердца на фоне лечения антрациклинами. Ультразвуковым критерием кардиотоксичности является снижение фракции выброса левого желудочка на 10% в динамике [191]. В исследовании Кего и соавт. показано, что риски развития кардиомиопатий и ишемической болезни сердца после терапии антрациклиновыми антибиотиками у онкологических больных по сравнению с контрольной группой увеличиваются в 3,6 и 3,3 раза (0-19 лет) и в 13,5 и 1,8 раза (20-34 года) соответственно [192]. Динамический контроль лабораторно-инструментальных параметров оценки состояния сердечно-сосудистой системы как на фоне ПХТ, так и по ее завершении позволит минимизировать риски кардиальных осложнений.

Винкристин

Механизм цитостатического действия винкристина обусловлен ингибированием полимеризации тубулина и включением его в микротрубочки, что препятствует сборке митотического веретена деления и приводит к нарушению митоза и апоптозу [193]. Известно, что при терапии винкристином могут поражаться мелкие и крупные нервные волокна: сенсорные, моторные и вегетативные. Соответственно, выделяют сенсорную, моторную и вегетативную невропатию [194]. Наиболее часто диагностируются первые два вида, клиническими проявлениями которых являются онемение, парестезии, ослабление сухожильных рефлексов, нарушение равновесия и походки [195]. При поражении вегетативной нервной системы развиваются парез кишечника и мочевого пузыря, что проявляется запорами и задержкой мочи [195, 196]. В литературе описаны единичные случаи парезов черепных нервов [197, 198]. Известно, что винкристин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер [199]. Robertson и Tomiwa были описаны клинические наблюдения атипичной продукции антидиуретического гормона у больных после введения винкристина [199, 200]. С целью профилактики и лечения винкристин-индуцированной полиневропатии применяются различные препараты (витамины группы В, глутамин, венлафаксин, амитриптилин, габапентин и другие), однако эффективность их не доказана [201].

Метотрексат

Механизм действия метотрексата обусловлен ингибированием тимидилатсинтазы, что сопровождается нарушением синтеза нуклеиновых кислот и гибелью клетки [202].

На фоне терапии метотрексатом могут быть такие НЛР, как нефротоксичность, нейротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность, поражение желудочно-кишечного тракта, слизистых и кожных покровов. Известно, что более 90% препарата выводится почками. При осаждении метотрексата в почечных канальцах или при прямом токсическом действии на них может развиваться метотрексат-индуцированная почечная дисфункция, которая сопровождается нарушениями выведения метотрексата, и соответственно, в плазме определяют его высокие концентрации. В результате развиваются такие осложнения как панцитопения, поражение печени, кожи и слизистых [203]. Несмотря на проведение сопроводительной терапии, летальные случаи, обусловленные терапией метотрексатом все еще регистрируются [204]. Другим, не менее серьезным осложнением является нейротоксичность, которая диагностируется в течение 5-14 дней после внутривенного или интратекального введения метотрексата. Механизм нейротоксичности полностью не изучен. Предполагается, что основой патогенеза является нарушение метаболизма фолиевой кислоты в ЦНС и/или прямое повреждение нейронов [205]. Проявления нейротоксичности разнообразны: судороги, афазия, лейкоэнцефалопатия [203, 206]. Гепатотоксичность, индуцированная метотрексатом, чаще всего сопровождается повышением печеночных трансаминаз по данным биохимического анализа крови, а при гистологическом исследовании печени фиброзными изменениями [207]. Токсичность желудочно-кишечного тракта некоторые исследователи объясняют изменениями, происходящими в антиоксидантных, противовоспалительных и апоптотических путях [208]. Более чем у 50% больных на терапии метотрексатом диагностируют мукозит разной степени тяжести [209]. Развитие тяжелых осложнений, индуцированных метотрексатом, зачастую требует удлинения

интервалов между курсами или отмены препаратов, что может быть причиной неудач терапии или рецидива [210].

L-аспарагиназа

L-аспарагиназа представляет собой фермент, который катализирует реакцию превращения аспарагина в аспарагиновую кислоту и аммиак [211]. Для обеспечения жизнедеятельности лейкемической клетки необходимо постоянное поступление аспарагина. Механизм действия аспарагиназы обусловлен истощением запасов аспарагина, что приводит к нарушению синтеза белка в бластных клетках и, соответственно, вызывает их гибель [212]. Способность вырабатывать L-аспарагиназу обнаружена у бактерий, грибов, водорослей, актиномицетов, крупного рогатого скота [213, 214]. Для производства цитостатического препарата для лечения ОЛЛ одобрены 3 формы: нативная и пегилированная (ПЭГ) – полученные от продуцента *Escherichia coli*, и эрвиназа – от *Erwinia chrysanthemi*. Эти формы препарата различаются по расчетной дозе, кратности введения и частоте токсических осложнений. Период полувыведения эрвиназы составляет 15,6 часов, соответственно, для поддержания терапевтической концентрации препарата необходимо введение больших доз и с более частой кратностью, чем нативной аспарагиназы [215, 216]. У ПЭГ и нативной аспарагиназы период полувыведения более длительный: 4,8-7 дней и 1,28 дня соответственно [217, 218]. Таким образом, для достижения терапевтических концентраций эти формы применяют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения [219, 220]. У 30% больных развиваются иммунологические осложнения, которые обусловлены бактериальным происхождением препарата [220, 221]. При этом перекрестного реагирования не наблюдается. Реакции гиперчувствительности развиваются в результате образования нейтрализующих антител к аспарагиназе, чем и обусловлено снижение активности препарата [222]. Наиболее часто гиперчувствительность регистрируется при применении нативной аспарагиназы по сравнению с ПЭГ и эрвиназой: 10-30%, 3-24% и 3-37% соответственно [223–225]. Другим осложнением является панкреатит, который диагностируется у 2-18%

больных ОЛЛ [226]. Предполагается, что основным механизмом развития токсичности является нарушение синтеза белка в результате снижения концентрации аспарагина на фоне терапии аспарагиназой [226]. При нормализации клинико-лабораторных данных введение аспарагиназы возобновляют. При развитии тяжелых панкреатитов или повторяющихся эпизодов аллергических реакций, связанных с введением препарата, аспарагиназа может быть исключена из программы лечения. Согласно данным метаанализа, выполненного Caruso и коллегами, частота тромбозов, ассоциированных с введением аспарагиназы составляет 5,2% [226]. Причем у 49 (53,8%) больных были зарегистрированы тромбозы ЦНС, а периферические тромбозы были диагностированы у 39 (42,8%). Описаны и другие НЛР аспарагиназы, такие как гепатотоксичность, гипертриглицеридемия [216].

Цитарабин

В 1950 году цитарабин был обнаружен в виде нуклеозида, содержащего арабинозу, в *Cryptotethia crypta* (разновидность губок) [227]. Этот препарат является аналогом пиримидинов и известен также как арабинозилцитозин. Механизм действия цитарабина обусловлен ингибированием ДНК-полимеразы, следовательно, прекращением синтеза ДНК. В результате нарушения клеточного цикла наступает гибель клетки [228]. Профиль и степень токсичности определяется дозой препарата. Наиболее часто диагностируемыми НЛР являются: миелосупрессия, поражение желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых (дерматит, конъюнктивит, стоматит), сердечно-сосудистой системы (стенокардия, перикардит) [227]. Аллергическая реакция в виде анафилактического шока развивается крайне редко. Другим проявлением гиперчувствительности является «цитарабиновый синдром», который диагностируется, как правило, в течение 12 часов от начала введения препарата и проявляется лихорадкой, миалгиями, возникновением макулопапулезных элементов на коже, кератоконъюнктивитом

[228]. При интратекальном введении цитарабина или при введении высоких доз препарата в 12% случаев отмечается поражение ЦНС (церебральная дисфункция, острый мозжечковый синдром и другие) [227, 228].

6-меркаптопурин

Препарат 6-МП – это пролекарство из группы тиопуринов, которое было разработано в 1951 году Elion и Hitchings в результате замены у 6-гипоксантина атома кислорода серой [229]. К основным фармакотерапевтическим эффектам 6-МП относят цитотоксичность и иммуносупрессию. Известны два механизма, объясняющие цитотоксические свойства 6-МП:

1. Нарушение синтеза ДНК и РНК, возникающее вследствие включения 6-тио-дезоксигуанинтрифосфата (6-TdGTP) в ДНК и 6-тиогуанинтрифосфата (6-TGTP) в РНК [230, 231].
2. Активация митохондриального пути апоптоза, обусловленная, с одной стороны, связыванием 6-TGTP в CD4+ Т-лимфоцитах с Rac1 вместо гуанозинтрифосфата (GTP), с другой – костимуляцией CD28 Rac1. В итоге, запускается опосредованное блокирование активации NF- κ B, STAT-3 и BCL-XL [232].

Иммуносупрессивное действие 6-МП обусловлено участием:

- 1) 6-MMPR, являющихся ингибиторами синтеза пуринов *de novo*;
- 2) 6-TGN, которые в активированном Т-лимфоците снижают экспрессию факторов некроза опухолей, рецептора фактора некроза опухоли 7 (CD27) и α -интегрин [232, 233].

Поступление 6-МП в клетку обеспечивают два семейства транспортеров:

1. равновесные (пассивные) транспортеры нуклеозидов (РТН): РТН 1 и РТН 2 переносят пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды через плазматическую мембрану по градиенту концентрации [234];
2. концентрирующие (натрий-зависимые) транспортеры нуклеозидов (КТН): КТН 1 переносит пиримидиновые нуклеозиды, КТН 2 – пуриновые, а

КТН 3 – оба типа нуклеозидов – через клеточную мембрану против градиента концентрации [234, 235].

После поступления в клетку 6-МП (рисунок 1) метаболизируется ксантиноксидазой (ХО) и ТРМТ с образованием тиомочевой кислоты (6-TUA) и 6-ММР [236]. В результате реакции, катализируемой гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазой (HGPRT), из 6-МП образуется 6-тиоинозинмонофосфат (6-TIMP). Это соединение является субстратом для нескольких ферментов – ТРМТ, инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH) и монофосфаткиназы (МПК). Метаболитами этих реакций являются 6-ММР, 6-тиоинозиндифосфат (6-TIDP); 6-тиоинозинтрифосфат (6-TITP), 6-TGN, которые обладают как терапевтическими, так и токсическими свойствами [237–239].

Впервые Fotoohi и соавт. опубликовали данные о связи между уменьшением экспрессии транспортеров КТН 3 и РТН 2 и неэффективностью терапии 6-МП [240]. Peng и соавт. в эксперименте доказали, что при уменьшении экспрессии РТН 1 и КТН 2 наблюдается подобный феномен [234]. Предикторами резистентности 6-МП также являются: гиперэкспрессия белков множественной лекарственной устойчивости (БМЛУ) 4 и 5 и сочетание гиперэкспрессии БМЛУ 4 и снижения экспрессии нуклеозидных транспортеров РТН 1, КТН 2 и КТН 3 [241].

концентрации этих метаболитов в эритроцитах достигают постоянного уровня в течение нескольких недель терапии 6-МП при условии неизменной дозы препарата. Таким образом, эритроциты можно рассматривать как депо внутриклеточных метаболитов 6-МП. 6-MMP, 6-MMPR – нестабильные соединения, и при лабораторном анализе их дифференцировка затруднительна, поэтому чаще эти два метаболита объединяют под общим названием 6-MMP [243]. Chrzanowska и соавт. отметили, что концентрации 6-TGN и 6-MMP переменны у детей с ОЛЛ [244]. Высокие концентрации 6-TGN были ассоциированы с лейкоцитопенией и гранулоцитопенией, и не было взаимосвязи между концентрациями 6-TGN и 6-MMP. В другом исследовании рецидив ОЛЛ достоверно чаще был у детей с низкой концентрацией 6-TGN [245]. Jhagar и соавт. показали, что высокие концентрации метаболитов 6-MMP и 6-MMPR или высокое соотношение 6-MMP (6-MMPR)/6-TGN ассоциированы с отсутствием ответа на терапию 6-МП, и признаки гепатотоксичности чаще отмечались при высоких концентрациях 6-MMP и 6-MMPR [246]. Исследовательскими группами был выполнен анализ по определению связи значений концентраций 6-TGN, 6-MMP с эффективностью/токсичностью терапии 6-МП. Неэффективность терапии 6-МП была определена при концентрации 6-TGN менее $235 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов, а высокий риск развития миелотоксичности – при более $450 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов [247]. В качестве предиктора гепатотоксичности была определена концентрация 6-MMP более $4884 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов в исследовании Dervieux и соавт., а по данным работы Adam de Beaumais и коллег – более $5700 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов [247, 248].

На основании результатов этих исследований можно сделать выводы о том, что цитостатические свойства 6-МП обусловлены 6-TGN, в то время как их сверхтерапевтические концентрации ассоциированы с миелотоксичностью. Высокие концентрации 6-MMP и 6-MMPR увеличивают риск развития печеночной недостаточности.

По данным литературы известно, что частота развития НЛР при терапии 6-МП различается: тошнота (11%), инфекционные осложнения (7,4%),

миелосупрессия (1,4-5%), токсический гепатит (0,3-1,3%), и около 2% приходится на лихорадку, сыпь, артралгии [249, 250].

1.4 Нежелательные лекарственные реакции при терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов/лимфом

Современные риск-адаптированные химиотерапевтические программы лечения детей и взрослых больных ОЛЛ/ЛБЛ демонстрируют высокую эффективность [136–138]. Вместе с этим, летальность, обусловленная токсичностью терапии составляет 2-4%, что у детей сопоставимо с вероятностью риска развития рецидива заболевания [251, 252]. Аналогичных исследований у взрослых больных не проводили. Оценка токсичности терапии осуществляется в соответствии с общими критериями токсичности Национального института рака (National Cancer Institutes grading system of Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)) и рабочей группы по изучению токсичности Ponte di Legno [253, 254]. Доказано, что у больных с тяжелыми осложнениями чаще возникает необходимость модификации протоколов лечения (увеличение интервалов между курсами, коррекция дозы или отмена препаратов), что может быть причиной недостижения ремиссии или развития рецидива заболевания [255]. Вне зависимости от протокола, основной целью индукции и консолидации являются: редукция лейкомиического клона и достижение ремиссии заболевания. Известно, что химиопрепараты воздействуют как на злокачественные, так и на здоровые клетки, что клинически проявляется эффективностью и токсичностью лечения соответственно [256]. В дебюте заболевания на фоне химиотерапии происходит не только лизис химиочувствительных опухолевых клеток, но и повреждение здоровых тканей с активно делящимися клетками (в основном слизистые). Применение комбинаций некоторых химиопрепаратов увеличивает частоту НЛР. Именно на этих этапах лечения наиболее часто диагностируют токсические проявления, обусловленные терапией: панцитопения, инфекции, кровотечения, тромбозы, поражение органов и тканей (гепато-, кардио-, нейро-, дермотоксичности), эндокринопатии [256]. На фоне адекватной сопроводительной

терапии (например, антибиотическая, противогрибковая, противовирусная, заместительная гемокомпонентная, инфузионная терапии) можно минимизировать некоторые из этих осложнений. Целью же поддерживающей терапии является предотвращение появления новых химиорезистентных клонов. В опубликованном Richards и соавт. метаанализе при сравнении продолжительности поддерживающей терапии в нескольких группах: 5 лет против 3 лет, 2 года против 18 месяцев, 3 года против 2 лет, было доказано, что рецидивы чаще диагностировались при менее длительной поддерживающей терапии [257]. Смерть в результате токсичности лечения в некоторых исследованиях нивелировал положительный эффект более продолжительных программ. Таким образом, основным принципом этапа поддерживающей терапии является низкодозное химиотерапевтическое воздействие. В большинстве случаев протоколы включают ежедневный прием 6-МП и однократное еженедельное введение метотрексата, также в некоторые программы лечения дополнительно включены винкристин и трехдневное введение ГКС.

Длительное применение препарата 6-МП практически на всех этапах лечения у больных ОЛЛ/ЛБЛ подтверждает актуальность выполнения фармакогенетических исследований с целью минимизации токсических осложнений. В литературе особое внимание уделяется изучению полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

1.5 Основные характеристики гена *TPMT*

Ген *TPMT* расположен на 6 хромосоме (6p22.3) и состоит из 10 экзонов. Этот ген кодирует цитозольный фермент TPMT, молекулярная масса которого составляет 26 кДа. В метаболизме 6-МП TPMT участвует в реакциях метилирования. Weinshilboum и соавт. показали, что активность TPMT в эритроцитах человека различна [258]. При низкой активности TPMT увеличиваются концентрации 6-TGN, что может усиливать иммуносупрессивное действие 6-МП, но и увеличивать риск развития миелотоксичности. При нормальной или высокой активности TPMT увеличиваются концентрации 6-MMP,

6-MMPR, которые ассоциированы с гепатотоксичностью, и образуются меньшие концентрации 6-TGN, что не приводит к развитию глубоких цитопений [259].

Причина индивидуальных различий активности ТРМТ обусловлена полиморфизмами гена, который кодирует этот фермент. Нормальная или высокая активность ТРМТ определяется в 90% случаев при условии «дикого» варианта гена – *ТРМТ*1* или *ТРМТ*1S* [6–8]. В 10% случаев выявляются аллельные варианты *ТРМТ*, при которых ферментативная активность ТРМТ снижена [6, 9]. Распространенность гетерозигот (промежуточная ферментативная активность ТРМТ) составляет 6-10% случаев, гомозигот – 0,2-0,6% (низкая ферментативная активность ТРМТ) [6, 10].

Первый полиморфизм гена *ТРМТ* у человека был описан в 1995 году [260]. В настоящее время известно более 30 полиморфизмов этого гена. В 95% случаев определяются 4 аллельных варианта, приводящие к потере активности фермента: *ТРМТ*2*, *ТРМТ*3A*, *ТРМТ*3B*, *ТРМТ*3C* [10]. Первым из них был изучен *ТРМТ*2* (rs1800462), который характеризуется заменой аланина на пролин в кодоне 80. В результате изменения третичной структуры белка происходит снижение ферментативной активности ТРМТ в 100 раз [260]. Второй и более распространенный аллельный вариант – *ТРМТ3*A* (rs1800460 и rs1142345) состоит из двух замен: аланина на треонин в кодоне 154 и тирозина на цистеин в кодоне 240 соответственно. В результате образуется крайне нестабильный белок, обладающий низкой ферментативной активностью. В *ТРМТ*3B* (rs1800460) была выявлена однонуклеотидная замена аланина на треонин в кодоне 154, а в *ТРМТ*3C* (rs1142345) – тирозина на цистеин в кодоне 240. *ТРМТ3*B* ассоциирован с более низкой ферментативной активностью ТРМТ, чем *ТРМТ*3C* [261].

Среди этнических групп частота встречаемости полиморфизмов гена *ТРМТ* различна [7, 8, 11, 12]. По данным Yang и соавт. в группе детей с ОЛЛ аллельные варианты этого гена были более распространены у латиноамериканцев по сравнению с представителями Восточной Азии [14].

Сouscousi и соавт. показали, что чаще нейтропения отмечалась у носителей гетерозигот по *ТРМТ*3B* [12]. По результатам другого исследования, у группы

больных с полиморфизмами гена *TPMT* полученная доза 6-МП была меньше по сравнению с группой больных с «диким» типом этого гена ($p = 0,007$), но не отмечено различий в частоте развития осложнений (лейкоцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность) между ними ($p > 0,05$) [262].

1.6 Основные характеристики гена *NUDT15*

Ген *NUDT15* расположен на длинном плече 13 хромосомы и состоит из 3 экзонов [263]. Этот ген кодирует фермент NUDT15 (прежнее название – MutT homolog 2, MTH 2), относящийся к суперсемейству Nudix гидролаз, которые расщепляют нуклеозиддифосфаты, связанные с любым субстратом (в том числе нуклеозидтрифосфаты и их окисленные формы). Метаболиты 6-TdGTP и 6-TGTP являются субстратами NUDT15. Эти соединения встраиваются в ДНК и РНК соответственно, что и определяет цитотоксические свойства и миелотоксичность 6-МП. Индивидуальные различия ферментативной активности обусловлены полиморфизмами гена *NUDT15*, который кодирует одноименный фермент. Moriyama и соавт. идентифицировали 1 вариант «дикого» типа и 4 аллельных варианта этого гена [13]. *NUDT15*2* (rs869320766 и rs116855232) характеризуется вставкой глицина и валина и заменой аргинина на цистеин в кодоне 139. В *NUDT15*3* (rs116855232) была выявлена одна нуклеотидная замена аргинина на цистеин в кодоне 139. В результате образуются дисульфидные связи, которые препятствуют связыванию фермента NUDT15 с TdGTP и TGTP. В *NUDT15*4* (rs147390019) замена аргинина на гистидин в кодоне 139 сопровождается снижением электрофильности и нарушением способности фермента NUDT15 связывать метаболиты 6-МП. *NUDT15*5* (rs186364861) характеризуется заменой в кодоне 18 валина на изолейцин, что приводит к структурным изменениям «каталитического кармана» фермента [13]. Все эти аллельные варианты *NUDT15* ассоциированы со сниженной каталитической активностью фермента [264, 265].

При сравнении активности фермента NUDT15 у гетерозигот по нескольким аллельным вариантам гена и гомозигот по одному полиморфному аллелю гена

достоверных отличий получено не было [13]. На основании полученных данных, были выделены следующие группы:

- нормальная активность *NUDT15* (*1/*1);
- промежуточная активность *NUDT15* (*1/*2, *1/*3, *1/*4, *1/*5);
- низкая активность *NUDT15* (*2/*3, *3/*3, *3/*5).

Среди известных 18 полиморфизмов *NUDT15* наиболее распространенным является *NUDT15**3, частота встречаемости которого в этнических группах отличается [14–19]. Гетерозиготы и гомозиготы по *NUDT15**3 наиболее распространены среди китайцев и японцев: 21% (84 больных) и 1,2% (5 больных) против 19,5% (18 больных) и 6,5% (6 больных), наименьшая частота встречаемости полиморфизма этого гена была среди европейцев [14, 15, 17]. Разными исследовательскими группами было продемонстрировано, что наличие аллельных вариантов *NUDT15* ассоциировано с более высокой частотой развития цитопений и длительными перерывами в лечении по сравнению с носителями «дикого» типа этого гена [15–17, 19, 266, 267].

1.7. Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике у больных, получающих терапию 6-меркаптопурином

В клинической практике 6-МП применяется для лечения гемобластозов, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний кишечника. Он обладает узким «терапевтическим окном», что сопряжено с высоким риском развития НЛР, в частности гепатотоксичности и миелосупрессии [268]. С целью минимизации этих осложнений необходим контроль клинических, биохимических, коагулологических показателей. У большинства больных мониторинг позволяет корректировать терапию и, при уменьшении дозы или отмене 6-МП, избежать токсичности. Однако у части больных развиваются глубокие цитопении, которые сопровождаются тяжелыми инфекционными и геморрагическими осложнениями. Наиболее известными и изученными предикторами миелотоксичности при лечении 6-МП, являются полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15*. Наличие аллельных вариантов этих генов ассоциировано со сниженной активностью одноименных

ферментов. Следовательно, у этой группы больных чаще наблюдаются цитопении в результате более высоких концентраций 6-TGN (и в частности 6-TGTP, 6-TdTGTP), что требует редукции дозы или отмены препарата. Yang и соавт. показали, что у больных ОЛЛ с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* полученная доза 6-МП была меньше, причем гетерозиготы по одному аллелю получили 50-90% дозы от должной, гетерозиготы по *TPMT* и *NUDT15* – 30-50%, а гомозиготы – 5-10% ($p < 0,05$) [14].

В другом исследовании отмечено, что у детей острыми лейкозами с полиморфизмами гена *TPMT* доза 6-МП и метотрексата была меньше, чем у носителей «дикого» типа этого гена. БРВ при сроке наблюдения 4,1 года у гетерозигот составила 100%, а у «дикого» типа – 84% [24].

В Европе определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* до назначения тиопуринов широко распространено в клинической практике [21].

СРПС были разработаны клинические рекомендации по назначению дозы 6-МП у больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* [21]:

1. гетерозиготы по *TPMT* и/или *NUDT15*: при назначении дозы 6-МП более 75 мг/м^2 – уменьшение дозы на 30-80%; если 6-МП менее 75 мг/м^2 – возможно начало терапии в полной дозе;
2. гомозиготам по *TPMT* или *NUDT15* рекомендуется 10-кратное уменьшение от расчетной дозы 6-МП, а также сокращение приема препарата до 3 раз в неделю; первая доза 6-МП должна составлять не более 10 мг/м^2 , затем следует ее коррекция.

Наличие «дикого» типа *TPMT* или *NUDT15* не исключает вероятность развития НЛР, в частности гранулоцитопении. Существует ряд особенностей: во-первых, выполняется исследование только наиболее распространенных полиморфизмов; во-вторых, не все аллельные варианты генов *TPMT* и *NUDT15* известны и определены; в-третьих, возможно, имеются другие причины развития цитопении у данного больного. Известно, что наличие полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и применение антифолатных препаратов (например, метотрексат, триметоприм) могут изменять активность

фермента *TPMT* [237]. Например, при выявлении аллельных вариантов гена *MTHFR* снижается количество S-аденозилметионина, который является кофактором *TPMT*, следовательно, ферментативная активность *TPMT* снижается [269]. В публикации Karas-Kuzelicki и соавт. было продемонстрировано, что носители аллельных вариантов генов *TPMT* и *MTHFR* получили меньшую дозу 6-МП по сравнению с группами больных, у которых был выявлен только один из исследуемых полиморфизмов генов [269]. С целью дальнейшей оптимизации терапии 6-МП, помимо генотипирования *TPMT* и *NUDT15*, необходимо определять концентрации 6-TGN, в частности 6-TGTP и 6-TdTGTP. Назначение индивидуальной рассчитанной дозы препарата позволит минимизировать развитие глубоких цитопений. Соответственно, редукции дозы или отмены других препаратов (например, метотрексата) не потребуются. Такой персонализированный подход при терапии 6-МП позволит снизить частоту ранней летальности, а также улучшить показатели ОВ.

Таким образом, внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику позволяет до назначения препарата спрогнозировать ответ на терапию и риск развития НЛР. Полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15* являются важными предикторами миелотоксичности при терапии 6-МП. Распространенность этих полиморфизмов и их значение в развитии НЛР не одинаковы в разных этнических группах. В литературе представлены единичные исследования о распространенности аллельных вариантов генов *TPMT* и *NUDT15* в российской популяции [24, 270]. Важным является применение 6-МП у каждого больного в рассчитанной дозе, с учетом всех особенностей метаболизма. Такой терапевтический подход позволит назначать терапию 6-МП с минимальным риском развития НЛР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

В исследование было включено 90 взрослых больных с впервые установленным диагнозом Rh-негативный ОЛЛ/ЛБЛ, из них 54 мужчины и 36 женщин. Медина возраста составила 31 (18-53) год. В анализ были включены больные, диагноз которым был установлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с ноября 2017 по сентябрь 2021 года. Всем больным после подписания информированного согласия проводили лечение в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» (ClinicalTrials.gov № NCT03462095) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Медiana наблюдения составила 22 (3-43) месяца.

Диагноз Rh-негативный ОЛЛ/ЛБЛ был установлен на основании клинико-лабораторно-инструментальных исследований: общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, цитологического, цитохимического, иммунофенотипического (согласно классификации EGIL), стандартного цитогенетического (СЦИ) и FISH-исследований (11q23, t(9;22)), молекулярных исследований (*FLT3-ITD*, *IKZF1*), цитологического исследования спинномозговой жидкости, а также ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек и периферических лимфатических узлов, компьютерной томографии головного мозга и грудной клетки, магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием. У всех больных было выполнено исследование по выявлению полиморфизмов С677Т и А1298С гена *MTHFR* в качестве дополнительного фактора, который может повлиять на «полученную» дозу 6-МП на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Основные клинико-лабораторно-инструментальные характеристики в дебюте заболевания 90 взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики 90 взрослых больных Rh–негативными ОЛЛ/ЛБЛ в дебюте заболевания

Показатель	В-ОЛЛ/ЛБЛ (n=40)	Т-ОЛЛ/ЛБЛ (n=45)	ОЛСФ (n=5)	Р
Пол (м/ж), n, %	21/19 (52,5/47,5)	29/16 (64,44/35,56)	4/1 (80/20)	0,34
Возраст, годы (медиана (диапазон))	30,5 (18–51)	32 (18–53)	25 (24–32)	0,55
Площадь поверхности тела (формула Дюбуа), м ² (медиана (диапазон))	1,71 (1,21–2,14)	1,79 (1,43–2,25)	1,79 (1,5–2)	0,26
Гемоглобин, г/л (медиана (диапазон))	93 (53–165)	116 (60–163)	99 (82–116)	0,0017
Тромбоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	61 (12–376)	85,5 (9–660)	39 (22–331)	0,43
Лейкоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	7,37 (1,09–593,48)	26,9 (2,6–833,94)	10,22 (1,84–79,52)	0,0015
Бластные клетки в периферической крови, % (медиана (диапазон))	38 (0–98)	58 (0–96)	3 (0–71)	0,38
Креатинин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	69 (27,8–154)	83,75 (46–665,6)	70,95 (51,9–96,5)	0,08
Общий билирубин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	10,25 (4,7–115,9)	10,25 (3–101,2)	15,9 (9,9–26,1)	0,17
ЛДГ, Е/л, (медиана (диапазон))	622 (148–5288)	1151 (213–20064,3)	702,8 (154–6838)	0,15
<i>MTHFR</i> C677T и/или A1298C, n (%)	29 (72,5)	39 (86,67)	0(0)	0,1
Бластные клетки в костном мозге, % (медиана (диапазон))	76,4 (2–95,8)	79,8 (0–96,8)	36,4 (1,2–74,8)	0,14

Продолжение таблицы 1

Показатель	В-ОЛЛ/ЛБЛ (n=40)	Т-ОЛЛ/ЛБЛ (n=45)	ОЛСФ (n=5)	p
ИФТ бластных клеток, n (%)	В I – 5 (12,5) В II – 34 (85) В III – 1 (2,5)	ЕТР – 10 (22,22) Т I – 0 (0) Т II – 15 (33,33) Т III – 18 (40) Т IV – 2 (4,45)	Т/миелоидный: 2 (40) В/миелоидный: 3 (60)	–
СЦИ:				
Нет митозов, n (%)	6 (15)	2 (4,4)	0 (0)	0,18
Есть митозы, n (%)	34 (85)	43 (95,6)	5 (100)	
Нормальный кариотип, n (%)	13 (38,24)	17 (39,53)	2 (40)	0,9
Аномальный кариотип, n (%)	21 (61,76)	26 (60,47)	3 (60)	
Комплексный кариотип, n (%)	7 (33,33)	12 (46,15)	0 (0)	0,3
Гиперплоидия, n (%)	3 (14,29)	5 (19,23)	0 (0)	0,652
Гиподиплоидия, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Другие, n (%)	11 (52,38)	9 (34,62)	3 (100)	0,68
FISH-исследование – постоянные аномалии:				
11q23, n (%)	4 (10)	4 (8,89)	1 (20)	0,73
t(9;22), n (%)	0 (0)	–	0	–
<i>FLT3-ITD</i> , n (%)	0 (0)	2 (4,44)	0 (0)	0,36
<i>IKZF1</i> , n (%)	2 (5)	–	0 (0)	–
Нейролейкемия, n (%)	4 (10)	12 (26,67)	1 (20)	0,14
Гепатомегалия, n (%)	27 (67,5)	34 (75,56)	5 (100)	0,26
Спленомегалия, n (%)	29 (72,5)	33 (73,33)	4 (80)	0,93
Экстрamedулярные очаги (образование средостения, лимфаденопатия, лейкемиды), n (%)	16 (40)	40 (88,89)	4 (80)	<0,0001

Примечание – «–» – не выполнялось

В результате проведенного анализа были выявлены статистически достоверные различия основных клинико-лабораторно-инструментальных параметров в дебюте заболевания у 90 взрослых больных в зависимости от иммунофенотипического варианта: Т-ОЛЛ/ЛБЛ, В-ОЛЛ/ЛБЛ и ОЛСФ по концентрации гемоглобина, инициального количества лейкоцитов и наличию экстрамедуллярных очагов.

2.2 Особенности расчета и модификации дозы 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ всем взрослым больным Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с ноября 2016 года проводится лечение по протоколу ОЛЛ-2016, основной принцип которого заключается в неинтенсивном, но постоянном химиотерапевтическом воздействии [271].

Необходимо отметить, что доза 6-МП модифицируется в зависимости от показателей периферической крови. У всех больных, включенных в исследование, была рассчитана доза 6-МП, которую они получили, с учетом токсичности и переносимости препарата – далее указывается как «полученная». «Должной» названа доза 6-МП, рассчитанная для каждого больного, которую он получил бы, если доза препарата не редуцировалась бы. «Должную» дозу 6-МП больные получали, если лейкоциты составляли более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$. Редукция дозы 6-МП на 50% выполняли, если лейкоциты составляли $1-2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $50-100 \times 10^9/\text{л}$. Отмена 6-МП – при количестве лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Далее был выполнен расчет процента «полученной» дозы препарата по формуле (1).

$$\text{процент «полученной» дозы 6 – МП} = \frac{\text{«полученная» доза 6 – МП (мг)}}{\text{«должная» доза 6 – МП (мг)}} \times 100 \quad (1)$$

Необходимо обратить внимание, что на каждом этапе лечения расчет «должной» дозы 6-МП и длительность его применения различаются: на II фазе

индукции – 25 мг/м² (28 дней), на консолидации II – 50 мг/м² (14 дней), консолидации III – 25 мг/м² (28 дней), консолидации IV – 50 мг/м² (25 дней), консолидации V – 25 мг/м² (25 дней), при поддерживающей терапии – 50 мг/м² (25 дней).

Сравнение процента «полученной» дозы 6-МП на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 было выполнено между группами больных с полиморфизмами гена *TPMT* и/или *NUDT15* и больных с «диким» типом этих генов.

При недостижении ПР на 36 день терапии (в миелограмме более 5% бластных клеток, процент остаточного опухолевого образования средостения более 25%, размеры лимфатического узла более 1,5 см) модификацию дозы 6-МП в зависимости от показателей периферической крови на II фазе индукции не выполняли, и эта группа больных не была включена в анализ «полученной» дозы 6-МП на данном этапе лечения. По окончании II фазы индукции (70 день) ПР заболевания определяли на основании результатов миелограммы (менее 5% бластных клеток) и/или компьютерной томографии, ультразвукового исследования (размеры лимфатических узлов составляли не более 1,5 см, уменьшение размеров опухолевых образований не менее 75%). При подтверждении первично-рефрактерного течения заболевания (по окончании II фазы индукции (70 день) в миелограмме более 5% бластных клеток и/или процент остаточного опухолевого образования составлял более 25% от исходного, а лимфатические узлы более 1,5 см по данным компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования) лечение по протоколу ОЛЛ-2016 прекращали.

2.3 Критерии и определения осложнений, которые включены в анализ токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Профиль токсичности на разных этапах терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 был определен у 90 больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ.

В анализ гематологической токсичности были включены: лейкоцитопения (лейкоциты < 1×10⁹/л) – миелотоксический агранулоцитоз (МТА) и анемия

(гемоглобин < 80 г/л) 3-4 степени, тромбоцитопения (тромбоциты < 25×10^9 /л) 4 степени согласно NCI CTCAE (версия 5) [253].

Гепатотоксичность была диагностирована при повышении АЛТ и/или АСТ в 1,5 и более раз от верхней границы нормы (ВГН): 1 степень – 1,5-3 нормы от ВГН, 2 степень – 3-5 норм от ВГН, и/или щелочной фосфатазы – в 2 и более раз от ВГН: 1 степень – 2-2,5 нормы от ВГН, 2 степень – 2,5-5 норм от ВГН, общего билирубина – в 1 и более раз от ВГН: 1 степень – 1-1,5 нормы от ВГН, 2 степени – 1,5-5 норм от ВГН [253].

Диагноз панкреатита был установлен при наличии клинико-лабораторных данных (боли опоясывающего характера, диарея, стеаторея и повышение панкреатической амилазы в 2-5 раз от ВГН [253].

Стероид-индуцированный сахарный диабет был диагностирован при двукратном повышении глюкозы в течение суток выше 12 ммоль/л при терапии ГКС [272].

При показателях артериального давления более чем 140/90 мм рт.ст. на фоне терапии ГКС был установлен диагноз стероид-индуцированной артериальной гипертензии [273].

Осложнение винкристин-индуцированная полиневропатия было диагностировано при наличии парестезий, ослабления сухожильных рефлексов, паралитической кишечной непроходимости, задержке мочи, нарушения равновесия и изменения походки, только при условии появления этих симптомов не ранее, чем через 1 неделю после введения винкристина, и исключения других причин [194].

В анализ были включены все лабораторно подтвержденные инфекционные осложнения, которые были диагностированы у больных на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016.

Объем заместительной гемокомпонентной терапии был проанализирован у всех больных на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016. Трансфузии были выполнены при следующих показаниях: эритроцитной взвеси – при снижении гемоглобина менее 70 г/л и/или при наличии анемического синдрома, донорских

тромбоцитов – при тромбоцитопении (тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$) и/или при более высоких показателях при геморрагическом синдроме, криопреципитата – при гипофибриногенемии (фибриноген менее 1 г/л) и/или геморрагическом синдроме, свежезамороженной плазмы – при геморрагическом синдроме и/или для коррекции коагулологических показателей при терапии L-аспарагиназой (протромбиновый индекс по Квику ниже 70% и антитромбина III ниже 50%).

Анализ тромботических осложнений был выполнен у больных при наличии подтверждающих данных инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии с внутривенным контрастированием, ангиография).

2.4 Определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*

В рамках многоцентрового проспективного исследования «ОЛЛ-2016» после подписания информированного согласия у больных выполняли забор периферической крови. Полученные образцы хранили в биобанке при температуре минус 80°C. Исследование по определению полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* было выполнено в Лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав. лабораторией, д.б.н. А.Б. Судариков). Исследование по выявлению полиморфизмов генов *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) и *NUDT15* (*3, *5) методом АС-ПЦР РВ было выполнено всем больным (n = 90). Для подтверждения полученных результатов 42 больным было выполнено прямое секвенирование по Сэнгеру.

Выделение ДНК из периферической крови

Забор периферической крови больных осуществляли в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) объемом 4,5 мл на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016. Мононуклеарные клетки выделяли методом лизиса эритроцитов: к венозной крови с антикоагулянтом добавляли 3 объема 1 X раствора ELS (150 mM NH₄CL, 10 mM KHCO₃, 1 mM EDTA), перемешивали 10 мин

и центрифугировали 10 мин при 200 g. Осадок промывали 25 мл 1 X раствора ELS и снова осаждали при тех же условиях. ДНК получали из лейкоцитов или мононуклеаров по следующей методике: клеточный осадок смешивали с 600 мкл раствора для лизиса клеток (100 mM Tris-Cl (pH 7.6), 40 mM EDTA (pH 8.0), 50 mM NaCl, 0.2% SDS) и добавляли 200 мкл насыщенного раствора NH₄Cl для осаждения белков. Центрифугировали 10 мин при 12000 g и переносили супернатант (800 мкл) в чистую 2-мл пробирку. Затем добавляли 800 мкл изопропанола, осаждали ДНК центрифугированием (10 мин при 12000 g), удаляли супернатант. Осадок ДНК дважды промывали 70-процентным этиловым спиртом (1000 мкл), высушивали при комнатной температуре с открытой крышкой и растворяли в 100-200 мкл деионизированной H₂O. Хранение выделенной ДНК больных до постановки анализа осуществляли при температуре минус 80°C.

2.4.1 Определение полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Для постановки АС-ПЦР РВ использовали LNA-модифицированные олигонуклеотидные праймеры в паре с обычным праймером и интеркалирующий краситель Eva Green (Синтол, Россия). Исследование проводили на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) по методике, описанной ниже (разработка и постановка метода выполнена научным сотрудником Лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, к.б.н. И. А. Якутиком). Анализ результатов осуществляли при помощи программного обеспечения, поставляемого совместно с прибором. Используемая методика АС-ПЦР РВ позволяла идентифицировать аллельные варианты как *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B*, *TPMT*3C* в гене *TPMT*, так и *NUDT15*3* и *NUDT15*5* в гене *NUDT15*. Метод АС-ПЦР РВ не позволял дифференцировать варианты *NUDT15*2* от *NUDT15*3*, однако эта задача была решена при помощи прямого секвенирования по методу Сэнгера 3-го экзона гена *NUDT15*.

Постановка аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Для постановки 1 реакции необходимо было приготовить реакционную смесь объемом 25 мкл, все компоненты представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Компоненты реакционной смеси

Наименование компонента	Объем на одну реакцию, мкл
Нуклеотиды (dNTP, 2,5 mM), Синтол, Россия	2,5
Буфер (10xEva Green PCR Buffer), Синтол, Россия	2,5
Хлорид магния (MgCl ₂ , 25 mM), Синтол, Россия	4
Праймеры (каждого по 2,5 пкмоль/мкл), Синтол, Россия	4 мкл (смеси F+R)/ 4 мкл (смеси Fh+R)
Полимераза (SynTaq DNA polymerase, 5 Е/мкл), Синтол, Россия	0,3
Вода деионизированная, Синтол, Россия	10
Геномная ДНК	90 нг (3 мкл)

Примечание – F – прямой праймер к аллелю «дикого» типа, Fh – прямой праймер к «мутантному» аллелю, R – обратный праймер.

Таблица 3 – Олигонуклеотидные праймеры и их последовательность

Ген	Название праймера	Последовательность праймера
<i>NUDT15</i>	NUDT15-E1F	5'-CCAGGAGTCGGAGTCGGA[LNA-G]-3'
	NUDT15-E1Fh	5'-GCGCGCGCGCGCCAGGAGTCGGAGTCGGA[LNA-A]-3'
	NUDT15-E1R	5'-ACTCCAGATGACCTCCAGGG-3'
	NUDT15-E3F	5'-CCAGCTTTTCTGGGGACTG[LNA-C]-3'
	NUDT15-E3Fh	5'-GCGCGCCAGCTTTTCTGGGGACTG[LNA-T]-3'
	NUDT15-E3R	5'-TTCTCGGCCACCTAGAGATGATT-3'
<i>TPMT</i>	TPMT-E4F	5'-AGTGTAATGTATGATTTTATGCAGGTTT[LNA-G]-3'
	TPMT-E4Fh	5'CGCGCGCGCGCGCAGTGTAATGTATGATTTTATGCAGGT TT[LNA-C]-3'
	TPMT-E4R	5'-TTCGGTGATTGGTTCTTCTGAGT-3'

Продолжение таблицы 3

	TPMT-E6F	5'-AAATTTGACATGATTTGGGATAGAGGA[LNA-G]-3'
	TPMT-E6Fh	5'GCGCGCGCGCGCAAATTTGACATGATTTGGGATAGAGGA[LNA-A]-3'
	TPMT-E6R	5'-ACACCCAGGTCTCTGTAGTCAA-3'
	TPMT-E9F	5'-GGGGAATTGACTGTCTTTTTGAAAAGTTAT[LNA-A]-3'
	TPMT-E9Fh	5'-CGCGCGCGCGCGGGGGAATTGACTGTCTTTTTGAAAAGTTAT[LNA-G]-3'
	TPMT-E9R	5'-TTCGGTGATTGGTTCTTCTGAGT-3'

Примечание – xF – прямой праймер к «дикому» аллелю, xFh – прямой праймер к «мутантному» аллелю, xR – обратный праймер, En – экзон.

Далее, на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) выполняли дальнейшее исследование (амплификация) при условиях, приведенных в таблице 4. Считывание флуоресцентного сигнала производилось на стадии отжига.

Таблица 4 – Программа амплификации

Ген – экзон		<i>NUDT15-E1, TPMT-E4, TPMT-E6</i>		<i>TPMT-E9</i>		<i>NUDT15-E3</i>	
Стадия		Т, °С	Время, сек	Т, °С	Время, сек	Т, °С	Время, сек
Первоначальная		95	300	95	300	95	300
40 циклов	Денатурация	95	10	95	10	95	10
	Отжиг	64	15	69	15	69,7	15
	Элонгация	72	10	72	10	72	10
Конечная элонгация		72	600	72	600	72	600

Анализ результатов аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Анализ результатов осуществлялся при помощи программного обеспечения, поставляемого совместно с прибором StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Для оценки прохождения реакции использовали

показатель порогового цикла – цикл, при котором уровень флуоресценции в данном цветовом канале превосходит заданный порог интенсивности базового свечения. Лунки с показателем порогового цикла менее 30 считали положительными. Лунки с одним образцом («дикий» тип) и с одним из исследуемых полиморфизмов («мутантный» тип) анализировали попарно, мишень за мишенью. Графические примеры интерпретации результатов представлены на рисунке 2. Гомозиготный вариант по «дикому» аллелю определяли, если кривая флуоресценции в лунке «дикого» типа пересекала порог на два и более цикла раньше, чем в лунке «мутантного». При одновременном пересечении двух кривых на одном и том же цикле – интерпретировали как гетерозиготу по данному аллелю. Если кривая флуоресценции в лунке «мутантного» типа пересекала порог на два и более цикла раньше, чем в лунке «дикого» типа, то такой образец считали гомозиготным по соответствующему аллелю.

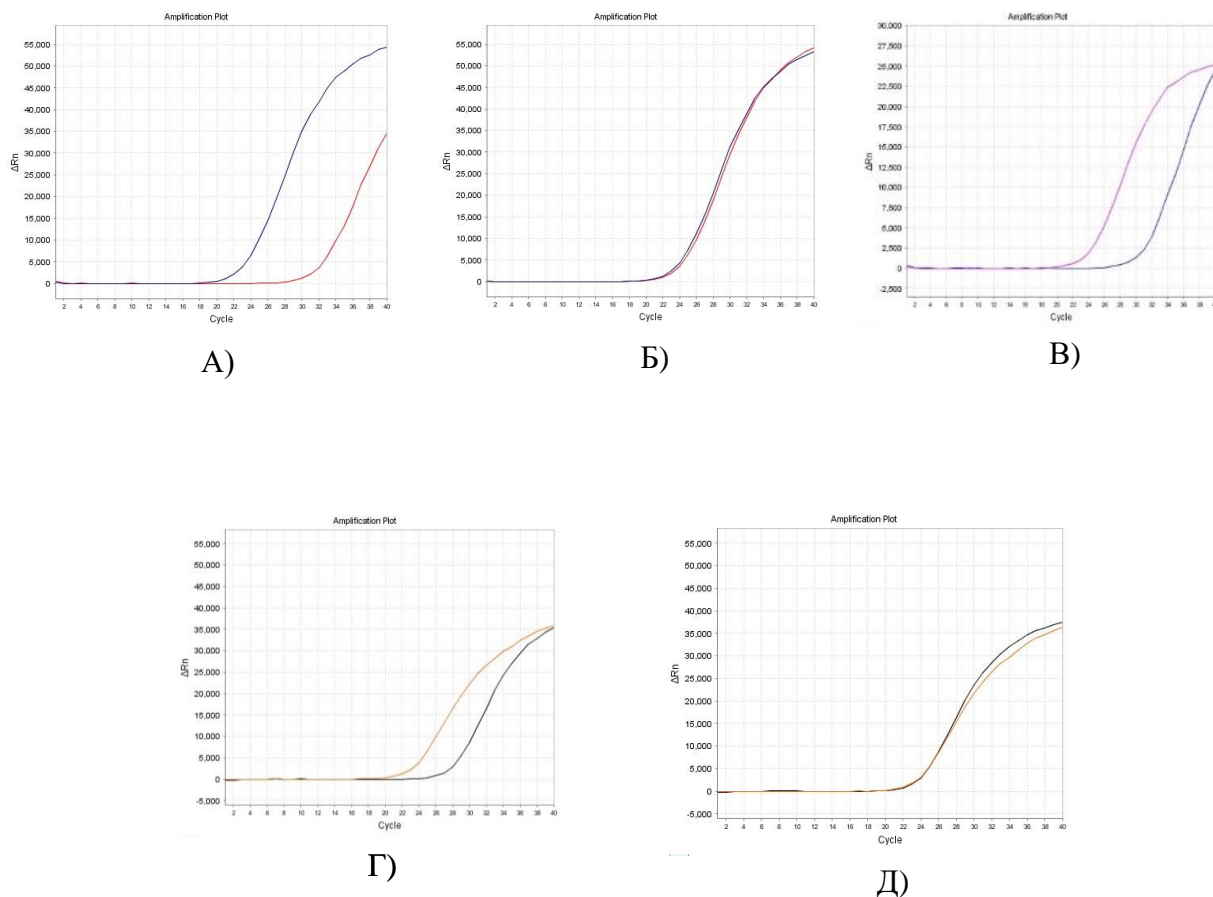


Рисунок 2 – Результаты АС-ПЦР РВ по выявлению полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15*.

Примечание – А) «дикий» тип *TPMT*3B*: синий цвет – амплификационная кривая с праймерами «дикого» типа; красный цвет – амплификационная кривая с праймерами «мутантного» типа; Б) гетерозигота *TPMT*3C*: синий цвет – амплификационная кривая с праймерами «дикого» типа; красный цвет – амплификационная кривая с праймерами «мутантного» типа; В) «дикий» тип *TPMT*2*: розовый цвет – амплификационная кривая с праймерами «дикого» типа; синий цвет – амплификационная кривая с праймерами «мутантного» типа; Г) «дикий» тип *NUDT15*5*: коричневый цвет – амплификационная кривая с праймерами «дикого» типа; серый цвет – амплификационная кривая с праймерами «мутантного» типа; Д) гетерозигота *NUDT15*3*: коричневый цвет – амплификационная кривая с праймерами «дикого» типа; серый цвет – амплификационная кривая с праймерами «мутантного» типа.

2.4.2 Определение полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* секвенированием по методу Сэнгера

Постановка полимеразной цепной реакции

Для постановки 1 реакции необходимо было приготовить реакционную смесь объемом 25 мкл, все компоненты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Компоненты реакционной смеси

Наименование компонента	Объем на одну реакцию, мкл
Нуклеотиды (dNTP, 2,5 mM), Синтол, Россия	2,5
Буффер (10xPCR Buffer), Синтол, Россия	2,5
Хлорид магния (MgCl ₂ , 25 mM), Синтол, Россия	2,5
Смесь праймеров (каждого 2,5 пкмоль/мкл)	4
Полимераза (SynTaq DNA polymerase, 5 Е/мкл), Синтол, Россия	0,2
Вода деионизированная, Синтол, Россия	10
Геномная ДНК	200 нг (2 мкл)

В таблице 6 представлена программа амплификации для всех пар праймеров перечисленных в таблице 7. Наличие ПЦР-продукта определяли электрофоретически в 2% агарозном геле.

Таблица 6 – Программа амплификации

Стадия	Т, °С	Время, мин
Первоначальная	92	2
40 циклов	Денатурация	0,5
	Отжиг	0,5
	Элонгация	0,33
Конечная элонгация	72	10

Таблица 7 – Последовательности олигонуклеотидных праймеров

Ген	Название праймера	Последовательность праймера
<i>NUDT15</i>	NUDT15-E1F	5'-GTGAGCGCGTCACTTCCT-3'
	NUDT15-E1R	5'-CCAACCGAGCCTTTCCTCTT-3'
	NUDT15-E3F	5'-AGCATCTTTCTTTTCTAGGTTGGGA-3'
	NUDT15-E3R	5'-ATCAAATCTTCTCGGCCACCT-3'
<i>TPMT</i>	TPMT-E4F	5'-GTTCTTTGAAACCSTATGAACCTGAA-3'
	TPMT-E4R	5'-ACACCAACTACACTGTGTCCC-3'
	TPMT-E6F	5'-ACCTTGACGATTGTTGAAGTACCA-3'
	TPMT-E6R	5'-TACCATTTGCGATCACCTGGATTA-3'
	TPMT-E9F	5'-CGACATAAAAGTTGGGGAATTGACT-3'
	TPMT-E9R	5'-AATTCCTCAAAAACATGTCAGTGTGAT-3'

Примечание – F – прямой праймер к «дикому» аллелю, R – обратный праймер, En – экзон.

Электрофорез в агарозном геле

В 2% агарозный гель, содержащий бромистый этидий (0,01%) вносили 5 мкл ПЦР-продукта и 2 мкл загрузочного буфера, содержащего бромфеноловый синий. Электрофорез проводили в TBE-буфере при силе тока 210 мА. Затем ПЦР-продукт визуализировали в ультрафиолетовом излучении при помощи трансиллюминатора.

Очистка продуктов полимеразной цепной реакции

Продукт амплификации (20 мкл) вносили в лунки 2% агарозного геля. Гель подвергали электрофорезу при 150 мА. Для выделения ДНК из агарозного геля был использован коммерческий набор Diatom™ DNA Elution (БИОКОМ, Россия). Качество очистки определяется посредством электрофореза в 2% агарозном геле.

Постановка реакции секвенирования по Сэнгеру

Определение первичной нуклеотидной последовательности проводили с помощью секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-реакцию проводили в объеме 10 мкл: 1 мкл 5 нМ прямого или обратного праймеров, 1 мкл Big Dye X-terminator v. 1.1 (Applied Biosystems, США), 1,5 мкл 1x Sequencing buffer (Applied Biosystems, США), 2-5 мкл очищенного ПЦР-продукта, вода до объема 10 мкл. Очистку продуктов реакции секвенирования по Сэнгеру проводили с помощью набора BigDye XTerminator Purification Kit (Applied Biosystems, США).

Прямое секвенирование по Сэнгеру

Нуклеотидную последовательность исследуемых генов анализировали методом секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности генов больных были сопоставлены с соответствующими референсными последовательностями. При анализе последовательности был использован программный пакет DNA Baser.

Наличие выявленных полиморфизмов гена *TPMT*, *NUDT15* при АС-ПЦР РВ было подтверждено при прямом секвенировании по методу Сэнгера.

2.5 Определение концентраций 6-тиогуаниновых нуклеотидов, 6-метилмеркаптопурина в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Исследование по определению концентрации метаболитов 6-МП (6-TGN и 6-MMP) в эритроцитах было выполнено методом ВЭЖХ в Испытательной лаборатории отдела экспертизы, контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (руководитель лаборатории д.б.н., проф., лауреат Государственной премии РФ А.В. Карякин). Пробоподготовка, условия анализа (оборудование, колонка) были выполнены согласно методике Nawwa и соавт. [274]. Идентификация пиков аналитов была произведена путем введения

стандартных растворов, содержащих только одно анализируемое вещество. Постановка метода была выполнена научным сотрудником Испытательной лаборатории отдела экспертизы, контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, к.х.н. С. Г. Бексаевым). Определение концентраций 6-TGN и 6-MMP в эритроцитах методом ВЭЖХ было выполнено 27 больным: 6 – с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и 21 – с «диким» типом этих генов. Все эти больные достигли ПР по окончании индукционной терапии по протоколу ОЛЛ-2016. После подписания информированного согласия на этапе поддерживающей терапии у этих больных были взяты образцы периферической крови. Обязательными условиями для выполнения исследования являлись следующие обстоятельства: длительность приема 6-MP составляла не менее 14 дней и прием препарата осуществлялся накануне вечером, забор периферической крови проводился на следующий день, утром (натощак). Также исследование было выполнено в контрольной группе: у 7 здоровых доноров после подписания информированного согласия были взяты образцы периферической крови.

Подготовка и хранение эритроцитов больных и здоровых доноров

Забор периферической крови больных/здоровых доноров осуществляли в пробирку с ЭДТА объемом 7,5 мл. В течение 30 мин материал доставляли в лабораторию, где проводили обработку материала и подготовку образцов для анализа.

Отмывка эритроцитов

Пробирку с кровью центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин при температуре 4°C на центрифуге Sigma 2-16PK (Sigma, Германия). Надосадочную жидкость отбирали с помощью дозатора. Один миллилитр полученного осадка эритроцитов переносили в пробирку объемом 15 мл, добавляли 10 мл

0,9%-раствора хлорида натрия и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин при температуре 4°C. Декантировали надосадочную жидкость, осадок эритроцитов суспендировали в 10 мл 0,9%-раствора хлорида натрия и центрифугировали в тех же условиях. Отмывку эритроцитов по описанной выше схеме повторяли трижды. Полученный осадок эритроцитов замораживали и хранили до проведения исследования при температуре минус 80°C.

Приготовление 0,1 М раствора натрия гидроксида

Навеску 4,0 г натрия гидроксида (141929.1214, Panreac, Россия) помещали в химический стакан вместимостью 1000 мл, растворяли в воде очищенной и доводили объем раствора до 1000 мл тем же растворителем. Раствор хранили при температуре 2-8°C.

Приготовление раствора дитиотреитола 75 мг/мл

Во флакон вместимостью 5 мл вносили навеску 300 мг дитиотреитола (ДТТ) (D9779, Sigma-Aldrich, США) и растворяли в 4 мл воды очищенной. Использовали свежеприготовленным.

Приготовление 0,05 М фосфатного буфера рН 2,25

Навеску 2,722 г калия дигидрофосфата (141509.1211, Panreac, Россия) вносили в химический стакан вместимостью 1000 мл, растворяли в 800 мл воды очищенной и доводили рН до 2,25 хлорной кислотой (132175.1611, Panreac, Россия). Объем полученного раствора в мерной колбе доводили до 1000 мл водой очищенной. Раствор хранили при температуре 2-8°C.

Приготовление подвижной фазы А

К 960 мл фосфатного буфера рН 2,25 добавляли 30 мл ацетонитрила (AC03292500, Scharlau, Испания), 10 мл метанола (67-56-1, Scharlau, Испания) и

фильтровали через фильтр с порами 0,22 мкм. Использовали свежеприготовленным.

Приготовление подвижной фазы В

К 600 мл фосфатного буфера рН 2,25 добавляли 400 мл ацетонитрила (AC03292500, Scharlau, Испания) и фильтровали через фильтр с порами 0,22 мкм. Использовали свежеприготовленным.

Приготовление раствора 6-тиогуанидина 100000 нг/мл

Для приготовления исходного раствора 6-тиогуанидина 5 мг/мл в полистирольную пробирку вместимостью 15 мл вносили навеску 114,0 мг порошка растертых таблеток Lanvis тиогуанидин 40 мг, таблетки (Aspen, Великобритания), серия 914790, годны до 03.23, и растворяли в 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Приготовленный раствор хранили при температуре -20°C . Для приготовления раствора 6-тиогуанидина 100000 нг/мл в мерную колбу вместимостью 25 мл вносили 500 мкл раствора 6-тиогуанидина 5 мг/мл и доводили до метки водой очищенной. Использовали свежеприготовленным.

Приготовление раствора 6-метилмеркаптопурина 5 мг/мл

В полистирольную пробирку вместимостью 15 мл вносили навеску 20,0 мг 6-ММР (Acros Organics, Бельгия) и растворяли в 0,1 М растворе натрия гидроксида (141929.1214, Panreac, Россия). Приготовленный раствор хранили при температуре -20°C .

Приготовление исходного стандартного раствора

В мерную колбу вместимостью 50 мл вносили 2000 мкл раствора 6-тиогуанидина 100000 нг/мл, 800 мкл раствора 6-ММР 5 мг/мл и доводили до метки водой очищенной. Использовали свежеприготовленным.

Приготовление стандартных растворов для построения калибровочной зависимости

В ряд мерных колб вместимостью 10 мл вносили аликвоты исходного стандартного раствора в соответствии с таблицей 8 и доводили до метки водой очищенной. Приготовленные растворы для построения калибровочной зависимости использовали свежеприготовленными.

Таблица 8 – Приготовление разведений исходного стандартного раствора для построения калибровочной зависимости

Номер разведения	Объем исходного стандартного раствора, мл	Концентрация 6-TGN, нг/мл	Концентрация 6-MMP, нг/мл
1	0,1	10	200
2	0,5	50	1 000
3	2	200	4 000
4	5	500	10 000
5	7,5	750	15 000
6	10	1 000	20 000

Для подготовки образцов для хроматографии в пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл вносили по 100 мкл раствора ДТТ 75 мг/мл (D9779, Sigma-Aldrich, США), по 50 мкл приготовленных разведений исходного стандартного раствора для построения калибровочной зависимости, по 200 мкл размороженных эритроцитов здоровых доноров и перемешивали. К полученной смеси добавляли 50 мкл хлорной кислоты (132175.1611, Раргеас, Россия), тщательно перемешивали на вортексе в течение 30 сек и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4°C. Супернатант после центрифугирования прогревали в твердотельном термостате ТТ-2 Термит Т2А717 (ДНК-Технология, Россия) при температуре 100°C в течение 45 мин. Готовили по два повтора каждого разведения исходного стандартного раствора, вносили в вials и помещали в автосамплер для проведения хроматографии.

Приготовление контрольного образца

Для приготовления контрольного образца в пробирку типа Эппендорф объемом 0,2 мл вносили 20 мкл раствора для построения калибровочной зависимости №6 (таблица 8), 180 мкл размороженных эритроцитов здоровых доноров и перемешивали. Контрольные образцы хранили при температуре -20°C .

Для подготовки контрольного образца для хроматографии в пробирку типа Эппендорф объемом 1,5 мл вносили 100 мкл раствора ДТТ 75 мг/мл (D9779, Sigma-Aldrich, США), 50 мкл воды, 200 мкл контрольного образца и перемешивали. К полученной смеси добавляли 50 мкл хлорной кислоты (132175.1611, Panreac, Россия), тщательно перемешивали на вортексе в течение 30 сек и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4°C . Супернатант после центрифугирования прогревали в твердотельном термостате ТТ-2 Термит Т2А717 (ДНК-Технология, Россия) при температуре 100°C в течение 45 мин, вносили в виалы и помещали в автосамплер для проведения хроматографии. Данный раствор готовили в трех повторах и использовали свежеприготовленным.

Приготовление испытуемого раствора

Для приготовления испытуемых образцов для хроматографии в пробирку типа Эппендорф объемом 1,5 мл вносили 100 мкл раствора ДТТ (D9779, Sigma-Aldrich, США), 50 мкл воды, 200 мкл размороженных отмытых эритроцитов больных и перемешивали. К полученной смеси добавляли 50 мкл хлорной кислоты (132175.1611, Panreac, Россия) и тщательно перемешивали на вортексе в течение 30 сек и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4°C . Супернатант после центрифугирования прогревали в твердотельном термостате ТТ-2 Термит Т2А717 (ДНК-Технология, Россия) при температуре 100°C в течение 45 мин, вносили в виалы и помещали в автосамплер для проведения хроматографии. Данные растворы готовили в двух повторах и использовали свежеприготовленными.

Ход анализа

Исследования проводили на жидкостном хроматографе (Waters Breeze, США), состоящем из: детектора Waters 2489, жидкостного блока Waters 1525, автосамплера Waters 2707 (температура 5°C), термостата колонок Waters 1500 (температура 25°C). Аналитическую колонку (Atlantis T3 dC8 150 × 4,6 мм, 186003729, Waters, США) и насосы промывали и уравнивали подвижными фазами А и В течение не менее 30 мин. Скорость потока – 1,0 мл/мин. В хроматограф, выведенный на рабочий режим, инжектировали пробы по 30 мкл в следующей последовательности: вода – стандартные растворы 1-2-3-4-5-6 – контрольные растворы – испытуемые растворы. Детектирование – спектрофотометрическое. В таблице 9 представлен режим элюирования.

Таблица 9 – Режим элюирования

Время, мин	Скорость потока, мл/мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %	Режим элюирования
0-14	1	100 → 80	0 → 20	Линейный градиент
14-15	1	80	20	Изократический
15-20	1	100	0	Изократический

Расчеты

Интегрировали полученные хроматограммы, идентифицировали на них пики 6-MMP при длине волны 322 нм и 6-TGN при 342 нм, далее определяли их площади.

Строили график линейной зависимости площади пиков стандартных растворов от их концентрации.

Концентрации метаболитов 6-MMP в контрольных и испытуемых растворах определяли по значениям площадей их пиков на хроматограммах с использованием полученных калибровочных зависимостей.

2.6 Статистическая обработка данных

Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотного, регрессионного и событийного анализов. При проверке гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности, в качестве меры связи – отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах в большинстве случаев сравнения использовались непараметрические критерии – ранговый критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей использовались методы дисперсионного анализа.

Изучение динамики исследуемых показателей проводили с помощью методов анализа повторных наблюдений в общей линейной модели.

При анализе ОВ временной интервал отсчитывался от даты начала терапии до даты смерти (событие) или даты последнего контакта (цензурирование). При анализе БРВ временной интервал отсчитывался от даты ремиссии до даты первого неблагоприятного события (рецидив или смерть) или даты последнего контакта (цензурирование). При анализе вероятности рецидива временной интервал отсчитывался от даты ремиссии до даты рецидива (событие) или даты последнего контакта или смерти (цензурирование). В событийном анализе для оценки распределений использовались оценки Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали логарифмический ранговый тест. При выполнении многофакторного анализа была использована модель Кокса. Используемое программное обеспечение для обработки данных – пакет SAS 9.4.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Профиль токсичности при терапии по протоколу ОЛЛ-2016

Токсичность при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 на разных этапах была определена у 90 больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ (таблица 10). Лейкоцитопения 3-4 степени – наиболее частое осложнение при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (ОЛЛ-2016) на всех этапах лечения. Анемия (гемоглобин менее 80 г/л) 3-4 степени и тромбоцитопения (тромбоциты менее $25 \times 10^9/\text{л}$) 4 степени были диагностированы реже. Соответственно, инфекционные (Приложение В), геморрагические события (Приложение Г) и необходимость в проведении заместительной гемокомпонентной терапии являлись следствием развития гематологической токсичности.

Другими, наиболее распространёнными осложнениями на терапии по протоколу ОЛЛ-2016 были тромботические события, винкрестин-индуцированная полиневропатия и гепатотоксичность. Единичные случаи стероид-индуцированного сахарного диабета, артериальной гипертензии и панкреатита были зафиксированы у взрослых больных при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 только на фоне терапии ГКС.

Таблица 10 – Профиль токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 на разных этапах терапии

Этап терапии	Лейкоцитопения (лейкоциты < $1 \times 10^9/\text{л}$), n 3 - 4 степень	Анемия (гемоглобин < 80 г/л), n 3 - 4 степень	Тромбоцитопения (тромбоциты < $25 \times 10^9/\text{л}$), n 4 степень	Инфекции, n	Заместительная гемокомпонентная терапия, n
Предфаза (n = 90)	12 (13,33%)	21 (23,33%)	25 (27,78%)	30 (33,33%)	50 (55,56%)
I фаза индукции (n = 88)	56 (63,64%)	30 (34,09%)	21 (23,86%)	54 (61,36%)	65 (73,86%)
II фаза индукции (n = 82)	50 (60,98%)	16 (19,51%)	5 (6,1%)	26 (31,7%)	23 (28,05%)
Консолидация I (n = 66)	9 (13,64%)	5 (7,58%)	2 (3,03%)	5 (7,58%)	11 (16,67%)
Консолидация II (n = 66)	5 (7,58%)	2 (3,03%)	1 (1,52%)	7 (10,6%)	7 (10,6%)
Консолидация III (n = 65)	32 (49,23%)	4 (6,15%)	1 (1,54%)	12 (18,46%)	9 (13,85%)
Консолидация IV (n = 58)	7 (12,07%)	1 (1,72%)	2 (3,45%)	6 (10,34%)	7 (12,07%)
Консолидация V (n = 51)	6 (11,76%)	2 (3,92%)	2 (3,92%)	3 (5,88%)	5 (9,8%)

Продолжение таблицы 10

Этап терапии	Тромботические осложнения, n	Панкреатит, n	Гепатотоксичность, n 1-2 степени	Геморрагические осложнения, n
Предфаза (n = 90)	5 (5,56%)	0 (0%)	4 (4,44%)	31 (34,44%)
I фаза индукции (n = 88)	15 (17,05%)	2 (2,27%)	13 (14,77%)	15 (17,05%)
II фаза индукции (n = 82)	11 (13,41%)	2 (2,44%)	18 (21,95%)	3 (3,66%)
Консолидация I (n = 66)	2 (3,03%)	0 (0%)	10 (15,15%)	0 (0%)
Консолидация II (n = 66)	1 (1,51%)	0 (0%)	8 (12,12%)	0 (0%)
Консолидация III (n = 65)	0 (0%)	0 (0%)	6 (9,23%)	2 (3,08%)
Консолидация IV (n = 58)	1 (1,72%)	0 (0%)	6 (10,34%)	0 (0%)
Консолидация V (n = 51)	0 (0%)	1 (1,96%)	6 (11,76%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 10

Этап терапии	Стероид -индуцированный сахарный диабет, n	Стероид-индуцированная артериальная гипертензия, n	Полиневропатии, n
Предфаза (n = 90)	2 (2,22%)	5 (5,56%)	0 (0%)
I фаза индукции (n = 88)	8 (9,09%)	5 (5,68%)	26 (29,55%)
II фаза индукции (n = 82)	0 (0%)	0 (0%)	14 (17,07%)
Консолидация I (n = 66)	0 (0%)	0 (0%)	7 (10,61%)
Консолидация II (n = 66)	0 (0%)	0 (0%)	5 (7,58%)
Консолидация III (n = 65)	0 (0%)	0 (0%)	5 (7,69%)
Консолидация IV (n = 58)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,72%)
Консолидация V (n = 51)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,92%)

3.2 Результаты исследования полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами

Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* были выявлены у 16,67% (15 из 90) взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ: у 10 (66,67%) больных *TPMT* и у 5 (33,33%) *NUDT15*. Частота встречаемости аллельных вариантов среди 10 больных с *TPMT* различна: *TPMT*3A* – у 7 (70%), *TPMT*3C* – у 2 (20%), *TPMT*2* – у 1 (10%), *TPMT*3B* – 0 (0%). У всех пяти больных с *NUDT15* был выявлен *NUDT15*3*, что подтверждено при секвенировании по методу Сэнгера (рисунок 3). Ни один больной не был носителем *NUDT15*5*. Все больные с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были носителями вариантных аллелей этих генов в гетерозиготном состоянии.

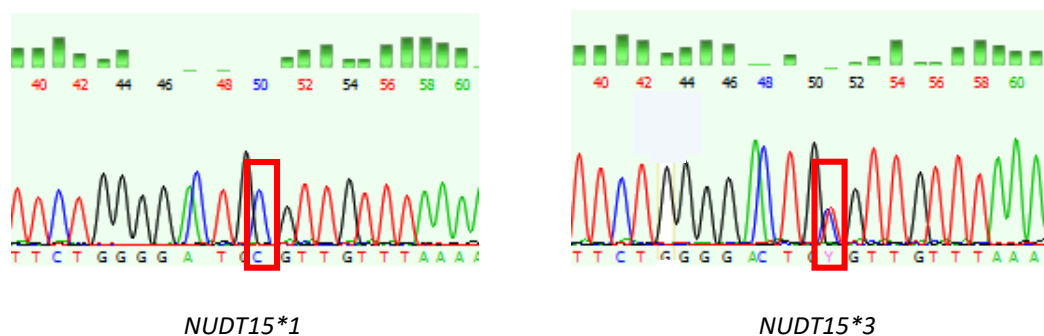


Рисунок 3 – Хроматограмма больного с *NUDT15*1* и с *NUDT15*3*.

Примечание – красным цветом выделено положение аминокислотной замены в кодоне 139 гена *NUDT15*.

3.3 Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики взрослых больных Rh-негативными лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

Инициальные клинико-лабораторно-инструментальные данные взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследование, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Клинико-лабораторно-инструментальные данные взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15*

Показатель	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT</i> (n=10)	<i>NUDT15</i> (n=5)	P
Пол (м:ж), n (%)	43 (57,33):32 (42,67)	8 (80):2 (20)	2 (40):3 (60)	0,26
Возраст, годы (медиана (диапазон))	31 (18-51)	30,5 (21-43)	29 (23-53)	0,94
Площадь поверхности тела (формула Дюбуа), м ² (медиана (диапазон))	1,71 (1,21-2,25)	1,82 (1,3-2,07)	1,75 (1,3-2,07)	0,54
Гемоглобин, г/л (медиана (диапазон))	99 (53-165)	91 (72-146)	100 (82-136)	0,56
Тромбоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	74,5 (9-660)	58 (22-331)	49 (10-281)	0,57
Лейкоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	12,72 (1,09-833,94)	10,22 (1,66-34,39)	6,62 (1,84-204)	0,35
Бластные клетки в периферической крови, % (медиана (диапазон))	44,9 (0-98)	9 (0-93,2)	23 (0-93)	0,98
ЛДГ, Е/л (медиана (диапазон))	964 (148-20064,3)	537 (238-6838)	1447(353-3315,8)	0,67
Креатинин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	78,55 (39,5-665,6)	57,6 (27,8-130,7)	60,4 (51,9-101)	0,08
Общий билирубин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	9,9 (3-115,9)	13,7 (6,4-31,3)	10,4 (9-15,14)	0,24
АЛТ, Е/л (медиана (диапазон))	23,5 (5-382,4)	28,65 (22,5-234,3)	32,5 (20,9-77,2)	0,02
АСТ, Е/л (медиана (диапазон))	26,25 (13,1-349,8)	23,05 (17,4-87,1)	20,6 (16,1-64,6)	0,41
Щелочная фосфатаза, Е/л (медиана (диапазон))	76 (29-504)	110 (74-476)	128 (115-476)	0,12
ГГТ, Е/л (медиана (диапазон))	32,4 (7,7-1309,6)	27,7 (26,3-290,7)	100,6 (17,7-490,7)	0,39
<i>MTHFR</i> (C677T и/или A1298C), n (%)	56 (74,67)	8 (80)	4 (80)	0,9
Бластные клетки в костном мозге, % (медиана (диапазон))	78 (0-96,8)	48,4 (1,2-84,6)	83,8 (34,2-96,4)	0,27

Продолжение таблицы 11

Показатель		<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT</i> (n=10)	<i>NUDT15</i> (n=5)	p
ИФТ вариант острого лейкоза	В – I, n (%)	4 (5,33)	0 (0)	1 (20)	0,28
	В – II, n (%)	29 (38,67)	5 (50)	0 (0)	0,16
	В – III, n (%)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0,02
	ЕТР, n (%)	7 (9,33)	2 (20)	1 (20)	0,49
	Т – I, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
	Т – II, n (%)	15 (20)	0 (0)	0 (0)	0,17
	Т – III, n (%)	16 (21,33)	0 (0)	2 (40)	0,15
	Т – IV, n (%)	2 (2,67)	0 (0)	0 (0)	0,82
	ОЛСФ, n (%)	2 (2,67)	2 (20)	1 (20)	0,04
СЦИ	Нет митозов, n (%)	3 (4)	4 (40)	1 (20)	0,0006
	Есть митозы, n (%):	72 (96)	6 (60)	4 (80)	
	Нормальный кариотип, n (%)	32 (44,44)	1(16,67)	0 (0)	0,09
	Аномальный кариотип, n (%):	40 (55,56)	5 (83,33)	4 (100)	
	Комплексный кариотип, n (%)	16 (40)	2 (40)	1 (25)	0,83
	Гиперплоидия, n (%)	6 (15)	1 (20)	1 (25)	0,85
	Гиподиплоидия, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
	Другие, n (%)	18 (45)	2 (40)	2 (50)	0,47

Продолжение Таблицы 11

Показатель	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT</i> (n=10)	<i>NUDT15</i> (n=5)	p
FISH-исследование – постоянные аномалии: 11q23, n (%)	7 (9,33)	0 (0)	2 (40)	0,04
<i>FLT3 ITD</i> , n (%)	2 (2,67)	0 (0)	0 (0)	0,82
<i>IKZF1</i> , n (%)	1 (1,33)	1 (10)	0 (0)	0,2
Нейролейкемия, n (%)	16 (21,33)	0 (0)	1 (2)	0,27
Гепатомегалия, n (%)	56 (74,67)	9 (90)	3 (60)	0,25
Спленомегалия, n (%)	56 (74,67)	9 (90)	4 (80)	0,7
Экстрamedуллярные очаги, n (%)	50 (66,67)	8 (80)	2 (40)	0,45

Примечание – «—» – не выполнялось.

На основании представленных данных достоверно чаще у группы больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* был подтвержден иммунофенотипический вариант – ОЛСФ и не было митозов при СЦИ по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов. Вовлечение локуса 11q23 определяли чаще у больных с полиморфизмами гена *NUDT15* по сравнению с группой больных с аллельными вариантами гена *TPMT* и с «диким» типом *TPMT* и *NUDT15*. Референсные значения АЛТ находятся в диапазоне от 0 до 40 Е/л, а медиана значений анализируемого параметра у групп больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом этих генов не превышает 40 Е/л.

В связи с небольшой группой больных с полиморфизмами генов как *TPMT*, так и *NUDT15* (отсутствие статистически достоверных различий между ними) для анализа были сформированы группы с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом этих генов (таблица 12).

Таблица 12 – Клинико-лабораторно-инструментальные данные у больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

Параметр	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 75)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 15)	P
Пол (м:ж), n (%)	43 (57,33):32 (42,67)	10 (66,67):5 (33,33)	0,77
Возраст, годы (медиана (диапазон))	31 (18-51)	30 (21-53)	0,88
Площадь поверхности тела (формула Дюбуа), м ² (медиана (диапазон))	1,71 (1,21-2,25)	1,8 (1,3-2,07)	0,56
Гемоглобин, г/л (медиана (диапазон))	99 (53-165)	98 (72-146)	0,52
Тромбоциты, 1×10^9 /л (медиана (диапазон))	74,5 (9-660)	53,5 (10-331)	0,3

Продолжение таблицы 12

Параметр	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n=15)	P
Лейкоциты, 1×10^9 /л (медиана (диапазон))	12,72 (1,09-833,94)	8,42 (1,66-204)	0,23
Бластные клетки в периферической крови, % (медиана (диапазон))	44,9 (0-98)	58 (0-93,2)	0,94
ЛДГ, Е/л (медиана (диапазон))	964 (148-20064,3)	703 (238-6838)	0,94
Креатинин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	78,55 (39,5-665,6)	59,5 (27,8-130,7)	0,031
Общий билирубин, мкмоль/л (медиана (диапазон))	9,9 (3-115,9)	12,95 (6,4-31,3)	0,11
АЛТ, Е/л (медиана (диапазон))	23,5 (5-382,4)	71,25 (20,9-234,3)	0,023
АСТ, Е/л (медиана (диапазон))	26,25 (13,1-349,8)	44,5 (16,1-87,1)	0,41
Щелочная фосфатаза, Е/л (медиана (диапазон))	76 (29-504)	110 (74-476)	0,023
ГГТ, Е/л (медиана (диапазон))	32,4 (7,7-1309,6)	62,1 (17,7-490,7)	0,3
<i>MTHFR</i> (С677Т и/или А1298С), n (%)	56 (74,67)	12 (80)	0,66
Бластные клетки в костном мозге, % (медиана (диапазон))	78 (0-96,8)	69,7 (1,2-96,4)	0,33
ИФТ вариант острого лейкоза:			
В – I, n (%)	4 (5,33)	1 (6,67)	0,68
В – II, n (%)	29 (38,67)	5 (33,33)	0,92
В – III, n (%)	0 (0)	1 (6,67)	0,37
ЕТР, n (%)	7 (9,33)	3 (20)	0,45
Т – I, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Т – II, n (%)	15 (20)	0 (0)	0,18
Т – III, n (%)	16 (21,33)	2 (13,33)	0,48
Т – IV, n (%)	2 (2,67)	0 (0)	0,72
ОЛСФ, n (%)	2 (2,67)	3 (20)	0,05

Продолжение таблицы 12

Параметр	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n=15)	p
СЦИ:			
Нет митозов, n (%)	3 (4)	5 (33,33)	0,002
Есть митозы, n (%)	72 (96)	10 (66,67)	
Нормальный кариотип, n (%)	32 (44,44)	1 (10)	0,04
Аномальный кариотип, n (%)	40 (55,56)	9 (90)	
Комплексный кариотип, n (%)	16 (40)	3 (33,33)	0,99
Гиперплоидия, n (%)	6 (15)	2 (22,22)	0,98
Гиподиплоидия, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Другие, n (%)	18 (45)	4 (44,45)	0,73
FISH-исследование – постоянные аномалии:			
11q23, n (%)	7 (9,33)	2 (13,33)	0,64
t(9;22)(q34.1;q11.2), n (%)	0 (0)	0 (0)	–
<i>FLT3- ITD</i> , n (%)	2 (2,67)	0 (0)	0,75
<i>IKZF1</i> , n (%)	1 (1,33)	1 (6,67)	0,27
Нейролейкемия, n (%)	16 (21,33)	1 (6,67)	0,28
Гепатомегалия, n (%)	56 (74,67)	12 (80)	0,75
Спленомегалия, n (%)	56 (74,67)	13 (86,67)	0,33
Экстрamedулярные очаги, n (%) (образование средостения, лимфаденопатия, лейкемиды)	50 (66,67)	10 (66,67)	1,00

Примечание – «–» – не выполнялось.

Представленные в таблице 12 данные демонстрируют сбалансированность сравниваемых групп по основным клинико-лабораторно-инструментальным характеристикам. Необходимо отметить, что полученные результаты о достоверно более высоких значениях АЛТ, щелочной фосфатазы (референсные значения 30-120 Е/л) у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с «диким» типом этих генов не являются клинически значимыми с

учетом критериев гепатотоксичности. Медиана значений креатинина у групп больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом этих генов не превышает 97 мкмоль/л (референсные значения 44-97 мкмоль/л), что также не является диагностически значимым.

У группы больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* сохраняется тенденция к более частой диагностике ОЛСФ ($p = 0,05$), что будет принято во внимание при сравнении эффективности лечения по протоколу ОЛЛ-2016 у больных в зависимости от мутационного статуса исследуемых генов. По данным СЦИ митозы отсутствовали у 33,33% (5 из 15) больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и у 4% (3 из 75) с «диким» типом этих генов ($p = 0,002$). Аномальный кариотип определяли чаще у группы больных с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* – 90% (9 из 10), по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов – 55,56% (40 из 72), $p = 0,04$.

Таким образом, показано, что анализируемые группы сравнения сбалансированы по большинству клинико-лабораторно-инструментальных параметров.

3.4 «Полученная» доза 6-меркаптопурина и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016

На этапах II фазы индукции, консолидации II статистически достоверных различий у группы больных с полиморфизмами гена *TPMT* и/или *NUDT15* и «диким» типом этих генов при анализе полученной дозы 6-МП и частоты редукции и/или отмены препарата не получено (таблицы 13, 14, 15, 16).

Таблица 13 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на II фазе индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	II фаза индукции (n = 66)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT</i> (n = 6)	<i>NUDT15</i> (n = 3)	P
Процент «полученной» дозы 6-МП (медиана (диапазон))	71 (40-700)	56 (38-82)	66 (64-85)	0,46
Редукция дозы на 50%, n (%)	51 (89,47)	6 (100)	3 (100)	0,71
Причины, n (%):				0,44
Лейкоцитопения	33 (64,7)	5 (83,33)	1 (33,33)	
Тромбоцитопения	11 (21,57)	0 (0)	1 (33,33)	
Сочетанная	7 (13,73)	1 (16,67)	1 (33,33)	
Отмена 6-МП, n (%)	32 (56,14)	4 (66,67)	2 (66,67)	0,83
Причины, n (%):				0,23
Лейкоцитопения	21 (65,63)	2 (75)	1 (50)	
Тромбоцитопения	9 (28,12)	1 (25)	0 (0)	
Сочетанная	2 (6,25)	0 (0)	1 (50)	

Таблица 14 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на II фазе индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	II фаза индукции (n = 66)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 9)	P
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	71,5 (40-700)	64 (38-85)	0,35

Продолжение таблицы 14

Причины модификации дозы 6-МП	II фаза индукции (n = 66)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 9)	p
Редукция дозы на 50%, n (%)	51 (89,47)	9 (100)	0,4
Причины, n (%):			0,75
Лейкоцитопения	33 (64,7)	6 (66,67)	
Тромбоцитопения	11 (21,57)	1 (11,11)	
Сочетанная	7 (13,73)	2 (22,22)	
Отмена 6-МП, n (%)	32 (56,14)	6 (66,67)	0,55
Причины, n (%):			0,45
Лейкоцитопения	21 (65,63)	4 (66,66)	
Тромбоцитопения	9 (28,12)	1 (16,67)	
Сочетанная	2 (6,25)	1 (16,67)	

Таблица 15 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на консолидации II при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация II (n = 66)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT</i> (n = 5)	<i>NUDT15</i> (n = 4)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	100 (20-100)	100 (24-100)	88 (64-100)	0,88
Редукция дозы на 50%, n (%)	26 (45,61)	2 (40)	2 (50)	0,95
Причины, n (%):				0,38
Лейкоцитопения	22 (84,62)	1 (50)	2 (100)	
Тромбоцитопения	2 (7,69)	1 (50)	0 (0)	
Сочетанная	2 (7,69)	0 (0)	0 (0)	

Продолжение таблицы 15

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация II (n = 66)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT</i> (n = 5)	<i>NUDT15</i> (n = 4)	P
Отмена 6-МП, n (%)	6 (10,53)	1 (20)	0 (0)	0,62
Причины, n (%):				0,49
Лейкоцитопения	4 (66,67)	1 (100)		
Тромбоцитопения	2 (33,33)	0 (0)		
Сочетанная	0 (0)	0 (0)		

Таблица 16 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на консолидации II при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация II (n = 66)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 9)	P
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	100 (20-100)	100 (24-100)	1,0
Редукция дозы на 50%, n (%)	26 (45,61)	4 (44,44)	0,9
Причины, n (%):			0,5
Лейкоцитопения	22 (84,62)	3 (75)	
Тромбоцитопения	2 (7,69)	1 (25)	
Сочетанная	2 (7,69)	0	
Отмена 6-МП, n (%)	6 (10,52)	1 (11,11)	0,95
Причины, n (%):			0,49
Лейкоцитопения	4 (66,67)	1 (100)	
Тромбоцитопения	2 (33,33)	0	
Сочетанная	0	0	

На этапе консолидации III (таблицы 17, 18) причины редукции дозы 6-МП у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом исследуемых генов были различны ($p=0,0061$).

Таблица 17 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на консолидации III при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация III (n = 65)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 56)	<i>TPMT</i> (n = 5)	<i>NUDT15</i> (n = 4)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	70 (21-100)	61 (19-90)	59 (49-68)	0,28
Редукция дозы на 50%, n (%)	45 (80,36)	5 (100)	4 (100)	0,27
Причины, n (%):				0,002
Лейкоцитопения	36 (80)	1 (25)	2 (50)	
Тромбоцитопения	4 (8,89)	1 (25)	2 (50)	
Сочетанная	5 (11,11)	3 (75)	0 (0)	
Отмена 6-МП, n (%)	34 (60,71)	3 (60)	4 (100)	0,34
Причины, n (%):				0,82
Лейкоцитопения	27 (79,41)	3 (100)	4 (100)	
Тромбоцитопения	6 (17,65)	0 (0)	0 (0)	
Сочетанная	1 (2,94)	0 (0)	0 (0)	

Таблица 18 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на консолидации III при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация III (n = 65)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 56)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 9)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	70 (21-100)	60 (19-90)	0,14
Редукция дозы на 50%, n (%)	45 (80,36)	9 (100)	0,1
Причины, n (%):			0,0061
Лейкоцитопения	36 (80)	3 (33,33)	
Тромбоцитопения	4 (8,89)	3 (33,33)	
Сочетанная	5 (11,11)	3 (33,33)	
Отмена 6-МП, n (%)	34 (60,71)	7 (77,78)	0,48
Причины, n (%):			0,47
Лейкоцитопения	27 (79,41)	7 (100)	
Тромбоцитопения	6 (17,65)	0 (0)	
Сочетанная	1 (2,94)	0 (0)	

На этапе консолидации IV процент «полученной» дозы 6-МП был ниже у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,04$). У группы больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* редукцию дозы 6-МП выполняли чаще, чем у группы больных без них ($p = 0,01$). Показано, что причины снижения дозы 6-МП на 50% достоверно различались между двумя исследуемыми группами, $p = 0,01$ (таблицы 19, 20).

Таблица 19 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация IV (n = 58)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 51)	<i>TPMT</i> (n = 4)	<i>NUDT15</i> (n = 3)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	100 (52-100)	77 (43-100)	67 (50-88)	0,069
Редукция дозы на 50%, n (%)	24 (47,06)	3 (75)	3 (100)	0,11
Причины, n (%):				0,03
Лейкоцитопения	21 (87,5)	2 (66,67)	1 (33,33)	
Тромбоцитопения	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	
Сочетанная	1 (4,17)	1 (33,33)	2 (66,67)	
Отмена 6-МП, n (%)	6 (11,76)	2 (50)	1 (33,33)	0,19
Причины, n (%):				0,68
Лейкоцитопения	2 (33,33)	1 (50)	0 (0)	
Тромбоцитопения	4 (66,67)	1 (50)	1 (100)	
Сочетанная	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Таблица 20 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация IV (n = 58)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 51)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 7)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	100 (52-100)	75 (43-100)	0,02

Продолжение таблицы 20

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация IV (n = 58)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 51)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 7)	p
Редукция дозы на 50%, n (%)	24 (47,06)	6 (85,71)	0,04
Причины, n (%):			0,01
Лейкоцитопения	21 (87,5)	3 (50)	
Тромбоцитопения	2 (8,33)	0 (0)	
Сочетанная	1 (4,17)	3 (50)	
Отмена 6-МП, n (%)	6 (11,76)	3 (42,86)	0,07
Причины, n (%):			1,00
Лейкоцитопения	2 (33,33)	1 (33,33)	
Тромбоцитопения	4 (66,67)	2 (66,67)	
Сочетанная	0 (0)	0 (0)	

На этапе консолидации V статистически достоверных различий у группы больных с полиморфизмами гена *TPMT* и/или *NUDT15* и «диким» типом этих генов при анализе полученной дозы 6-МП и частоты редукции и/или отмены препарата не получено (таблицы 21, 22).

Таблица 21 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на консолидации V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация V (n = 51)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 44)	<i>TPMT</i> (n = 4)	<i>NUDT15</i> (n = 3)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	90 (52-100)	94 (74-97)	84 (98-100)	0,88

Продолжение таблицы 21

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация V (n = 51)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 44)	<i>TPMT</i> (n = 4)	<i>NUDT15</i> (n = 3)	p
Редукция дозы на 50%, n (%)	27 (61,36)	4 (100)	3(100)	0,15
Причины, n (%):				0,96
Лейкоцитопения	10 (37,04)	2 (50)	2 (66,67)	
Тромбоцитопения	15 (55,56)	2 (50)	1 (33,33)	
Сочетанная	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	
Отмена 6-МП, n (%)	10 (22,73)	1 (25)	1 (33,33)	0,70
Причины, n (%):				0,28
Лейкоцитопения	3 (30)	1 (100)	0 (0)	
Тромбоцитопения	7 (70)	0 (0)	1 (100)	
Сочетанная	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Таблица 22 – «Полученная» доза 6-МП и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на консолидации V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Причины модификации дозы 6-МП	Консолидация V (n = 51)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 44)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 7)	p
Процент «полученной» дозы (медиана (диапазон))	90 (52-100)	91 (68-100)	0,72
Редукция дозы на 50%, n (%)	27 (61,36)	7 (100)	0,05
Причины, n (%):			0,82
Лейкоцитопения	10 (37,04)	4 (57,14)	
Тромбоцитопения	15 (55,56)	3 (42,86)	
Сочетанная	2 (7,4)	0 (0)	

Продолжение таблицы 22

Отмена 6-МП, n (%)	10 (22,73)	2 (28,57)	0,47
Причины, n (%):			0,58
Лейкоцитопения	3 (30)	1 (50)	
Тромбоцитопения	7 (70)	1 (50)	
Сочетанная	0 (0)	0 (0)	

На Рисунке 3 представлены значения (в процентах) «полученной» дозы 6-МП на разных этапах терапии в зависимости мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15*.

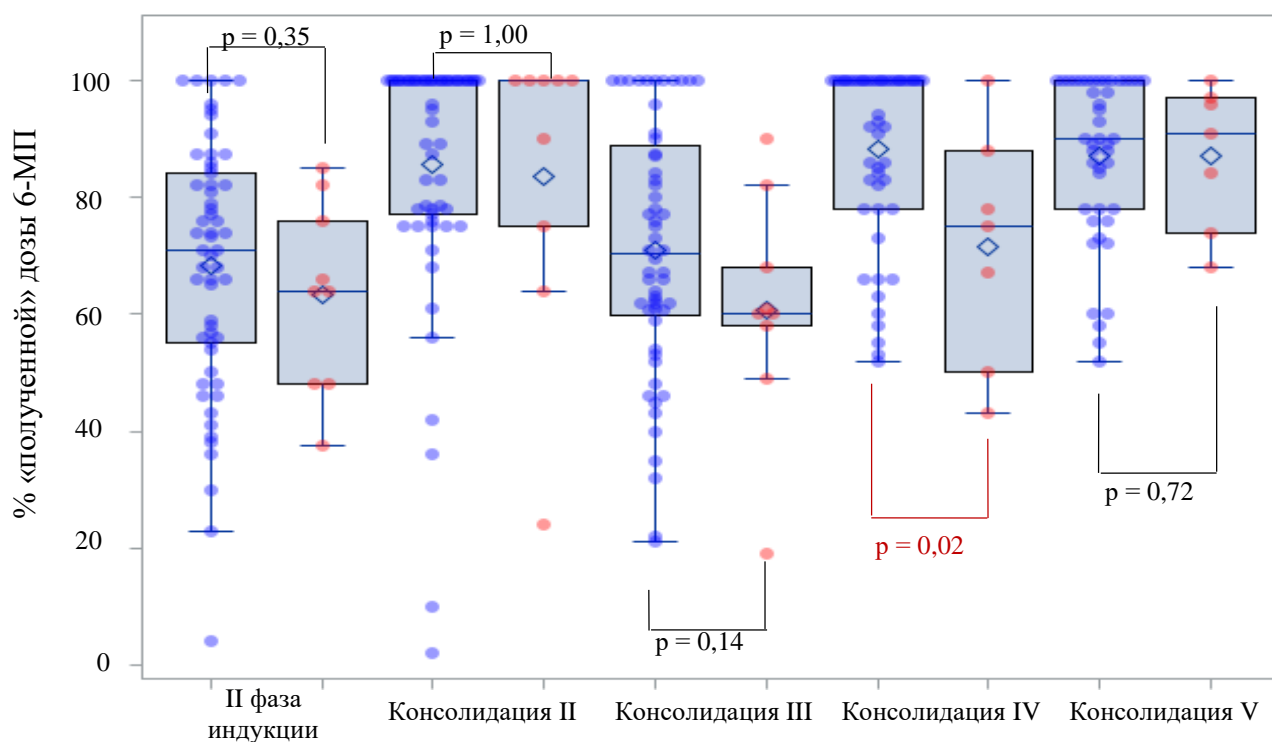


Рисунок 3 – Процент «полученной» дозы 6-МП у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016.

Примечание – синий цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*, красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*.

Дисперсия «полученной» дозы 6-МП у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* была значимой, учитывая небольшую выборку. Однако, несмотря на вышеперечисленные факты, на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 у больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* процент «полученной» дозы 6-МП был достоверно меньше ($p = 0,02$). Необходимо отметить, что до этапа поддерживающей терапии только на консолидации IV при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 больные получают 6-МП в сочетании с метотрексатом. Для исключения влияния на полученные статистические данные на этапе консолидации IV такого фактора, как наличие у больных *MTHFR* (С667Т и/или А1298С), был рассчитан процент «полученной» дозы 6-МП у больных с полиморфизмами *MTHFR* (С667Т и/или А1298С), составивший 93% (50-100%) и с «диким» типом этого гена – 93% (43-100%), $p = 0,94$. Далее в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *MTHFR* были сформированы 4 группы больных, для которых был рассчитан процент «полученной» дозы 6-МП (таблица 23).

Таблица 23 – Процент «полученной» дозы 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *MTHFR* на консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Гены	Процент «полученной» дозы 6-МП (медиана (диапазон))	p
<i>WT TPMT</i> и <i>WT MTHFR</i> (n = 11)	93% (66-100%)	0,29
<i>TPMT</i> и <i>WT MTHFR</i> (n = 1)	43%	
<i>WT TPMT</i> и <i>MTHFR</i> (n = 43)	94% (50-100%)	
<i>TPMT</i> и <i>MTHFR</i> (n = 3)	78% (75-100%)	

Показано, что наличие полиморфизмов гена *MTHFR* (С667Т и/или А1298С) как в сочетании с полиморфизмами *TPMT*, так и с «диким» типом этого гена не ассоциировано с получением меньшей дозы 6-МП у взрослых больных

Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 ($p = 0,29$).

На рисунке 4 представлены результаты анализа накопления дозы 6-МП, который позволил учитывать межкурсовые интервалы и более длительные этапы терапии по причине развития глубокого МТА, инфекционных осложнений и других причин. Критериями включения были: (1) достижение клинико-гематологической ремиссии заболевания по окончании I фазы индукции; (2) длительность лечения по протоколу ОЛЛ-2016 не менее этапа консолидации II; (3) невыполнение мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток по окончании консолидации III при терапии по протоколу ОЛЛ-2016.

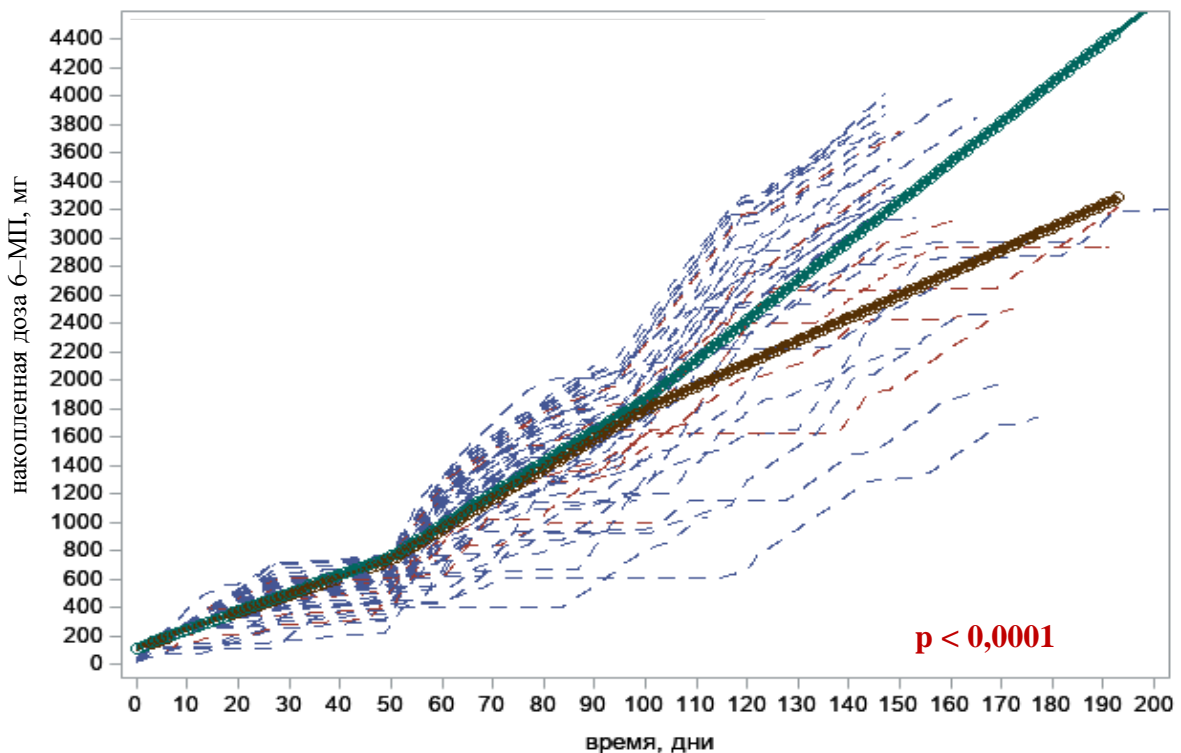


Рисунок 4 – Индивидуальные линии динамики и регрессионная зависимость накопления дозы 6-МП от времени у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15*.

Примечание – зеленый цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*, красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*.

При оценке индивидуальных линий динамики и регрессионной зависимости накопления дозы 6-МП от времени у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15* на первых этапах терапии динамики накопления дозы 6-МП практически не отличались в двух группах, однако примерно после 100 дня терапии по протоколу терапии ОЛЛ-2016 у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* накопление дозы 6-МП было менее выраженным по сравнению с группой больных без исследуемых полиморфизмов генов ($p < 0,0001$).

3.5 Анализ токсичности на терапии 6-меркаптопурином у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

В таблицах 23, 24 представлены данные по токсичности терапии 6-МП на II фазе индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Показано, что гепатотоксичность 1–2 степени была чаще диагностирована у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*, чем у группы больных с «диким» типом исследуемых генов ($p = 0,02$).

Таблица 23 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* на этапе II фазы индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	II фаза индукции (n = 66)			
	<i>WT TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n=57)	<i>TPMT</i> (n=6)	<i>NUDT15</i> (n=3)	p
МТА, n (%)	32 (56,14)	3 (50)	2 (66,67)	0,89
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	6,5 (1-25)	7 (3-10)	5,5 (4-7)	0,94

Продолжение таблицы 23

Инфекции, n (%)	15 (26,32)	2 (33,33)	1 (33,33)	0,9
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	12 (21,05)	4 (66,67)	2 (66,67)	0,02
Трансфузии компонентов крови, n (%)	27 (47,37)	3 (50)	2 (66,67)	0,8
Перерывы в лечении, n (%)	4 (7,02)	1(16,67)	0 (0)	0,61

Таблица 24 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе II фазы индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	II фаза индукции (n = 66)		
	<i>WT TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n = 9)	p
МТА, n (%)	32 (56,14)	5 (55,56)	0,97
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	6 (1-25)	7 (3-10)	0,88
Инфекции, n (%)	15 (26,32)	3 (33,33)	0,66
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	12 (21,05)	6 (66,67)	0,005
Трансфузии компонентов крови, n (%)	27 (47,37)	5 (55,56)	0,65
Перерывы в лечении, n (%)	4 (7,02)	1 (11,11)	0,67

На этапе консолидации II было отмечено, что группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* нуждалась чаще в проведении трансфузий компонентов крови по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов, $p = 0,02$ (таблицы 25, 26).

Таблица 25 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* или *NUDT15* на этапе консолидации II при лечении по протоколу ОЛЛ- 2016

Параметры	Консолидация II (n = 66)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 57)	<i>TPMT</i> (n = 5)	<i>NUDT15</i> (n = 4)	P
МТА, n (%)	5 (8,77)	1 (20)	0 (0)	0,57
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	5 (4-12)	7 (3-10)	5,5 (4-7)	0,94
Инфекции, n (%)	7 (12,28)	1 (20)	0 (0)	0,66
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	7 (12,28)	1 (20)	0 (0)	0,66
Трансфузии компонентов крови, n (%)	4 (7,02)	1 (20)	2 (50)	0,02
Перерывы в лечении, n (%)	3 (5,26)	0 (0)	0 (0)	0,78

Таблица 26 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе консолидации II при лечении по протоколу ОЛЛ–2016

Параметры	Консолидация II (n = 66)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=57)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n=9)	p
МТА, n (%)	5 (8,77)	1 (11,11)	0,82
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	5 (4-12)	7	–
Инфекции, n (%)	7 (12,28)	1 (11,11)	0,92
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	7 (12,28)	1 (11,11)	0,98
Трансфузии компонентов крови, n (%)	4 (7,02)	3 (33,33)	0,02
Перерывы в лечении, n (%)	3 (5,26)	0 (0)	0,88

Примечание – «–» – не выполнялось.

На этапах консолидации III, IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 статистически достоверных различий у группы больных с полиморфизмами *TPMT*

и/или *NUDT15* и «диким» типом этих генов при анализе токсичности 6-МП не получено (таблицы 27, 28, 29, 30).

Таблица 27 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* или *NUDT15* на этапе консолидации III при лечении по протоколу ОЛЛ- 2016

Параметры	Консолидация III (n = 65)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 56)	<i>TPMT</i> (n = 5)	<i>NUDT15</i> (n = 4)	p
МТА, n (%)	32 (57,14)	3 (60)	4 (100)	0,24
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	7 (3-43)	5 (4-19)	8 (3-10)	0,99
Инфекции, n (%)	9 (16,07)	1 (20)	2 (50)	0,24
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (8,93)	1 (20)	0 (0)	0,58
Трансфузии компонентов крови, n (%)	13 (23,21)	3 (60)	2 (50)	0,12
Перерывы в лечении, n (%)	14 (25)	2 (40)	0 (0)	0,38

Таблица 28 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе консолидации III при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	Консолидация III (n = 65)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n = 56)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n = 9)	p
МТА, n (%)	32 (57,14)	7 (77,78)	0,24
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	7 (3-43)	7 (3-19)	1
Инфекции, n (%)	9 (16,07)	3 (33,33)	0,21
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (8,93)	1 (11,11)	0,73

Продолжение таблицы 28

Трансфузии компонентов крови, n (%)	13 (23,21)	5 (55,56)	0,1
Перерывы в лечении, n (%)	14 (25)	2 (22,22)	0,85

Таблица 29 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* или *NUDT15* на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	IV консолидация (n = 58)			
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=51)	<i>TPMT</i> (n=4)	<i>NUDT15</i> (n=3)	p
МТА, n (%)	4 (7,84)	1 (25)	0 (0)	0,43
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	6 (6-10)	5 (4-19)	8 (3-10)	0,99
Инфекции, n (%)	6 (11,76)	1 (25)	1 (33,33)	0,43
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (9,8)	0 (0)	2 (66,67)	1,0
Трансфузии компонентов крови, n (%)	6 (11,76)	1 (25)	1 (33,33)	0,46
Перерывы в лечении, n (%)	6 (11,76)	1 (25)	1 (33,33)	0,46

Таблица 30 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	IV консолидация (n = 58)		
	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=51)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n=7)	p
МТА, n (%)	4 (7,84)	1 (14,29)	0,56
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	6 (6-10)	1	–
Инфекции, n (%)	6 (11,76)	2 (28,57)	0,22
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (9,8)	2 (28,57)	0,153

Продолжение таблицы 30

Трансфузии компонентов крови, n (%)	6 (11,76)	2 (28,57)	0,22
Перерывы в лечении, n (%)	6 (11,76)	2 (28,57)	0,22

Примечание – «←» – не выполнялось.

Результаты, представленные в таблицах 31, 32, демонстрируют, что у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе консолидации V МТА был подтвержден чаще ($p = 0,02$) и был более продолжительным ($p = 0,001$) по сравнению с группой больных с «диким» типом исследуемых генов. Также, перерывы в лечении были необходимы больным с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* в большем проценте случаев, чем больным без них ($p = 0,01$).

Таблица 31 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* или *NUDT15* на этапе консолидации V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	V консолидация (n = 51)			
	<i>WT TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n = 44)	<i>TPMT</i> (n = 4)	<i>NUDT15</i> (n = 3)	p
МТА, n (%)	4 (9,09)	2 (50)	1 (33,33)	0,04
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	3 (1-4)	5 (4-19)	8 (3-10)	0,01
Инфекции, n (%)	3 (6,82)	0 (0)	2 (66,67)	0,003
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (11,36)	0 (0)	1 (33,33)	0,39
Трансфузии компонентов крови, n (%)	4 (9,09)	0 (0)	1 (33,33)	0,31
Перерывы в лечении, n (%)	4 (9,09)	1 (25)	2 (66,67)	0,02

Таблица 32 – Анализ токсичности на терапии 6-МП у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на этапе консолидации V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Параметры	V консолидация (n = 51)		
	<i>WT TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n = 44)	<i>TPMT</i> , <i>NUDT15</i> (n = 7)	p
МТА, n (%)	4 (9,09)	3 (42,86)	0,02
Длительность МТА, дни (медиана (диапазон))	3 (1-4)	4 (3-19)	0,001
Инфекции, n (%)	3 (6,82)	2 (28,57)	0,07
Гепатотоксичность (1-2 степени), n (%)	5 (11,36)	1 (14,29)	0,89
Трансфузии компонентов крови, n (%)	4 (9,09)	1 (14,29)	0,67
Перерывы в лечении, n (%)	4 (9,09)	3 (42,86)	0,01

На этапах II фазы индукции, консолидации II и V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 выявлены ассоциации различных видов гематологической и негематологической токсичности с терапией 6-МП в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ.

Таким образом, не показано зависимости конкретного вида токсичности от исследуемых полиморфизмов генов на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016.

3.6 Определение концентрации метаболитов 6-меркаптопурина у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

Во всех пяти сериях эксперимента зависимости площади пика аналита от его концентрации показали хорошую линейность. Коэффициенты корреляции (r^2) составляли 0,998 и выше (таблица 33). Открываемость аналита – R (введено/найдено) по данным анализа контрольных образцов для 6-TGN

составляли 94-111%, для 6-MMP – 99-103%. Разброс в диапазоне 20% может быть обусловлен низкой точностью дозирования малых объемов жидкости при приготовлении контрольного раствора. Относительное стандартное отклонение (ОСО) концентрации аналита в серии из трех приготовлений контрольного раствора не превышает 5%, что является хорошим результатом, учитывая, что внутренний стандарт в данной методике не использовали.

Таблица 33 – Характеристики линейности и точности

Дата	6-TGN	6-MMP
02.12.2021 г.	$r^2 = 0,9991$ R = 111% ОСО = 3,2%	$r^2 = 0,9990$ R = 102% ОСО = 0,7%
07.12.2021 г.	$r^2 = 0,9987$ R = 108% ОСО = 1,9%	$r^2 = 0,9990$ R = 103% ОСО = 2,0%
14.12.2021 г.	$r^2 = 0,9989$ R = 105% ОСО = 2,6%	$r^2 = 0,9973$ R = 97% ОСО = 4,7%
17.01.2022 г.	$r^2 = 0,9997$ R = 108% ОСО = 3,8%	$r^2 = 0,9994$ R = 103% ОСО = 3,8%
09.02.2022 г.	$r^2 = 0,9991$ R = 94% ОСО = 2,8%	$r^2 = 0,9987$ R = 99% ОСО = 0,7%

В выбранных условиях анализа пики аналитов больших получались узкими и симметричными (рисунки 4, 5, 6, 7). Характеристики пиков на хроматограммах стандартного раствора б приведены в таблице 34.

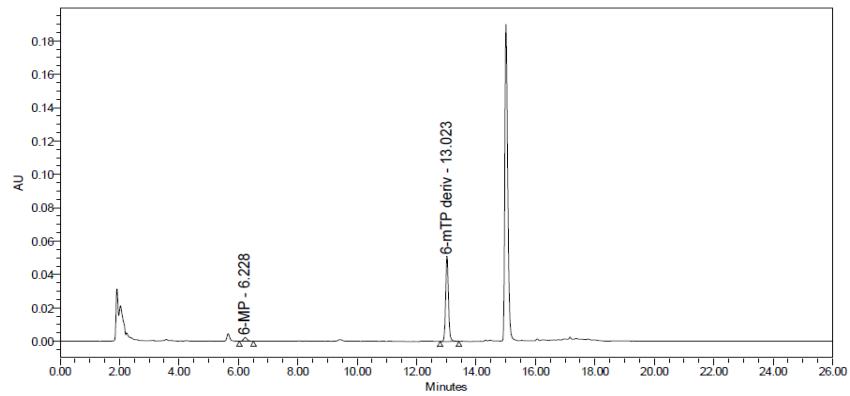


Рисунок 4 – Хроматограмма стандартного раствора б при длине волны 322 нм.

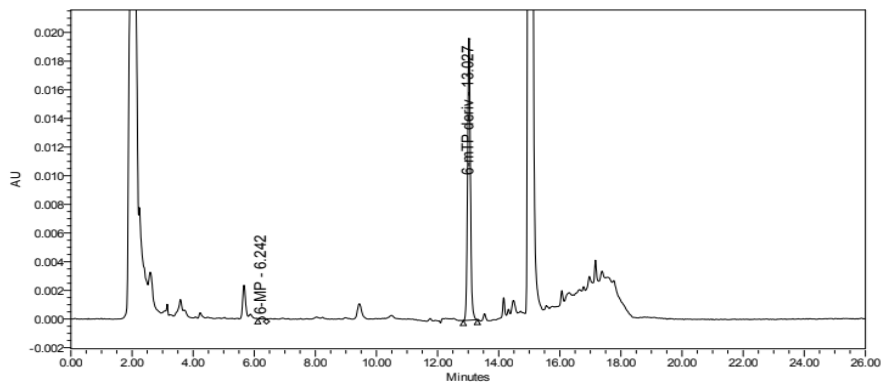


Рисунок 5 – Хроматограмма анализа больного К. при длине волны 322 нм.

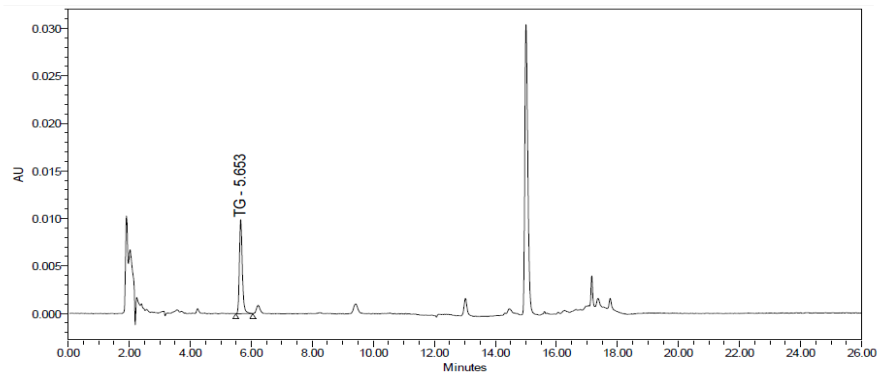


Рисунок 6 – Хроматограмма стандартного раствора б при длине волны 342 нм.

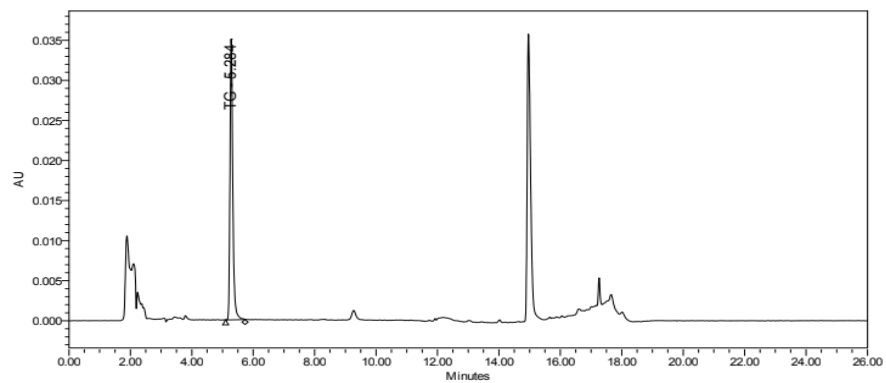


Рисунок 7 – Хроматограмма анализа больного К. при длине волны 342 нм.

Таблица 34 – Характеристики пиков аналитов

Аналит	Эффективность, т.т.	Асимметрия
6-TGN	18100	1,27
6-MMP	96800	1,09

Концентрации метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) в эритроцитах на этапе поддерживающей терапии по протоколу ОЛЛ-2016 были определены у 30% (27 из 90) больных, включенных в исследование, методом ВЭЖХ. Из них у 40% (6 из 15) больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*, у 28% (21 из 75) с «диким» типом этих генов и у 7 здоровых доноров. Все больные получали «должную дозу» 6-МП. Группы больных с полиморфизмами и «диким» типом *TPMT*, *NUDT15* были сбалансированы по весу и росту.

Концентрации 6-TGN у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были несколько выше, чем у группы больных с «диким» типом этих генов: 352 (22,4-1419,2) пмоль/ 8×10^8 эритроцитов и 296 (25,3-657,2) пмоль/ 8×10^8 эритроцитов соответственно, но различия не достигали статистической значимости, учитывая небольшую выборку больных ($p = 0,7$). Необходимо отметить, что у носителя *TPMT*, у которого концентрация 6-TGN составила 22,4 пмоль/ 8×10^8 эритроцитов развился ранний костномозговой рецидив заболевания. Концентрация 6-TGN 25,3 пмоль/ 8×10^8 эритроцитов у больного с «диким» типом *TPMT* была обусловлена самостоятельной отменой препарата. Показано, что у группы больных с «диким» типом *TPMT* концентрации 6-MMP были выше: 3001,5 (18,9-12711,2) пмоль/ 8×10^8 эритроцитов по сравнению с группой больных с аллельными вариантами этого гена: 578,33 (71,6- 1321,5) пмоль/ 8×10^8 эритроцитов, $p = 0,021$.

Не было отмечено корреляций между значениями концентраций 6-TGN, 6-MMP и концентрациями гемоглобина, количества лейкоцитов, тромбоцитов ($p > 0,05$). Показано, что только значения концентраций 6-MMP коррелируют с показателями АЛТ, АСТ ($p = 0,03$).

3.7 Результаты терапии у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

В нашем исследовании частота достижения ПР в группах больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и без них достоверно значимо не различалась (таблица 35). Ранние рецидивы у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были у 20% (3 из 15), а без них – у 2,67% (2 из 75), $p = 0,008$. Смерть одного больного на этапе I фазы индукции с диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ (ЕТР вариант) наступила в результате резистентного течения ОЛЛ. И только у одного больного с ЕТР вариантом Т-ОЛЛ, который был носителем *TPMT*, смерть в ПР наступила в результате тяжелых осложнений на терапии 6-МП. Достоверных различий в количестве выполнений трансплантаций алло-ГСК не получено между двумя группами ($p > 0,05$).

Таблица 35 – Эффективность лечения больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Показатель	<i>WT TPMT, NUDT15</i> (n=75)	<i>TPMT, NUDT15</i> (n=15)	p
Клинико-гематологическая ремиссия на +8 день (n = 90), n	12/75 (16%)	0/15 (0%)	0,16
Клинико-гематологическая ремиссия на +36 день (n = 89), n	60/75 (80%)	9/14 (64,29%)	0,19
Клинико-гематологическая ремиссия на +70 день (n = 88), n	58/75 (77,33%)	2/13 (15,38%)	0,51
Рефрактерность, n	7/75 (9,33%)	2/13 (15,38%)	
Ранний рецидив, n	2/75 (2,67%)	3/15 (20%)	0,008
Летальность в индукции, n	–	1/15 (6,67%)	–
Смерть в ПР, n	–	1/15 (6,67%)	–
Алло-ГСК, n	8/75 (10,67%)	1/15 (6,67%)	0,64

Примечание – «–» – не выполнялось.

Показатель двухлетней ОБ у больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и «дикий» типом этих генов достоверно не различался: 70% (n = 5) и 78% (n = 35), $p = 0,27$ (рисунок 8). Двухлетняя БРВ у больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* была хуже, чем у больных без них: 53% (n = 3) и 77% (n = 30) соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 8). Отмечена некоторая тенденция увеличения вероятности развития рецидива в течение двух лет в группе больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с «дикий» типом этих генов 41% (n = 11) и 22% (n = 4) соответственно ($p = 0,06$) (рисунок 8).

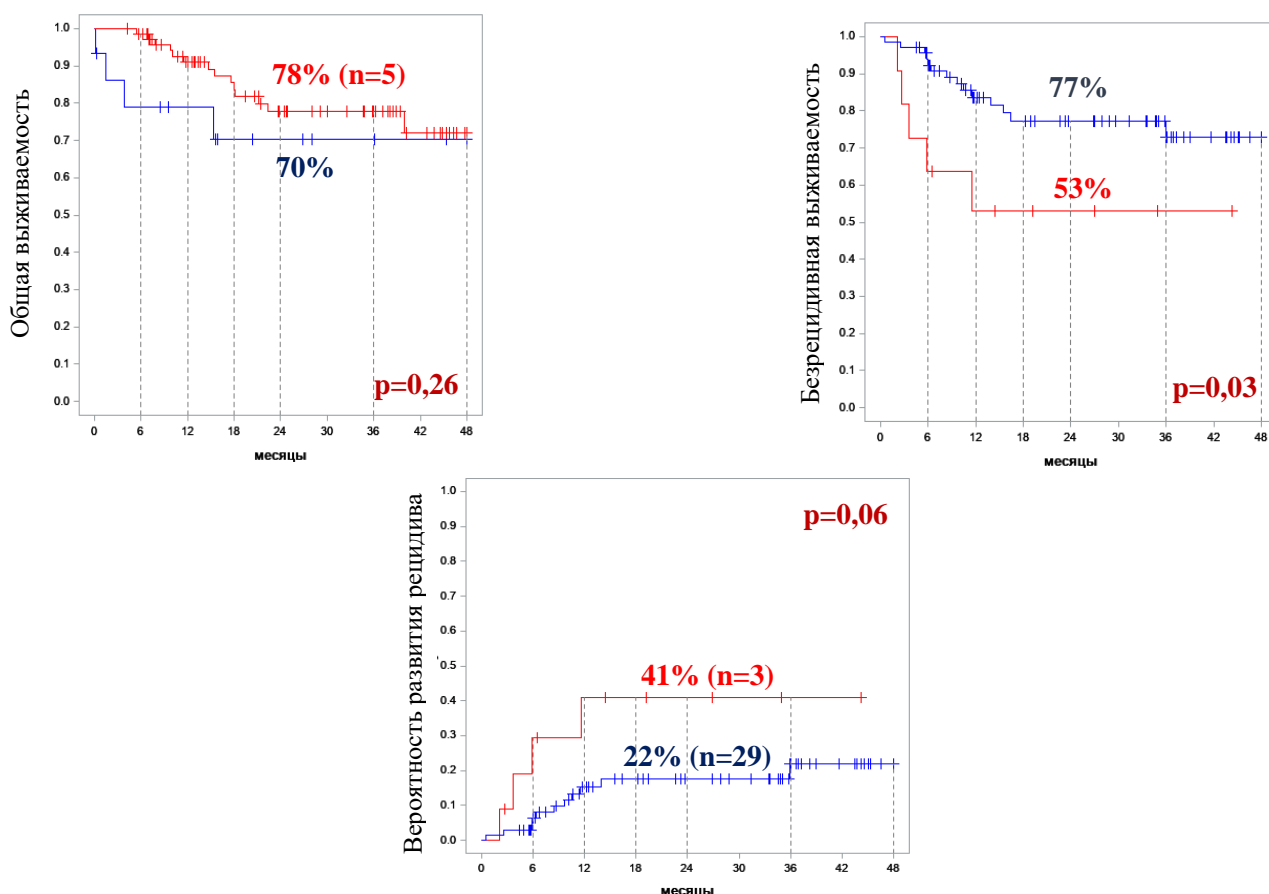


Рисунок 8 – Общая и безрецидивная выживаемость, вероятность развития рецидива в течение двух лет у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

Примечание – Синий цвет – группа больных с «дикий» типом *TPMT*, *NUDT15*, красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*.

При выполнении многофакторного анализа с применением модели Кокса в качестве параметров для отбора значимых факторов были включены: наличие полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, возраст (старше 30 лет), этап достижения ремиссии (+36 и +70 дни), МОБ-статус на 70 день, ОЛСФ и ЕТР Т-ОЛЛ. Результаты многофакторного анализа с пошаговым отбором факторов представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Результаты мультивариантного анализа с пошаговым отбором факторов

Конечная точка	Метод	Фактор	ОР	Нижняя граница ДИ 95	Верхняя граница ДИ 95	p
Безрецидивная выживаемость	Модель Кокса	Этап достижения ремиссии (после II фазы индукции)	3,449	0,89	10,98	0,0467
		ОЛСФ	37,065	5,02	200	< 0,0001
		ЕТР Т-ОЛЛ	4,026	1,13	14,26	0,0320

Примечание – ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

В результате анализа были выделены несколько сильнодействующих факторов (этап достижения ремиссии, ОЛСФ и ЕТР варианты), на фоне влияния которых не было обнаружено значимого влияния других, в том числе и наличия полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные стратегии лечения взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ направлены как на улучшение долгосрочных результатов терапии, так и на минимизацию развития осложнений, связанных с лечением. При дальнейшей деэскалации химиотерапевтического воздействия (протокол ОЛЛ-2016) не отмечено ухудшения показателей ОВ и БРВ (70,7% и 80% в течение 2 лет), по сравнению с программой лечения ОЛЛ-2009 (72,6% и 70,2% в течение 5 лет), ($p > 0,05$) [2]. В литературе представлены единичные публикации, посвященные анализу токсичности химиотерапевтических протоколов ОЛЛ у детей [275]. Профиль осложнений при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 у взрослых больных на этапах лечения различается. Вне зависимости от интенсивности химиотерапевтического воздействия, проявления гематологической токсичности превалируют над негематологической. На всех этапах лечения лейкоцитопения 3-4 степени является наиболее распространенным осложнением у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (протокол ОЛЛ-2016).

Одним из препаратов, обладающим миелотоксическим действием является 6-МП, который применяется практически на всех основных этапах лечения и поддерживающей терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Известно, что у некоторых больных развитие цитопении при терапии 6-МП может быть обусловлено полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* [23]. В нашем исследовании у 11,11% (10 из 90) больных были выявлены аллельные варианты гена *TPMT* и у 5,56% (5 из 90) – гена *NUDT15*, полиморфизмы *TPMT* или *NUDT15* были выявлены у 16,67% (15 из 90). Самым распространенным вариантом по результатам исследования был *TPMT*3A*, что не противоречит представленным данным в литературе [276, 277]. Все больные с полиморфизмами исследуемых генов были только гетерозиготы. Известно, что частота встречаемости гетерозигот выше, по сравнению с гомозиготами: 6-10% против 0,2-0,6% соответственно [6, 10]. Впервые, Schaeffeler и соав. были опубликованы данные об одновременном

носителем двух полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* [278]. Однако в нашем исследовании таких сочетаний не было.

При сравнении клинико-лабораторно-инструментальных данных у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в дебюте заболевания различий в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT* и *NUDT15* получено не было ($p > 0,05$), кроме тенденции к более частой верификации диагноза ОЛСФ у группы больных с исследуемыми полиморфизмами генов ($p = 0,05$). Результаты опубликованных единичных исследований также не выявили статистически достоверных различий по некоторым из анализируемых параметров [24, 279].

Только на этапе консолидации IV при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 «полученная» доза 6-МП была меньше у группы больных с полиморфизмами *TPMT* и *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,02$). В публикации Jang и соавт. продемонстрировано, что у детей с ОЛЛ/ЛБЛ, которые являлись носителями исследуемых аллельных вариантов генов, доза 6-МП достоверно была меньше по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов [14]. Также учеными отмечено, что доза 6-МП статистически значимо различалась у гетерозигот и гомозигот по *TPMT* или *NUDT15*. А гетерозиготы как по *TPMT*, так и по *NUDT15* получили меньшую дозу 6-МП, чем гетерозиготы по одному из аллельных вариантов этих генов, но большую, чем гомозиготы [14]. Другими исследовательскими группами также было продемонстрировано, что больные с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* получили меньшую дозу 6-МП по сравнению с носителями «дикого» типа этих генов [269, 280–282]. В литературе представлены данные и об отсутствии различий в полученной дозе 6-МП у группы больных ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом *NUDT15* [283]. Вероятно, противоречивые данные обусловлены как разным числом больных, включенных в исследования, так и степенью снижения ферментативной активности, которая различается среди аллельных вариантов генов *TPMT*, *NUDT15* [260, 261, 265].

При оценке индивидуальных линий динамики и регрессионной зависимости накопления дозы 6-МП от времени у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15* было отмечено, что на

первых этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016 динамики накопления дозы 6-МП практически не отличались в двух группах, однако примерно после 100 дня терапии (консолидации III-IV) – у группы больных с полиморфизмами исследуемых генов накопление дозы 6-МП было менее выраженным по сравнению с группой больных без них ($p < 0,0001$). Вероятно, это обусловлено более высокими значениями концентраций 6-TGN у группы больных с аллельными вариантами исследуемых генов. Вследствие этого в гемограмме такие показатели количества лейкоцитов и тромбоцитов, при которых необходимо снижать дозу на 50% или отменять 6-МП согласно протоколу ОЛЛ-2016.

По результатам нашего исследования только на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 показания к снижению дозы 6-МП на 50% у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были достоверно чаще определены по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,04$). Достоверных различий в частоте отмен 6-МП на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса *TPMT*, *NUDT15* получено не было ($p > 0,05$). В работе Peregud-Pogorzelski и соавт. было отмечено, что на этапе поддерживающей терапии редукция дозы или отмена 6-МП по причине развития гематологической токсичности у больных с полиморфизмами генов *TPMT* выполнялись чаще, чем у носителей «дикого» типа этого гена [280].

Статистически достоверные различия причин модификации дозы 6-МП согласно протоколу ОЛЛ-2016 у больных в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* были получены только на этапах консолидации III и IV. Показания к отмене 6-МП не различались между исследуемыми группами больных ($p > 0,05$). В литературе не представлено результатов подобных исследований.

Полученные данные анализа осложнений терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 продемонстрировали приемлемую токсичность. На разных этапах терапии были выявлены ассоциации между некоторыми НЛР 6-МП и мутационным статусом генов *TPMT*, *NUDT15*. На II фазе индукции было отмечено, что у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* гепатотоксичность (1-2 степени) была

диагностирована чаще, чем у группы больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,005$). Показания к выполнению заместительной гемокомпонентной терапии у группы больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* были достоверно чаще по сравнению с группой больных без исследуемых полиморфизмов генов на консолидации II ($p = 0,02$). На этапе консолидации V у больных с полиморфизмами *TPMT* и *NUDT15* была отмечена тенденция к более частым и длительным периодам МТА и перерывам в лечении, чем у группы больных с «диким» типом генов *TPMT* и *NUDT15* ($p = 0,01$). В исследовании Нао и соавт., в которое было включено 216 взрослых больных ОЛЛ, продемонстрировано, что у группы больных с полиморфизмами гена *NUDT15* период МТА более длительный и выполнение заместительной гемокомпонентной терапии им необходимо чаще по сравнению с группой больных с «диким» типом *NUDT15* [284]. В другом исследовании достоверно чаще у больных с аллельными вариантами гена *NUDT15* была диагностирована лейкоцитопения и вследствие этого были необходимы перерывы в лечении [285]. Статически достоверных различий в диагностике гепатотоксичности (повышение содержания АЛТ и АСТ) между сравниваемыми группами получено не было.

Таким образом, в нашем исследовании не было показано зависимости между конкретным видом токсичности и наличием полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016.

Концентрации 6-TGN у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были несколько выше, чем у группы больных с «диким» типом этих генов: 352 (22,4-1419,2) пмоль/ 8×10^8 эритроцитов и 296 (25,3-657,2) пмоль/ 10^8 эритроцитов соответственно, но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,7$). Возможно, это обусловлено малой выборкой больных и/или своевременной модификацией дозы 6-МП в зависимости от показателей лейкоцитов и тромбоцитов согласно протоколу лечения ОЛЛ-2016. Исследовательскими группами было подтверждено, что у группы больных с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* значения концентрации 6-TGN выше по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов [248, 286]. В нашей работе у одного больного

с полиморфизмом гена *TPMT*, у которого концентрация 6-TGN составила $22,4 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов на этапе поддерживающей терапии, был диагностирован рецидив ОЛЛ. Концентрация 6-TGN $25,3 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов у больного с «диким» типом *TPMT* была обусловлена самостоятельной отменой препарата. В литературе определены значения концентраций 6-TGN, с которыми ассоциированы как неэффективность терапии 6-МП (6-TGN менее $235 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов), так и высокий риск развития миелотоксичности (6-TGN более $450 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов) [247]. Обратные зависимости были получены при определении концентрации 6-MMP. У группы больных с «диким» типом *TPMT*, концентрации 6-MMP были достоверно выше ($3001,5 (18,9-12711,2) \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов) по сравнению с группой больных с аллельными вариантами этого гена ($578,33 (71,6-1321,5) \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов), $p = 0,021$. Полученные данные соответствуют результатам опубликованных исследований [248, 259, 286]. Не было отмечено корреляций между значениями концентраций 6-TGN, 6-MMP и концентрациями гемоглобина, количеством лейкоцитов, тромбоцитов ($p > 0,05$). В литературе представлены данные об обратной зависимости количества лейкоцитов и значений концентраций 6-TGN [244]. В нашем исследовании была выявлена ассоциация только между значениями концентраций 6-MMP и показателями АЛТ, АСТ ($p = 0,03$), что также подтверждено в исследовании Nygaard и соавт. [287]. Имеются публикации, в которых показано, что лабораторные признаки гепатотоксичности были определены при значении концентраций 6-MMP более $4884 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов в одном исследовании, а по данным другого – более $5700 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов [247, 248]. Таким образом, внедрение в клиническую практику определения концентраций метаболитов 6-TGN и 6-MMP в эритроцитах методом ВЭЖХ является необходимым как для контроля приверженности больного к терапии 6-МП, так и для прогнозирования риска развития гепатотоксичности.

Достоверных различий ОВ у больных в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* не получено – 78% против 70% ($p = 0,26$), что не противоречит данным литературы [20, 282]. В нашем исследовании, у группы

больных с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* показатель БРВ составил 53%, а у группы больных с «диким» типом этих генов – 77% ($p = 0,03$). С целью подтверждения полученных данных был выполнен мультивариантный анализ (модель Кокса) с включением таких доказанных ранее сильнодействующих факторов как: возраст старше 30 лет, иммунофенотипические варианты: ОЛСФ и ЕТР Т-ОЛЛ, этап достижения клинко-гематологической ремиссии – I или II фаза индукции, достижение МОБ-негативной ремиссии на 70 день по протоколу ОЛЛ-2016. Однако не обнаружено значимого влияния на БРВ как наличия полиморфизмов генов *TPMT* или *NUDT15*, так и других факторов, кроме времени достижения клинко-гематологической ремиссии (II фаза индукции – 70 день) и высокоагрессивных вариантов заболевания (ОЛСФ и ЕТР Т-ОЛЛ). Вероятно, некоторая тенденция к более высокой частоте вероятности развития рецидива в группе больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов 17% против 71% ($p = 0,06$) также обусловлена вышеперечисленными факторами. У больных с ОЛСФ достоверно чаще были выявлены аллельные варианты *TPMT* или *NUDT15*, что косвенным образом, видимо, и повлияло на значимое различие БРВ и тенденцию к более высокой вероятности развития рецидива у групп больных с полиморфизмами исследуемых генов. Следовательно, значимым являлось не наличие аллельных вариантов *TPMT* или *NUDT15*, а именно иммунофенотипический вариант заболевания.

Таким образом, показано, что полиморфизмы *TPMT*, *NUDT15*, по крайней мере, в гетерозиготном состоянии, не имеют прогностического значения ни для определения токсичности, ни для долгосрочного прогноза по заболеванию у взрослых больных с Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что развитие определенного спектра осложнений на фоне лечения у некоторых больных может быть обусловлено наличием полиморфизмов генов, которые кодируют белки-транспортёры, рецепторы и ключевые ферменты метаболизма лекарственных препаратов. Препарат 6-МП – это препарат, который включен практически во все современные химиотерапевтические программы лечения на этапах индукции, консолидаций и поддерживающей терапии ОЛЛ/ЛБЛ. Наиболее частым осложнением при терапии 6-МП являются цитопении.

В связи с этим цель нашего исследования заключалась в оценке значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (лечение по протоколу ОЛЛ-2016). Исследования по выявлению аллельных вариантов генов *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) и *NUDT15* (*3, *5) было выполнено методом АС-ПЦР РВ, и по определению метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) – ВЭЖХ. В исследование было включено 90 взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ. Всем больным проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2016 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

У 16,67% (15 из 90) больных были выявлены полиморфизмы генов *TPMT* или *NUDT15*, среди них *TPMT* – у 11,11% (10 из 90) и *NUDT15* – у 5,56% (5 из 90). Ни у одного больного не были определены *TPMT**3B и *NUDT15**5. Носителей гомозигот выявлено не было. Не определено сочетание у одного больного одновременно обоих полиморфизмов исследуемых генов.

Мы не выявили ассоциаций между полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и клиничко-лабораторно-инструментальными данными, кроме некоторой тенденции у группы больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* к более частой диагностике ОЛСФ по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,05$).

При сравнении «полученной» дозы 6-МП на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 было отмечено, что только на консолидации IV группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* получила меньшую дозу

препарата, чем группа больных без исследуемых полиморфизмов генов ($p = 0,02$). С учетом того, что на этом этапе терапии по протоколу ОЛЛ-2016 впервые была назначена комбинация 6-МП и метотрексата, был выполнен анализ, результаты которого подтвердили отсутствие ассоциации полиморфизмов гена *MTHFR* (C667T и/или A1298C) с получением меньшей дозы 6-МП у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ ($p = 0,29$).

Показано, что только на этапе консолидации IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 снижение дозы 6-МП на 50% у группы больных с аллельными вариантами *TPMT* и *NUDT15* выполняли чаще по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,04$). Статистически достоверные различия причин редукции дозы 6-МП на 50% между группами больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом этих генов были получены только на этапах консолидации III и IV при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Однако не продемонстрировано закономерных различий в кратности отмены 6-МП в зависимости от мутационного статуса исследуемых генов ($p > 0,05$).

На некоторых этапах терапии (II фаза индукции, консолидации II и V) при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 были выявлены ассоциации между различными видами гематологической и негематологической токсичности при терапии 6-МП у взрослых больных, включенных в исследование, в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*. Однако не показано четкой закономерности диагностики конкретного вида осложнений при терапии 6-МП на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами исследуемых генов.

Исследование по определению концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) было выполнено у 27 больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на этапе поддерживающей терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Статистически достоверных различий значений концентраций 6-TGN у групп больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и без них получено не было ($p = 0,31$). Значения концентраций 6-MMP были выше в группе больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с наличием полиморфизмов этих генов

($p = 0,02$). Подтверждены корреляции между значениями концентраций 6-ММР и показателями АЛТ и АСТ ($p = 0,03$).

Двухлетняя ОВ достоверно не различалась у больных, включённых в исследование, в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* ($p = 0,23$). В мультивариантном анализе наличие аллельных вариантов *TPMT*, *NUDT15* не является определяющим фактором, влияющим на показатель БРВ.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 не являются дополнительными факторами риска развития токсичности. С одной стороны, вероятной причиной этого является то, что все больные с аллельными вариантами этих генов были только гетерозиготы и ни у одного больного не было сочетания полиморфизмов обоих исследуемых генов. С другой стороны, сопоставимая токсичность у группы больных с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15* при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии, вероятно, обусловлена четкими критериями модификации дозы 6-МП (снижение дозы 6-МП на 50% или отмена препарата) в зависимости от значения показателей общего анализа крови (количество лейкоцитов и тромбоцитов). Возможно, совокупность всех вышеперечисленных факторов нивелирует риск развития токсичности, связанный с терапией 6-МП даже у носителей полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Однако при сопоставимой переносимости препарата на этапе консолидации IV было отмечено, что «полученная» доза 6-МП у группы больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* была достоверно меньше по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов ($p = 0,02$). Также, было показано, что накопление дозы 6-МП после 100 дня терапии происходит менее интенсивно у группы больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом исследуемых генов ($p < 0,0001$).

В процессе данной работы были также определены достоверные факторы риска развития рецидива у больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ: иммунологические

варианты – ОЛСФ и ЕТР Т-ОЛЛ и недостижение клинико-гематологической ремиссии заболевания по окончании II фазы индукции при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

ВЫВОДЫ

1. Лейкоцитопения 3-4 степени является наиболее часто развивающимся осложнением при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

2. Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* были выявлены у 16,65 % (15 из 90): *TPMT* – у 11,11% (10 из 90) и *NUDT15* – у 5,56% (5 из 90) у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследование «ОЛЛ-2016».

3. Только на этапе консолидации IV у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* «полученная» доза 6-МП была меньше по сравнению с больными с «диким» типом этих генов ($p = 0,02$). Показано, что после 100 дня терапии 6-МП у больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* накопление дозы препарата происходит менее интенсивно по сравнению с больными с «диким» типом исследуемых генов ($p < 0,0001$). Редукцию дозы 6-МП у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* выполняли чаще на консолидации IV ($p = 0,02$). Достоверных различий в кратности отмены 6-МП на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса исследуемых генов не получено ($p > 0,05$).

4. На этапах II фазы индукции, консолидации II и V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 были выявлены ассоциации между различными видами гематологической и негематологической токсичности при терапии 6-МП у взрослых больных, включенных в исследование, в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*. Однако не показано четкой закономерности диагностики конкретного вида осложнений при терапии 6-МП на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами исследуемых генов.

5. Подтверждено, что значения концентраций 6-ММР достоверно различаются у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса гена *TPMT* ($p = 0,02$) и коррелируют с показателями АЛТ и АСТ ($p = 0,03$).

6. У взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ полиморфизмы генов

TPMT, *NUDT15* не являются факторами риска развития рецидива при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Строгое выполнение протокола ОЛЛ-2016 и своевременная коррекция дозы 6-МП позволяет минимизировать риск развития цитопений и осложнений, связанных с ними, вне зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

2. Определение концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) методом ВЭЖХ в некоторых случаях позволит определить причину гепатотоксичности и миелотоксичности и, возможно, неудачи терапии, а также оценить приверженность больного к лечению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1. АС-ПЦР РВ – аллель-специфическая полимеразная цепная реакция в реальном времени
2. Алло-ГСК – аллогенные гемопоэтические стволовые клетки
3. АЛТ – аламинаминотрансфераза
4. АСТ – аспарагинаминотрансфераза
5. БМЛУ – белок множественной лекарственной устойчивости
6. БРВ – безрецидивная выживаемость
7. БСВ – бессобытийная выживаемость
8. ВНГ – верхняя граница нормы
9. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
10. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
11. ГКС – глюкокортикостероиды
12. ДИ – доверительный интервал
13. ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
14. ДТТ – дитиотреитол
15. ИТК – ингибиторы тирозинкиназ
16. КО – ксантинооксидаза
17. КТН – концентрирующие транспортеры нуклеозидов
18. ЛБЛ – лимфобластная лимфома
19. МОБ – минимальная остаточная болезнь
20. НЛР – нежелательные лекарственные реакции

21. ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
22. ОЛСФ – острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом
23. ОР – отношение рисков
24. ОСО – относительное стандартное отклонение
25. ПР – полная ремиссия
26. ПЦР – полимеразная цепная реакция
27. ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
28. ПХТ – полихимиотерапия
29. ПЭГ – пегилированная форма аспарагиназы
30. РНК – рибонуклеиновая кислота
31. РТН – равновесные транспортеры нуклеозидов
32. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование
33. ФНО – фактор некроза опухоли
34. ЦНС – центральная нервная система
35. ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
36. *ABL1*, *ABL2* – гены, кодирующие цитоплазматические тирозинкиназы
37. BCL-2 – белок В-клеточной лимфомы 2
38. BCL-XL – очень большой белок В-клеточной лимфомы
39. *BCR::ABL1* – патологический ген, образованный слиянием генов *BCR* и *ABL1*
40. CD – кластер дифференцировки
41. *CDKN1* и *CDKN2A/B* – гены, кодирующие белки, ингибирующие циклинзависимые киназы
42. CPIC – Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики

43. *CRLF2* – цитокиновый рецептор-подобный фактор
44. *DNMT3A* – ген, кодирующий фермент метилтрансферазу 3А
45. *DPK* – дифосфаткиназа
46. *EBF1* – ген, кодирующий транскрипционный фактор EBF1
47. *EED* – ген, кодирующий развитие эмбриональной эктодермы
48. *EGIL* – Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов
49. *EPOR* – ген рецептора эритропоэтина
50. *ETP* – ранние Т-клеточные предшественники
51. *ETV6* – ген, кодирующий транскрипционный фактор ETV6
52. *ETV6::RUNX1* – патологический ген, образованный слиянием генов *ETV6* и *RUNX1*
53. *EZH2* – ген, кодирующий энхансер гомолога-2 белка Zeste (фермент гистон-лизин N-метилтрансфераза)
54. *FDA* – Управление по контролю за продуктами и лекарствами
55. *FLT3* – ген, кодирующий fms-подобную тирозинкиназу 3
56. *FISH* – флуоресцентная гибридизация *in situ*
57. *GMPS* – гуанозинмонофосфатсинтетаза
58. *GTP* – гуанозинтрифосфат
59. *GATA3* – ген, кодирующий транскрипционный фактор GATA3
60. *HGPRT* – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза
61. *HLA* – человеческий лейкоцитарный антиген
62. *iAMP21* – интрахромосомная амплификация хромосомы 21
63. *IKZF1* – ген, кодирующий ДНК-связывающий белок Ikaros

64. *IKZF2* – ген, кодирующий ДНК-связывающий белок семейства Kruppel-Helios
65. *IL7R* – ген, кодирующий альфа-цепь рецептора интерлейкина-7
66. *IL3::IGH* – патологический ген, образованный слиянием генов *IL3* и *IGH*
67. IMPDH – инозинмонофосфатдегидрогеназа
68. ITPase – инозинтрифосфатпирофосфатаза
69. *JAK1*, *JAK2*, *JAK3* – гены янус-киназ рецепторов цитокинов
70. JAK-STAT – сигнальный путь передачи сигнала с рецепторов цитокинов
71. *KMT2A* – ген лизин-специфическая метилтрансфераза 2A
72. *KRAS* – трансформирующий онкоген, который вызывает опухоли при заражении вирусом саркомы Кирстен
73. *LMO2* – ген, кодирующий цистеин-богатый белок, состоящий из двух LIM-доменов
74. *MLL* – миелоидная/лимфоидная или смешанно-клеточная лейкемия
75. *MTHFR* – метилентетрагидрофолатредуктаза
76. MPK – монофосфаткиназа
77. NF-κB – нуклеарный фактор транскрипции
78. NCI CTCAE – Общие критерии токсичности Национального института рака
79. NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть
80. *NRAS* – гомолог вирусного онкогена RAS нейробластомы
81. *NUDT15* – Nudix гидролазы 15
82. *PAX5* – ген, кодирующий транскрипционный фактор Pax-5

83. *PDGFRA* и *PDGFRB* – гены, кодирующие рецептор тромбоцитарных факторов роста, альфа и бета
84. Ph – филадельфийская хромосома
85. *PHF6* – ген, кодирующий PHD пальцевый белок 6
86. Rac 1 – внутриклеточный белок семейства малых GTPase 1
87. *RBI* – ген ретинобластомы 1
88. *RUNX1* – ген, кодирующий транскрипционный фактор RUNX1
89. *SCL-TAL1* – ген, кодирующий транскрипционный фактор TAL1
90. *TCF3::PBX1* – патологический ген, образованный слиянием *TCF3* и *PBX1*
91. *TPMT* – тиопурин-S-метилтрансфераза
92. *WT* – «дикий» тип
93. *WT1* – ген, кодирующий транскрипционные факторы с доменами цинковых пальцев
94. 6-МП – 6-меркаптопурин
95. 6-ММП – 6-метилмеркаптопурин
96. 6-ММР – 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотиды
97. 6-МТГМФ – 6-метилтиогуанинмонофосфат
98. 6-TdGDP – 6-тио-дезоксигуаниндифосфат
99. 6-TdGMP – 6-тио-дезоксигуанинмонофосфат
100. 6-TdGTP – 6-тио-дезоксигуанитрифосфат
101. 6-TGDP – 6-тиогуаниндифосфат
102. 6-TGMP – 6-тиогуанинмонофосфат
103. 6-TGN – 6-тиогуаниновые нуклеотиды

- 104. 6-TGTP – 6-тиогуанинтрифосфат
- 105. 6-TIDP – 6-тиоинозиндифосфат
- 106. 6-TIMP – 6-тиоинозинмонофосфат
- 107. 6-TITP – 6-тиоинозинтрифосфат
- 108. 6-TUA – 6-тиомочевая кислота
- 109. 6-TXMP – 6-тиоксантиозинмонофосфат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паровичникова, Е.Н. Острые В-лимфобластные лейкозы взрослых: выводы из российского проспективного многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 / Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, Б.В. Бидерман, С.Н. Бондаренко, О.А. Гаврилина, Г.А. Басхаева, С.К. Кравченко, И.А. Лукьянова, Л.А. Кузьмина, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, З.Х. Ахмерзаева, О.Ю. Баранова, Т.С. Капорская, Т.В. Рыльцова, Е.Н. Зотина, Е.Е. Зинина, Т.С. Константинова, О.С. Самойлова, К.Д. Капланов, Л.В. Гаврилова, В.А. Лапин, А.С. Приступа, А.С. Елуферьева, Т.Н. Обухова, И.С. Пискунова, И.В. Гальцева, В.Н. Двирный, М.А. Русинов, С.М. Куликов, В.Г. Савченко // *Терапевтический Архив*. – 2017. – Т. 89. – № 7 – С. 10–17.

2. Gavriline, O.A. Interim Results of Russian Acute Lymphoblastic Leukemia (RALL-2016) Study with Centralized MRD-Monitoring and Randomization for Autologous HSCT with Non-Myeloablative Conditioning in Adult Ph-Negative ALL Patients / O.A. Gavriline, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, G.A. Baskhaeva, T.N. Obukhova, J.O. Davydova, A.N. Sokolov, K.I. Zarubina, K.D. Kaplanov, O. Samoiloa, P. Zeinalova, V. Lapin, S.N. Bondarenko, E. Borisenkova, T. Konstantinova, E.E. Zinina, M. Grishunina, J.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, V.G. Savchenko, E. Fokina // *Blood*. – 2019. – Vol. 134, №S1. – P. 5072.

3. Huguet, F. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study / F. Huguet, T. Leguay, E. Raffoux, X. Thomas, K. Beldjord, E. Delabesse, P. Chevallier, A. Buzyn, A. Delannoy, Y. Chalandon, J.P. Vernant, M. Lafage-Pochitaloff, A. Chassevent, V. Lhéritier, E. Macintyre, M.C. Béné, N. Ifrah, H. Dombret // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 911–918.

4. Buckland, P.R. The importance and identification of regulatory polymorphisms and their mechanisms of action / P.R. Buckland // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2006. – Vol. 1762, № 1. – P. 17–28.

5. Everett, J.R. Pharmacometabonomics: the prediction of drug effects using metabolic profiling / J.R. Everett // Handbook of Experimental Pharmacology / ed. by M.C. Michel. – Cham: Springer International Publishing; 2019. – P. 263-299. – ISSN 1865-0325.

6. Colleoni, L. A new thiopurine s-methyltransferase haplotype associated with intolerance to azathioprine / L. Colleoni, D. Kapetis, L. Maggi, G. Camera, E. Canioni, P. Cavalcante, N. Kerlero de Rosbo, F. Baggi, C. Antozzi, P. Confalonieri, R. Mantegazza, P. Bernasconi // Journal of Clinical Pharmacology. – 2013. – Vol. 53, №1. – P. 67–74.

7. Carvalho, A.T.P. Thiopurine-methyltransferase variants in inflammatory bowel disease: prevalence and toxicity in Brazilian patients / A.T.P. Carvalho, B.C. Esberard, R.S.B. Fróes, D.C.M. Rapozo, A.B. Grinman, T.A. Simão, J.C.V.C. Santos, A.J.V. Carneiro, L.F. Ribeiro-Pinto, H.S.P. De Souza // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, №12. – P. 3327–3334.

8. Gastal, G.R. Toxicity of azathioprine: why and when? Analysis of the prevalence of polymorphism in Joinville, SC, Brazil / G.R. Gastal, S. Moreira, C.F. Noble, L.E. Ferreira, P.H.C. De França, M. Pinho // Arquivos de Gastroenterologia. – 2012. – Vol. 49, №2. – P. 130–134.

9. Efrati, E. Distribution of *TPMT* risk alleles for thiopurine [correction of thiopurine] toxicity in the Israeli population / E. Efrati, L. Adler, N. Krivoy, E. Sprecher // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2009. – Vol. 65, №3. – P. 257–262.

10. Wang, L. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions / L. Wang, R. Weinshilboum // Oncogene. – 2006. – Vol. 25, №11. – P. 1629–1638.

11. Adehin, A. Thiopurine S-methyltransferase activity in Nigerians: phenotypes and activity reference values / A. Adehin, O.O. Bolaji // BMC Research Notes. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–5.

12. Coucoutsis, C. Prevalence of thiopurine S-methyltransferase gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease from the island of Crete,

Greece / C. Coucoutsis, G. Emmanouil, G. Goulielmos, O. Sfakianaki, I.E. Koutroubakis, E.A. Kouroumalis // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 29, №11. – P. 1284–1289.

13. Moriyama, T. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity / T. Moriyama, R. Nishii, V. Perez-Andreu, W. Yang, F.A. Klussmann, X. Zhao, T.N. Lin, K. Hoshitsuki, J. Nersting, K. Kihira, U. Hofmann, Y. Komada, M. Kato, R. McCorkle, L. Li, K. Koh, C.R. Najera, S.K.Y. Kham, T. Isobe, Z. Chen, E.K.H. Chiew, D. Bhojwani, C. Jeffries, Y. Lu, M. Schwab, H. Inaba, C.-H. Pui, M.V. Relling, A. Manabe, H. Hori, K. Schmiegelow, A.E.J. Yeoh, W.E. Evans, J.J. Yang // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48, №4. – P. 367–373.

14. Yang, J.J. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia / J.J. Yang, W. Landier, W. Yang, C. Liu, L. Hageman, C. Cheng, D. Pei, Y. Chen, K.R. Crews, N. Kornegay, F.L. Wong, W.E. Evans, C.-H. Pui, S. Bhatia, M.V. Relling // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33, №11. – P. 1235-1242.

15. Liang, D.C. *NUDT15* gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia / D.C. Liang, C.P. Yang, H.C. Liu, T.H. Jaing, S.H. Chen, I.J. Hung, T.C. Yeh, T.H. Lin, C.L. Lai, C.Y. Lai, L.Y. Shih // *Pharmacogenomics Journal*. – 2016. – Vol. 16, №6. – P. 536–539.

16. Chiengthong, K. *NUDT15* c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia / K. Chiengthong, Ch. Ittiwut, S. Muensri, J. Sophonphan, D. Sosothikul, P. Seksan, K. Suppipat, K. Suphapeetiporn, V. Shotelersuk // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101, №1. – P. e24–e26.

17. Tanaka, Y. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a *NUDT15* variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia / Y. Tanaka, M. Kato, D. Hasegawa, K.Y. Urayama, H. Nakadate, K. Kondoh, K. Nakamura, K. Koh, T. Komiyama, A. Manabe // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 171, №1. – P. 109–115.

18. Suzuki, H. Genotyping *NUDT15* can predict the dose reduction of 6-MP for

children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age / H. Suzuki, H. Fukushima, R. Suzuki, S. Hosaka, Y. Yamaki, C. Kobayashi, A. Sakai, K. Imagawa, A. Iwabuchi, A. Yoshimi, T. Nakao, K. Kato, M. Tsuchida, N. Kiyokawa, K. Koike, E. Noguchi, T. Fukushima, R. Sumazaki // *Journal of Human Genetics*. – 2016. – Vol. 61, №9. – P. 797–801.

19. Soler, A.M. *TPMT* and *NUDT15* genes are both related to mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay / A.M. Soler, N. Olano, Y. Méndez, A. Lopes, A. Silveira, A. Dabezies, L. Castillo, J.A. da Luz // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 181, №2. – P. 252–255.

20. Lennard, L. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003 / L. Lennard, C.S. Cartwright, R. Wade, A. Vora // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 170, №4. – P. 550–558.

21. Relling, M.V. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT15* Genotypes: 2018 Update / M.V. Relling, M. Schwab, M. Whirl-Carrillo, G. Suarez-Kurtz, C.- H. Pui, C.M. Stein, A.M. Moyer, W.E. Evans, T.E. Klein, F.G. Antillon-Klussmann, K.E. Caudle, M. Kato, A.E.J. Yeoh, K. Schmiegelow, J.J. Yang // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 105, №5. – P. 1095–1105.

22. Luzum, J.A. Moving Pharmacogenetics into Practice: It's All About the Evidence! / J.A. Luzum, N. Petry, A.K. Taylor, S.L. Driest Van, H.M. Dunnenberger, L.H. Cavallari // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 110, №3. – P. 649–661.

23. Игнатова, А.К. Клинические наблюдения тиопурин-индуцированной миелотоксичности у пациентов с острыми лейкозами и обоснование преимуществ фармакогенетического подхода при назначении 6- меркаптопурина / А.К. Игнатова, И.И. Калинина, Д.А. Евсеев, К.С. Антонова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2021. – Т. 20, №1. – С. 128–135.

24. Чупова, Н. В. Генетический полиморфизм тиопуринметилтрансферазы (*ТПМТ*) у детей с острыми лейкозами, жителей Российской Федерации : ... канд.

мед. наук : 14.00.09 / Чупова Наталья Вадимовна. – М., 2004.–103 с.

25. Deangelo, D.J. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801 / D.J. Deangelo, D. Yu, J.L. Johnson, S.E. Coutre, R.M. Stone, A.T. Stopeck, J.P. Gockerman, B.S. Mitchell, F.R. Appelbaum, R.A. Larson // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 12. – P. 5136–5142.

26. Swerdlow, S.H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, A.D. Pileri, H. Stein, J. Thiele, D.A. Arber, R.P. Hasserjian, M.M. Le Beau, A. Orazi, R. Siebert. – Lyon: IARC Press, 2017. – 588 p.

27. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

28. Jabbour, E. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia / E. Jabbour, S. O'Brien, M. Konopleva, H. Kantarjian // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121, № 15. – P. 2517–2528.

29. Bhojwani, D. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Bhojwani, J.J. Yang, C.-H. Pui // *Pediatric Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 62, № 1. – P. 47–60.

30. Bassan, R. Adult acute lymphoblastic leukaemia/ R. Bassan, G. Gatta, C. Tondini, R. Willemze // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2004. – Vol. 50, № 3. – P. 223–261.

31. Bennett, J.M. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group / J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel, G. Flandrin, D.A. Galton, H.R. Gralnick, C. Sultan // *British Journal of Haematology*. – 1976. – Vol. 33, № 4. – P. 451–458.

32. Harris, N.L. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997 / N.L. Harris, E.S. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H.K. Muller-Hermelink, J. Vardiman, T.A. Lister, C.D. Bloomfield // *Annals of Oncology*. – 1999. – Vol. 10, № 12. – P. 1419–1432.

33. Turkmen, S. A. *BACH2-BCL2L1* fusion gene resulting from a t(6;20)(q15;q11.2) chromosomal translocation in the lymphoma cell line BLUE-1 / S. Turkmen, M. Riehn, E. Klopocki, M. Molkenstin, R. Reinhardt, T. Burmeister // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2011. – Vol. 50, № 6. – P. 389–396.

34. Kaseb, H. *Lymphoblastic Lymphoma* / H. Kaseb, M.A. Tariq, G. Gupta – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

35. McNeer, J.L. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in adolescents and young adults / J.L. McNeer, A. Bleyer // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2018. – Vol. 65, № 6. – P. 1–10.

36. Nowell, P.C. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes / P.C. Nowell, D.A. Hungerford // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1960. – P. 85–109.

37. Paietta, E. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: The Eastern Cooperative Oncology Group experience / E. Paietta, J. Racevskis, J.M. Bennett, D. Neuberg, P.A. Cassileth, J.M. Rowe, P.H. Wiernik // *Leukemia*. – 1998. – Vol. 12, № 12. – P. 1881–1885.

38. Shtivelman, E. *BCR-ABL* RNA in patients with chronic myelogenous leukemia/ E. Shtivelman, R.P. Gale, O. Dreazen, A. Berrebi, R. Zaizov, I. Kubonishi, I. Miyoshi, E. Canaani // *Blood*. – 1987. – Vol. 69, № 3. – P. 971–973.

39. Chan, L.C. A novel *abl* protein expressed in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia positive acute lymphoblastic leukaemia / L.C. Chan, K.K. Karhi, S.I. Rayter, N. Heisterkamp, S. Eridani, R. Powle, Lawler S.D., J. Groffen, J.G. Foulkes, M.F., Greaves M.F., L.M. Wiedemann // *Nature*. – 1987. – Vol. 325, №6105. – P. 635–637.

40. Burmeister, T. Patients' age and *BCR-ABL* frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group / T. Burmeister, S. Schwartz, C.R. Bartram, N. Gökbuget, D. Hoelzer, Th. Eckhard // *Blood*. – 2011. – Vol. 112, №3. – P. 918–919.

41. Lennmyr, E. Survival in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): A report from the Swedish ALL Registry / E. Lennmyr, E. Hulegardh, A.S. Izarra, J. Joelsson,

P. Kozlowski, A. Moicean, B. Tomaszewska, A. Lübking, H. Hallböök // *European Journal of Hematology*. – 2019. – Vol. 103, №2. – P. 88–98.

42. Ziemin-Van, Der P.S. Identification of a gene, *MLL*, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias / Der P.S. Ziemin-Van, N.R. McCabe, H.J. Gill, R. Espinosa, Y. Patel, A. Harden, P. Rubinelli, S.D. Smith, M.M. Lebeau, I.D. Rowley, M.O. Diaz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1991. – Vol. 88, № 23. – P. 10735–10739.

43. Gu, Y. The t(4;11) chromosome translocation of human acute leukemias fuses the *ALL-1* gene, related to *Drosophila trithorax*, to the *AF-4* gene / Y. Gu, T. Nakamura, H. Alder, R. Prasad, O. Canaani, G. Cimino, C.M. Croce, E. Canaani // *Cell*. – 1992. – Vol. 71, № 4. – P. 701–708.

44. Tkachuk, D.C. Involvement of a homolog of *Drosophila trithorax* by 11q23 chromosomal translocations in acute leukemias / D.C. Tkachuk, S. Kohler, M.L. Cleary // *Cell*. – 1992. – Vol. 71, № 4. – P. 691–700.

45. Marschalek, R. Classification of mixed-lineage leukemia fusion partners predicts additional cancer pathways / R. Marschalek // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 85–100.

46. Meyer, C. The *MLL* recombinoome of acute leukemias in 2017 / C. Meyer, T. Burmeister, D. Gröger, R. Marschalek // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 273-284.

47. Shih, L. Characterization of fusion partner genes in 114 patients with de novo acute myeloid leukemia and *MLL* rearrangement / L. Shih, D., Liang, J. Fu, J. Wu, P. Wang, T. Lin, P. Dunn, M. Kuo, T. Tang, T. Lin, C. Lai // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 218–223.

48. Teitell, M.A. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia / M.A. Teitell, P.P. Pandolfi // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2009. – Vol.4. – P. 175-198.

49. Grimwade, D. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial / D. Grimwade, H. Walker, F. Oliver, K. Wheatley, C. Harrison, G. Harrison, J. Rees, I. Hann, R. Stevens, A. Burnett,

A. Goldstone // *Blood*. – 1998. – Vol. 92, № 7. – P. 2322–2333.

50. Biondi, A. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia / A. Biondi, G. Cimino, R. Pieters, C.-H. Pui // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, № 1. – P. 24–33.

51. Gökbuget, N. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia / N. Gökbuget, D. Hoelzer // *Seminars in Hematology*. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 64–75.

52. Pulte, D. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States / D. Pulte, L. Jansen, A. Gondos, A. Katalinic, B. Barnes, M. Rensing, B. Holleczek, A. Eberle, H. Brenner // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e85554.

53. Badar, T. Clinical Outcome of De Novo Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with 11q23/Mixed Lineage Leukemia (*MLL*) Gene Rearrangements / T. Badar, H.M. Kantarjian, S. O'Brien, G. Garcia-Manero, E. Jabbour, R. Garris, N. Pemmaraju, N. Daver, F. Ravandi, J. Cortes, D.A. Thomas. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 5342–5342.

54. Marks, D.I. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFF1* prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial / D.I. Marks, A. V. Moorman, L. Chilton, E. Paietta, A. Enshaie, G. de Wald, C.J. Harrison, A.K. Fielding, L. Foroni, A.H. Goldstone, M.R. Litzow, S.M. Luger, A.K. McMillan, J. Racevskis, J.M. Rowe, M.S. Tallman, P. Wiernik, H.M. Lazarus // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98, № 6. – P. 945–952.

55. Burmeister, T. Monitoring minimal residual disease by quantification of genomic chromosomal breakpoint sequences in acute leukemias with *MLL* aberrations / T. Burmeister, R. Marschalek, B. Schneider, C. Meyer, N. Gökbuget, S. Schwartz, D. Hoelzer, E. Thiel // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 451–457.

56. Van der Velden, V.H.J. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol / V.H.J. Van der Velden, L. Corral, M.G. Valsecchi, M.W.J.C. Jansen, P. De Lorenzo, G. Cazzaniga, E.R. Panzer-Grümayer, M. Schrappe, A. Schrauder, C. Meyer, R. Marschalek, L.L. Nigro, M. Metzler, G. Basso, G. Mann, M.L. Den Boer, A. Biondi, R. Pieters, J.J.M. Van Dongen // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1073–1079.

57. Britten, O. *MLL*-rearranged acute leukemia with t(4;11)(q21;q23)-current

treatment options. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy? / O. Britten, D. Ragusa, S. Tosi, Y.M. Kamel // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 11. – P. 1–22.

58. Pui, C.-H. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region / C.-H. Pui, P.S. Gaynon, J.M. Boyett, J.M. Chessells, A. Baruchel, W. Kamps, L.B. Silverman, A. Biondi, D.O. Harms, E. Vilmer, M. Schrappe, B. Camitta // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, №9321. – P. 1909–1915.

59. Stam, R.W. Targeting *FLT3* in primary *MLL*-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia / R.W. Stam, M.L. Den Boer, P. Schneider, P. Nollau, M. Horstmann, H.B. Beverloo, E. Van Der Voort, M.G. Valsecchi, P. De Lorenzo, S.E. Sallan, S.A. Armstrong, R. Pieters // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 7.– P. 2484–2490.

60. McLean, T.W. *TEL/AML-1* dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia / T.W. McLean, S. Ringold, D. Neuberg, K. Stegmaier, R. Tantravahi, J. Ritz, H.P. Koeffler, S. Takeuchi, J.W. Janssen, T. Seriu, C.R. Bartram, S.E. Sallan, D.G. Gilliland, T.R. Golub // *Blood*. – 1996. – Vol. 88, № 11. – P. 4252–4258.

61. Shurtleff, S.A. *TEL/AML1* fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis / S.A. Shurtleff, A. Buijs, F.G. Behm, J.E. Rubnitz, S.C. Raimondi, M.L. Hancock, G.C. Chan, C.-H. Pui, G. Grosveld, J.R. Downing // *Leukemia*. – 1995. – Vol. 9, № 12. – P. 1985–1989.

62. Forestier, E. Outcome of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: frequent late relapses but good overall survival / E. Forestier, M. Heyman, M.K. Andersen, K. Autio, E. Blennow, G. Borgström, I. Golovleva, S. Heim, K. Heinonen, R. Hovland, J.H. Johannsson, G. Kerndrup, A. Nordgren, R. Rosenquist, B. Swolin, B. Johansson // *British Journal of haematology*. – 2008. – Vol. 140, № 6. – P. 665–672.

63. Loh, M.L. Prospective analysis of *TEL/AML1*-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01 / M.L. Loh, M.A. Goldwasser, L.B. Silverman, W.-M. Poon, S. Vattikuti, A. Cardoso, D.S. Neuberg, K.M. Shannon,

S.E. Sallan, D.G. Gilliland // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 11. – P. 4508–4513.

64. Bhojwani, D. *ETV6-RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy / D. Bhojwani, D. Pei, J.T. Sandlund, S. Jeha, R.C. Ribeiro, J.E. Rubnitz, S.C. Raimondi, S. Shurtleff, M. Onciu, C. Cheng, E. Coustan-Smith, W.P. Bowman, S.C. Howard, M.L. Metzger, H. Inaba, W. Leung, W.E. Evans, D. Campana, M. V. Relling, C.-H. Pui // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, №2. – P. 265–270.

65. Rubnitz, J.E. Prospective analysis of *TEL* gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study / J.E. Rubnitz, D. Wichlan, M. Devidas, J. Shuster, S.B. Linda, J. Kurtzberg, B. Bell, S.P. Hunger, A. Chauvenet, C.-H. Pui, B. Camitta, J. Pullen // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 13. – P. 2186–2191.

66. Lilljebjörn, H. Whole-exome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Lilljebjörn, M. Rissler, C. Lassen, J. Heldrup, M. Behrendtz, F. Mitelman, B. Johansson, T. Fioretos // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, № 7. – P. 1602–1607.

67. Borst, L. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia / L. Borst, A. Wesolowska, T. Joshi, R. Borup, F.C. Nielsen, M.K. Andersen, O.G. Jonsson, P.S. Wehner, F. Wesenberg, B.M. Frost, R. Gupta, K. Schmiegelow // *British Journal of Haematology*. – 2012. – Vol. 157, № 4. – P. 476–482.

68. Цаур, Г.А. Значение определения химерного транскрипта *ETV6-RUNX1* методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников / Г.А. Цаур, Т.О. Ригер, А.М. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, О.В. Стренева, О.В. Макарова, С.В. Цвиренко, Л.И. Савельев, О.Р. Аракаев, Л.Г. Фечина // *Онкогематология*. – 2017. – Т. 12, №14. – С. 57–70.

69. Pui, C.-H. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with response-adapted therapy / C.-H. Pui, D. Pei, S.C. Raimondi, E. Coustan-Smith, S. Jeha, C. Cheng, W.P. Bowman, J.T. Sandlund, R.C. Ribeiro, J.E. Rubnitz, H. Inaba, T.A. Gruber, W.H. Leung, J.J. Yang,

J.R. Downing, W.E. Evans, M. V. Relling, D. Campana // *Leukemia*. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 333–339.

70. Seeger, K. *TEL-AML1* fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Münster Study Group / K. Seeger, H.P. Adams, D. Buchwald, B. Beyermann, B. Kremens, C. Niemeyer, J. Ritter, D. Schwabe, D. Harms, M. Schrappe, G. Henze // *Blood*. – 1998. – Vol. 91, № 5. – P. 1716–1722.

71. Harbott, J. Incidence of *TEL/AML1* fusion gene analyzed consecutively in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse / J. Harbott, S. Viehmann, A. Borkhardt, G. Henze, F. Lampert // *Blood*. – 1997. – Vol. 90, № 12. – P. 4933–4937.

72. Мисюрин, А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых / А.В. Мисюрин // *Клиническая онкогематология*. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 317–323.

73. Пискунова, И. С. Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом : ... канд.мед.наук : 14.01.21 / Пискунова Инга Самвеловна. – М., 2017.–119 с.

74. Mrozek, K. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia / K. Mrózek, D.P. Harper, P.D. Aplan // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 991–1010.

75. Paulsson, K. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia / K. Paulsson, B. Johansson // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 2009. – Vol. 48, № 8. – P. 637–660.

76. Heerema, N.A. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes) / N.A. Heerema, H.N. Sather, M.G. Sensel, T. Zhang, R.J. Hutchinson, J.B. Nachman, B.J. Lange, P.G. Steinherz, B.C. Bostrom, G.H. Reaman, P.S. Gaynon, F.M. Uckun // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18, № 9. – P. 1876–1887.

77. Moorman, A. V. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman, S.M. Richards, M. Martineau, K.L. Cheung.,

H.M. Robinson, G.R. Jalali, J. Broadfield, R.L. Harris, K.E. Taylor, B.E.S. Gibson, I.M. Hann, F.G.H. Hill, S.E. Kinsey, T.O.B. Eden, C.D. Mitchell, C.J. Harrison // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, № 8. – P. 2756–2762.

78. Forestier, E. Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group / E. Forestier, B. Johansson, G. Gustafsson, G. Borgström, G. Kerndrup, J. Johannsson, S. Heim // *British Journal of Haematology*. – 2000. – Vol. 110, № 1. – P. 147–153.

79. Пискунова, Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом / И.С. Пискунова И.С., Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, С.М. Куликов, В.В. Троицкая, О.А. Гаврилина, В.Г. Савченко // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 97, № 7. – С. 30–37.

80. Sutcliffe, M.J. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia / M.J. Sutcliffe, J.J. Shuster, H.N. Sather, B.M. Camitta, J. Pullen, K.R. Schultz, M.J. Borowitz, P.S. Gaynon, A.J. Carroll, N.A. Heerema // *Leukemia*. – 2005. – Vol. 19, №5. – P. 734–740.

81. Harrison, C.J. Three distinct subgroups of hypodiploidy in lymphoblastic leukaemia / C.J. Harrison, A. V Moorman, Z.J. Broadfield, K.L. Cheung, R.L. Harris, G.R. Jalali, H.M Robinson., K.E. Barber, S.M. Richards, C.D. Mitchell, T.O.B. Eden, I.M. Hann, F.G.H. Hill , S.E. Kinsey, B.E.S. Gibson, J. Lilleyman, A. Vora, A.H., Goldstone, I.M. Franklin, J. Durrant, M. Martineau // *British Journal of Haematology*. – 2004. – Vol. 125, № 5. – P. 552–559.

82. Safavi, S. Genetic and epigenetic characterization of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia / S. Safavi, L. Olsson, A. Biloglav, S. Veerla, M. Blendberg, J. Tayebwa, M. Behrendtz, A. Castor, M. Hansson, B. Johansson, K. Paulsson // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, № 40. – P. 42793–42802.

83. Pui, C.-H. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid < 45 line / C.-H. Pui, A.J. Carroll, S.C. Raimondi, V.J. Land, W.M. Crist, J.J. Shuster, D.L. Williams, D.J. Pullen, M.J. Borowitz, F.G. Behm, A.T. Look // Blood. – 1990. – Vol. 75, № 5. – P. 1170–1177.

84. Charrin, C. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy: 2 Possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / C. Charrin, X. Thomas, M. French, Q.H. Le, J. Andrieux, M.J. Mozziconacci, J.L. Lai, C. Bilhou-Nabera, L. Michaux, A. Bernheim, C. Bastard, H. Mossafa, C. Perot, O. Maarek, C. Boucheix, V. Lheritier, A. Delannoy, D. Fiere, N. Dastugue // Blood. – 2004. – Vol. 104, № 8. – P. 2444–2451.

85. Nachman, J.B. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia / J.B. Nachman, N.A. Heerema, H. Sather, B. Camitta, E. Forestier, C.J. Harrison, N. Dastugue, M. Schrappe, C.-H. Pui, G. Basso, L.B. Silverman, G.E. Janka-Schaub // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 4. – P. 1112–1115.

86. Moorman, A. V. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial / A. V. Moorman, C.J. Harrison, G.A.N. Buck, S.M. Richards, L.M. Secker-Walker, M. Martineau, G.H. Vance, A.M. Cherry, R.R. Higgins, A.K. Fielding, L. Foroni, E. Paietta, M.S. Tallman, M.R. Litzow, P.H. Wiernik, J.M. Rowe, A.H. Goldstone, G.W. Dewald // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3189-3197.

87. Ольшанская, Ю.В. Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейный предшественников у детей / Ю.В. Ольшанская, О.И. Солдаткина, Е.Н. Никитин, Н.М. Тимофеева, А.Н. Казакова., О.И. Быданов, Л.И. Жарикова, А.М. Попов, А.А. Червова, С.Н. Лагойко., Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 2. –

C. 97–110.

88. Mühlbacher, V. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high *TP53* mutation frequency of 93 % / V. Mühlbacher, M. Zenger, S. Schnittger, S. Weissmann, F. Kunze, A. Kohlmann, F. Bellos, W. Kern, T. Haferlach, C. Haferlach // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 2014. – Vol. 53, № 6. – P. 524–536.

89. Derrieux, C. A case of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with *IL3-IGH* rearrangement revealed by thromboembolism and marked eosinophilia / C. Derrieux, N. Freynet, J. Frayfer, E. Delabesse, E. Clappier, S. Defasque, Helene H. Broutier, L. Fouillard // *Leukemia & Lymphoma*. – 2018. – Vol. 59, №10. – P. 2489–2492.

90. Russell, L.J. *IGH@* translocations are prevalent in teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukemia and are associated with a poor outcome / L.J. Russell, A. Enshaei, L. Jones, A. Erhorn, D. Masic, H. Bentley, K.S. Laczko, A.K. Fielding, A.H. Goldstone, N. Goulden, C.D. Mitchell, R. Wade, A. Vora, A. V. Moorman, C.J. Harrison // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, № 14. – P. 1453–1462.

91. Esnault, S. Essential mechanisms of differential activation of eosinophils by *IL-3* compared to *GM-CSF* and *IL-5* / S. Esnault, E.A. Kelly // *Critical reviews in Immunology*. – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 429–444.

92. Fournier, B. B-ALL with *t(5;14)(q31;q32)*; *IGH-IL3* rearrangement and eosinophilia: A comprehensive analysis of a peculiar *IGH*-rearranged B-ALL / B. Fournier, E. Balducci, N. Duployez, E. Clappier, W. Cuccuini, C. Arfeuille, A. Caye-Eude, E. Delabesse, E. Bottollier-Lemallaz Colomb, K. Nebral, M.L. Chretien, C. Derrieux, A. Cabannes-Hamy, F. Dumezy, P. Etancelin, O. Fenneteau, J. Frayfer, A. Gourmel, M. Loosveld, G. Michel, G. Nadal, D. Penther, I. Tigaud, E. Fournier, B. Reismüller, A. Attarbaschi, M. Lafage-Pochitaloff, A. Baruchel // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1–8.

93. Tono-oka, T. Hypereosinophilic syndrome in acute lymphoblastic leukemia with a chromosome translocation [*t(5q;14q)*] / T. Tono-oka, Y. Sato, T. Matsumoto, N. Ueno, M. Ohkawa, T. Shikano, T. Takeda // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1984. –

Vol. 12, № 1. – P. 33–37.

94. Chapiro, E. Chromosomal translocations involving the IGH@ locus in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: 29 new cases and a review of the literature / E. Chapiro, I. Radford-Weiss, H.A. Cung, Dastugue, N. Nadal, S. Taviaux, C. Barin, S. Struski, P. Talmant, P. Vandenberghe., M.J. Mozziconacci, I. Tigaud, C. Lefebvre, D. Penther, C. Bastard, E. Lippert, F. Mugneret, S. Romana, O.A. Bernard, C.J. Harrison, L.J. Russell, F. Nguyen-Khac // *Cancer Genetics*. – 2013. – Vol. 206, №5. – P. 162–173.

95. Hunger, S. The t(1;19)(q23;p13) results in consistent fusion of *E2A* and *PBX1* coding sequences in acute lymphoblastic leukemias / S. Hunger, N. Galili, A. Carroll, W. Crist, M. Link, M. Cleary // *Blood*. – 1991. – Vol. 77, № 4. – P. 687–693.

96. Aspland, S.E. The role of *E2A-PBX1* in leukemogenesis / S.E. Aspland, H.H. Bendall, C. Murre // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20, № 40. – P. 5708–5717.

97. Tirado, C.A. A (1;19) translocation involving *TCF3-PBX1* fusion within the context of a hyperdiploid karyotype in adult B-ALL: A case report and review of the literature / C.A. Tirado, D. Shabsovich, L. Yeh, S.T. Pullarkat, L. Yang, M. Kallen, N. Rao // *Biomarker Research*. – 2015. – Vol. 3. – P. 1–6.

98. Khalidi, H.S. Adult precursor-B acute lymphoblastic leukemia with translocations involving chromosome band 19p13 is associated with poor prognosis / H.S. Khalidi, M.R. O'Donnell, M.L. Slovak, D.A. Arber // *Cancer Genetics & Cytogenetics*. – 1999. – Vol. 109, № 1. – P. 58–65.

99. Foa, R. *E2A-PBX1* fusion in adult acute lymphoblastic leukaemia: biological and clinical features / R. Foa, A. Vitale, M. Mancini, A. Cuneo, C. Mecucci, L. Elia, R. Lombardo, G. Saglio, G. Torelli, L. Annino., G. Specchia, E. Damasio, A. Recchia, F. Di Raimondo, E. Morra, E. Volpe, A. Tafuri, P. Fazi, S.P. Hunger, F. Mandelli // *British Journal of Haematology*. – 2003.– Vol. 120, № 3. – P. 484–487.

100. Pui, C.-H. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation / C.-H. Pui, D. Campana, D. Pei, W.P. Bowman, J.T. Sandlund, S.C. Kaste, R.C. Ribeiro, J.E. Rubnitz, S.C. Raimondi, M. Onciu, E. Coustan-Smith, L.E. Kun, S. Jeha, C. Cheng, S.C. Howard, V. Simmons, A. Bayles, M.L. Metzger, J.M. Boyett, W. Leung, R. Handgretinger, J.R. Downing, W.E. Evans, M. V. Relling //

New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360, № 26. – P. 2730–2741.

101. Jeha, S. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/*TCF3-PBX1* / S. Jeha, D. Pei, S.C. Raimondi, M. Onciu, D. Campana, C. Cheng, J.T. Sandlund, R.C. Ribeiro, J.E. Rubnitz, S.C. Howard, J.R. Downing, W.E. Evans, M. V. Relling, C.-H. Pui // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, № 8. – P. 1406-1409.

102. Heerema, N.A. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk Children's Oncology Group studies: A report from the Children's Oncology Group / N.A. Heerema, A.J. Carroll, M. Devidas, M.L. Loh, M.J. Borowitz, J.M. Gastier-Foster, E.C. Larsen, L.A. Mattano, K.W. Maloney, C.L. Willman, B.L. Wood, N.J. Winick, W.L. Carroll, S.P. Hunger, E.A. Raetz // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 27. – P. 3397–3402.

103. Harewood, L. Amplification of *AML1* on a duplicated chromosome 21 in acute lymphoblastic leukemia: A study of 20 cases / L. Harewood, H. Robinson, R. Harris, M.J. Al-Obaidi, G.R. Jalali, M. Martineau, A. V. Moorman, N. Sumption, S. Richards, C. Mitchell, C.J. Harrison // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 547–553.

104. Harrison, C.J. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (*iAMP21*): Cytogenetic characterization and outcome / C.J. Harrison, A.V. Moorman, C. Schwab, A.J. Carroll, E.A. Raetz, M. Devidas, S. Strehl, K. Nebral, J. Harbott, A. Teigler-Schlegel, M. Zimmerman, N. Dastuge, A. Baruchel, J. Soulier, M.F. Auclerc, A. Attarbaschi, G. Mann, B. Stark, G. Cazzaniga, L. Chilton, P. Vandenberghe, E. Forestier, I. Haltrich, S.C. Raimondi, M. Parihar, J.P. Bourquin, T.J. Tchinda, C. Haferlach, A. Vora, S.P. Hunger, N.A. Heerema, O.A. Haas // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 1015–1021.

105. Heerema, N.A. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk Children's Oncology Group studies: a report from the Children's Oncology Group / N.A. Heerema, A.J. Carroll, M. Devidas, M.L. Loh, M.J. Borowitz, J.M. Gastier-Foster, E.C. Larsen, L.A. Mattano, K.W. Maloney,

C.L. Willman, B.L. Wood, N.J. Winick, W.L. Carroll, S.P. Hunger, E.A. Raetz // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 27. – P. 3397–3402.

106. Moorman, A.V. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials / A. V. Moorman, H. Robinson, C. Schwab, S.M. Richards, J. Hancock, C.D. Mitchell, N. Goulden, A. Vora, C.J. Harrison // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 27. – P. 3389–3396.

107. Moorman, A.V. Brief report: prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (*iAMP21*) / A.V. Moorman, S.M. Richards, H.M. Robinson, J.C. Strefford, B.E.S. Gibson, S.E. Kinsey, T.O.B. Eden., A.J. Vora, C.D. Mitchell, C.J. Harrison // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2327–2330.

108. Moorman, A.V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / Moorman A.V. // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101 – № 4 – P. 407–416.

109. Reshmi, S.C. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: A study from the Children's Oncology Group / Reshmi S.C., R.C. Harvey, K.G. Roberts, E. Stonerock, A. Smith, H. Jenkins, I. Chen, M. Valentine, Y. Liu, Y. Li, Y. Shao, J. Easton, D. Payne-Turner, Z. Gu, T.H. Tran, J. V. Nguyen, M. Devidas, Y. Dai, N.A. Heerema, A.J.C. Iii, E.A. Raetz, M.J. Borowitz, B.L. Wood, A.L. Angiolillo, M.J. Burke, W.L. Salzer, P.A. Zweidler-Mckay, K.R. Rabin, W.L. Carroll, J. Zhang, M.L. Loh, C.G. Mullighan, C.L. Willman, J.M. Gastier-Foster, S.P. Hunger // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, № 25. – P. 3352–3361.

110. Chiaretti, S. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913 / S. Chiaretti, M. Messina, I. Della Starza, A. Piciocchi, L. Cafforio, M. Cavalli, A. Taherinasab, M. Ansuinelli, L. Elia, G.A. Petroni, R. la Starza, M. Canichella, A. Lauretti, M.C. Puzzolo, V. Pierini, A. Santoro, O. Spinelli, V. Apicella, S. Capria, F. Di Raimondo, P. de Fabritiis,

C. Papayannidis, A. Candoni, R. Cairoli, M. Cerrano, N. Fracchiolla, D. Mattei, C. Cattaneo, A. Vitale, E. Crea, P. Fazi, C. Mecucci, A. Rambaldi, A. Guarini, R. Bassan, R. Foa // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106, № 6. – P. 1559–1568.

111. Kaczmarska, A. Genomic analyses of pediatric acute lymphoblastic leukemia Ph + and Ph-Like – recent progress in treatment / A. Kaczmarska, P. Sliwa, J. Zawitkowska, M. Lejman // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6411.

112. Roberts, K.G. Why and how to treat Ph-like ALL ? / K.G. Roberts // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 351–356.

113. Roberts K.G. Outcomes of children with BCR-ABL1 – Like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease / K.G. Roberts, D. Pei, D. Campana, D. Payne-Turner, Y. Li, C. Cheng, J.T. Sandlund, S. Jeha, J. Easton, J. Becksfort, J. Zhang, E. Coustan-Smith, S.C. Raimond, W.H. Leung, M. V.Relling, W.E. Evans, J.R. Downing, C.G. Mullighan, C.-H. Pui // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 32, № 27. – P. 3012–3020.

114. Zhang, J. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group / J. Zhang, C.G. Mullighan, R.C. Harvey, G. Wu, X. Chen, M. Edmonson, K.H. Buetow, W.L. Carroll, I. Chen, M. Devidas, D.S. Gerhard, M.L. Loh, G.H. Reaman, M.V. Relling, B.M. Camitta, W.P. Bowman, M.A. Smith, C.L. Willman, J.R. Downing, S.P. Hunger // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 11. – P. 3080–3087.

115. Roberts, K.G. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like Acute lymphoblastic leukemia / K.G. Roberts, Y. Li, D. Payne-Turner, R.C. Harvey, Y.L. Yang, D. Pei, K. McCastlain, L. Ding, C. Lu, G. Song, J. Ma, J. Becksfort, M. Rusch, S.C. Chen, J. Easton, J. Cheng, K. Boggs, N. Santiago-Morales, I. Iacobucci, R.S. Fulton, J. Wen, M. Valentine, C. Cheng, S.W. Paugh, M. Devidas, I.M. Chen, S. Reshmi, A. Smith, E. Hedlund, P. Gupta, P. Nagahawatte, G. Wu, X. Chen, D. Yergeau, D. Vadodaria, H. Mulder, H. Winick, E.C. Larsen, W.L. Carroll, N.A. Heerema, A.J. Carroll, G. Grayson, S.K. Tasian, A.S. Moore, F. Keller, M. Frei-Jones, J.A. Whitlock, E.A. Raetz, D.L. White, T.P. Hughes, J.M. Guidry Auvil, M.A. Smith, G. Marcucci,

C.D. Bloomfield, K. Mrozek, J. Kohlschmidt, W. Stock, S.M. Kornblau, M. Konopleva, E. Paietta, C.-H. Pui, S. Jeha, M.V. Relling, W.E. Evans, D.S. Gerhard, J.M. Gastier-Foster, E. Mardis, R.K. Wilson, M.L. Loh, J.R. Downing, S.P. Hunger, C.L. Willman, J. Zhang, C.G. Mullighan // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 1005–1015.

116. Attarbaschi, A. Treatment outcome of *CRLF2*-rearranged childhood acute lymphoblastic leukaemia: a comparative analysis of the AIEOP-BFM and UK NCRI-CCLG study groups / A. Attarbaschi, M. Morak, G. Cario, G. Cazzaniga, H.M. Ensor, T. te Kronnie, J. Bradtke, G. Mann, E. Vendramini, C. Palmi, C. Schwab, L.J. Russell, M. Schrappe, V. Conter, C.D. Mitchell, S. Strehl, M. Zimmermann, U. Pötschger, C.J. Harrison, M. Stanulla, R. Panzer-Grümayer, O.A. Haas, A.V. Moorman // *British Journal of Haematology*. – 2012. – Vol. 158, № 6. – P. 772-777.

117. Russell, L.J. Deregulated expression of cytokine receptor gene, *CRLF2*, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / L.J. Russell, M. Capasso, I. Vater, T. Akasaka, O.A. Bernard, M.J. Calasanz, T. Chandrasekaran, E. Chapiro, S. Gesk, M. Griffiths, D.S. Guttery, C. Haferlach, L. Harder, O. Heidenreich, J. Irving, L. Kearney, F. Nguyen-Khac, L. Machado, L. Minto, A. Majid, A. V. Moorman, H. Morrison, V. Rand, J.C. Strefford, C. Schwab, H. Tönnies, M.J.S., Dyer Siebert, C.J. Harrison // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 13. – P. 2688–2698.

118. Cario, G. Presence of the *P2RY8-CRLF2* rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol / G. Cario, M. Zimmermann, R. Romey, S. Gesk, I. Vater, J. Harbott, A. Schrauder, A. Moericke, S. Izraeli, T. Akasaka, M.J.S. Dyer, R. Siebert, M. Schrappe, M. Stanulla // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 26. – P. 5393–5397.

119. Mullighan, C.G. Rearrangement of *CRLF2* in B-progenitor - and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia / C.G. Mullighan, J.R. Collins-Underwood, L.A.A. Phillips, M.G. Loudin, W. Liu, J. Zhang, J. Ma, E. Coustan-Smith, R.C. Harvey, C.L. Willman, F.M. Mikhail, J. Meyer, A.J. Carroll,

R.T. Williams, J. Cheng, N.A. Heerema, G. Basso, A. Pession, C.-H. Pui, S.C. Raimondi, S.P. Hunger, J.R. Downing, W.L. Carroll, K.R. Rabin // *Nature genetics*. – 2009. – Vol. 41, № 11. – P. 1243–1246.

120. Watowich, S.S. The erythropoietin receptor / S.S. Watowich // *Journal of Investigative Medicine*. – 2011. – Vol. 59, № 7. – P. 1067–1072.

121. Iacobucci, I. Truncating erythropoietin receptor rearrangements in acute lymphoblastic leukemia / I. Iacobucci, Y. Li, K.G. Roberts, S.M. Dobson, J.C. Kim, D. Payne-Turner, R.C. Harvey, M. Valentine, K. McCastlain, J. Easton, D. Yergeau, L.J. Janke, Y. Shao, I.-M.L. Chen, M. Rusch, S. Zandi, S.M. Kornblau, M. Konopleva, E. Jabbour, E.M. Paietta, J.M. Rowe, C.-H. Pui, J. Gastier-Foster, Z. Gu, S. Reshmi, M.L. Loh, J. Racevskis, M.S. Tallman, P.H. Wiernik, M.R. Litzow, C.L. Willman, J.D. McPherson, J.R. Downing, J. Zhang, J.E. Dick, S.P. Hunger, C.G. Mullighan // *Cancer cell*. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 186–200.

122. Loh, M.L. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET project. / M.L. Loh, J. Zhang, R.C. Harvey, K.K. Roberts, D. Payne-Turner, Kang, Wu, X. Chen, J. Becksfort, M. Edmonson, K.H. Buetow, W.L. Carroll, I.-M. Chen, B. Wood, M.J. Borowitz, M. Devidas, D.S. Gerhard, P. Bowman, E. Larsen, N. Winick, E. Raetz, M. Smith, J.R. Downing, C.L. Willman, C.G. Mullighan, S.P. Hunger // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 3. – P. 485–488.

123. Chiaretti, S. *BCR/ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? / S. Chiaretti, M. Messina, R. Foa // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125, № 2. – P. 194–204.

124. Bassan, R. New approaches to the management of adult acute lymphoblastic leukemia / R. Bassan, J.P. Bourquin, D.J. De Angelo, S. Chiaretti // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 35. – P. 3504–3519.

125. Bardelli, V. T-cell acute lymphoblastic leukemia: Biomarkers and their clinical usefulness / V. Bardelli, S. Arniani, V. Pierini, D. Di Giacomo, T. Pierini, P. Gorello, C. Mecucci, R. La Starza // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, № 8. – P. 1–20.

126. Sin, C.-F. Early T-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia: diagnosis,

updates in molecular pathogenesis, management, and novel therapies / C.-F. Sin, P.-H.M. Man // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 750789.

127. Coustan-Smith, E. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia / E. Coustan-Smith, C.G. Mullighan, M. Onciu, F.G. Behm, S.C. Raimondi, D. Pei, C. Cheng, X. Su, J.E. Rubnitz, G. Basso, A. Biondi, C.-H. Pui, J.R.Downing, D.Campana // *The Lancet Oncology*. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 147–156.

128. Jain, N. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: A high-risk subtype / N. Jain, A. V. Lamb, S. O'Brien, F. Ravandi, M. Konopleva, E. Jabbour, Z. Zuo, J. Jorgensen, P. Lin, S. Pierce, D. Thomas, M. Rytting, G. Borthakur, T.Kadia, J.Cortes, H.M. Kantarjian, J.D. Khoury // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 15. – P. 1863–1869.

129. Bond, J. Early Response – Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia : A Group for Research on Early Response / J. Bond, C. Graux, L. Lhermitte, D., Lara T. Cluzeau, T. Leguay, A. Cieslak, A. Trinquand, C. Pastoret, M. Belhocine, S. Spicuglia, V. Lheritier, S. Leprêtre, X. Thomas, F. Huguet, N. Ifrah, H. Dombret, E. Macintyre, N. Boissel, V. Asnafi // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, № 23. – P. 2683–2691.

130. Allen, A. Early T-cell precursor leukemia/lymphoma in adults and children / A. Allen , A. Sireci, A. Colovai, K. Pinkney, M. Sulis, G. Bhagat, B. Alobeid // *Leukemia Research*. – 2013. – Vol. 37, № 9. – P. 1027–1034.

131. Dunsmore, K.P. Children's Oncology Group AALL0434: A phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia / K.P. Dunsmore, S.S. Winter, M. Devidas, B.L. Wood, N. Esiashvili // *Journal of Clinical Oncology*. – Vol. 38, № 28. – P. 3282-3293

132. Litzow, M.R. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults / M.R. Litzow, A.A. Ferrando // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, № 7. – P. 833–841.

133. Sedick, Q. Natural Killer Cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma: Case Report and review of the recent literature / Q. Sedick, S. Alotaibi, S. Alshieban, K. Ben Naheet, G. Elyamany // *Case Reports in Oncology*. – 2017. – Vol. 10, № 2. –

P. 588–595.

134. Acute Leukemias / ed. by P.P. Piccaluga. – London: IntechOpen, 2021. – 322 p. – ISBN 978-1-83881-169-3.

135. Seibel, N.L. Acute lymphoblastic leukemia: an historical perspective / N.L. Seibel // Hematology American Society of Hematology Education Program. – 2008. – P.365.

136. Kato, M. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia / M. Kato, A. Manabe // Pediatrics international. – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 4–12.

137. Nielsen, S.N. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): a prospective substudy of a phase 3 trial / S.N. Nielsen, K. Grell, J. Nersting, J. Abrahamsson, B. Lund, J. Kanerva, Ó.G. Jónsson, G. Vaitkeviciene, K. Pruunsild, L.L. Hjalgrim, K. Schmiegelow // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 515–524.

138. Moon, W. Recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease / W. Moon, E.V. Loftus // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2016. – Vol. 43, № 8. – P. 863–883.

139. Roberts, K.G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults / K.G. Roberts // Hematology. – 2018. – Vol. 2018, № 1. – P. 137–145.

140. Sas, V. Approach to the adult acute lymphoblastic leukemia patient / V. Sas, V. Moisiu, P. Teodorescu, S. Tranca, L. Pop, S. Iluta, S. Pasca, C. Blag, S. Man, A. Roman, A. Constantinescu, I. Rus, M. Buse, B. Fetica, M. Marian, C. Selicean, I. Berindan-Neagoe, B. Petrushev, H. Bumbea, A. Tanase, M. Zdrenghia, S. Fuji, S. Kitano, C. Tomuleasa // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – V. 8, № 8. – P. 1175.

141. Boer, N.K.H. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives / N.K.H. Boer, L. Peyrin-Biroulet, B. Jharap, J.D. Sanderson, B. Meijer, I. Atreya, M.L. Barclay, J.-F. Colombel, A. Lopez, L. Beaugerie, A.M. Marinaki, A.A. van Bodegraven, M.F. Neurath // Journal of Crohn's & Colitis. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 610–620.

142. Oshima, K. Mutational and functional genetics mapping of chemotherapy resistance mechanisms in relapsed acute lymphoblastic leukemia / K. Oshima, J. Zhao, P. Pérez-Durán, J.A. Brown, J.A. Patiño-Galindo, T. Chu, A. Quinn, T. Gunning, L. Belver, A. Ambesi-Impiombato, V. Tosello, Z. Wang, M.L. Sulis, M. Kato, K. Koh, M. M Paganin, G. Basso, M. Balbin, C. Nicolas, J.M. Gastier-Foster, M. Devidas, M.L. Loh, E. Paietta, M.S. Tallman, J.M., M. Rowe Litzow, M.D. Minden, J. Meijerink, R. Rabadan, A. Ferrando // *Nature Cancer*. – 2020. – Vol. 1, № 11, – P. 1113–1127.

143. Styczynski, J. In vitro drug resistance profiles of adult versus childhood acute lymphoblastic leukaemia / J. Styczynski, R. Pieters, D.R. Huismans, G.J. Schuurhuis, M. Wysocki, A.J. Veerman // *British Journal of Haematology*. – 2000. – Vol. 110, № 4. – P. 813–818.

144. Aribi, A. Biphenotypic acute leukaemia : a case series / A. Aribi, C. Bueso-ramos, Z. Estrov, S.O. Brien, F. Giles, S. Faderl, P. Kebriaei, S. Pierce, H. Kantarjian // *British Journal of Haematology*. – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 213–216.

145. Rubnitz, J.E. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St. Jude Children’s Research Hospital / J.E. Rubnitz, M. Onciu, S. Pounds, S. Shurtleff, X. Cao, S.C. Raimondi, F.G. Behm, D. Campana, B.I. Razzouk, R.C. Ribeiro, J.R. Downing, C.-H. Pui // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 21. – P. 5083–5089.

146. Zheng, C. What is the optimal treatment for biphenotypic acute leukemia ? / C. Zheng, J. Wu, X. Liu, K. Ding, X. Cai, W. Zhu // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 9, №12. – P. 1778–1780.

147. Demina, I. Heterogeneity of childhood acute leukemia with mature B-cell immunophenotype / I. Demina, E. Zerkalenkova, O. Illarionova, Y. Olshanskaya, T. Verzhbitskaya, A. Semchenkova, G. Tsaurov, E. Rusanova, M. Belogurova, L. Baidun, S. Plyasunova, T. Konyuhova, A. Kazakova, L. Fechina, G. Novichkova, E. Samochatova, N.Myakova, A. Maschan, A.M. Popov // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 145, № 11. – P. 2803–2811.

148. Berry, D.A. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis / D.A. Berry, S. Zhou, H. Higley, L. Mukundan, S. Fu, G.H. Reaman, B.L. Wood, G.J. Kelloff, J.M. Jessup,

J.P. Radich // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. e170580

149. Brüggemann, M. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia / M. Brüggemann, T. Raff, T. Flohr, N. Gökbuget, M. Nakao, J. Droese, S. Lüschen, C. Pott, M. Ritgen, U. Scheuring, H.A. Horst, E. Thiel, D. Hoelzer, C.R. Bartram, M. Kneba // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 3. – P. 1116–1123.

150. Fielding, A.K. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993 / A.K. Fielding, J.M. Rowe, S.M. Richards, G. Buck, A. V. Moorman, I.J. Durrant, D.I. Marks, A.K. McMillan, M.R. Litzow, H.M. Lazarus, L. Foroni, G. Dewald, I.M. Franklin, S.M. Luger, E. Paietta, P.H. Wiernik, M.S. Tallman, A.H. Goldstone // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 19. – P. 4489–4496.

151. Dombret, H. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - results of the prospective multicenter LALA-94 trial / H. Dombret, J. Gabert, J.M. Boiron, F. Rigal-Huguet, D. Blaise, X. Thomas, A. Delannoy, A. Buzyn, C. Bilhou-Nabera, J.M. Cayuela, P. Fenaux, J.H. Bourhis, N. Fegueux, C. Charrin, C. Boucheix, V. Lhéritier, H. Espérou, E. MacIntyre, J.P. Vernant, D. Fièrè // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 7. – P. 2357–2366.

152. Hallbook, H. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: The Swedish Adult ALL Group experience / H. Hallbook, H. Hagglund, D. Stockelberg, P.G. Nilsson, K. Karlsson, M. Björkholm, M. Linderholm, A. Wahlin, O. Linder, B. Smedmyr // *Bone Marrow Transplantation*. – 2005. – Vol. 35, № 12. – P. 1141–1148.

153. Fielding, A.K. UKALLXII/ECOG2993: Addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia / A.K. Fielding, J.M. Rowe, G. Buck, L. Foroni, G. Gerrard, M.R.Litzow, H. Lazarus, S.M. Luger, D.I. Marks, A.K. McMillan, A. V. Moorman, B. Patel, E. Paietta, M.S. Tallman, A.H. Goldstone // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, № 6. –

P. 843–850.

154. Yanada, M. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group / M. Yanada, J. Takeuchi, I. Sugiura, H. Akiyama, N. Usui, F. Yagasaki, T. Kobayashi, Y. Ueda, M. Takeuchi, S. Miyawaki, A. Maruta, N. Emi, Y. Miyazaki, S. Ohtake, I. Jinnai, K. Matsuo, T. Naoe, R. Ohno // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 460–466.

155. Chalandon, Y. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia / Y. Chalandon, X. Thomas, S. Hayette, J.M. Cayuela, C. Abbal, F. Huguet, E. Raffoux, T. Leguay, P. Rousselot, S. Lepretre, M. Escoffre-Barbe, S. Maury, C. Berthon, E. Tavernier, J.F. Lambert, M. Lafage-Pochitaloff, V. Lhéritier, S. Chevret, N. Ifrah, H. Dombret // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, № 24. – P. 3711–3719.

156. Ribera, J.-M. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation / J.-M. Ribera, O. García, P. Montesinos, S. Brunet, E. Abella, M. Barrios, J. González-Campos, P. Bravo, M.-L. Amigo, J.-M. Hernández-Rivas // *British Journal of Haematology*. – 2012. – Vol. 159, № 1. – P. 78–81.

157. Chiaretti, S. Chemotherapy and transplant for adult Ph + of the GIMEMA LAL 0904 study / S. Chiaretti S., A. Vitale, M. Vignetti, A. Piciocchi, P. Fazi, L. Elia, B. Falini, F. Ronco, F. Ferrara, P. De Fabritiis, M. Luppi, G. La Nasa, A. Tedeschi, C. Califano, R. Fanin, F. Dore // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101, № 12. – P. 1544–1552.

158. Foa, R. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia / R. Foa, A. Vitale, M. Vignetti, G. Meloni, A. Guarini, M.S. De Propriis, L. Elia, F. Paoloni, P. Fazi, G. Cimino, F. Nobile, F. Ferrara, C. Castagnola, S. Sica, P. Leoni, E. Zuffa, C. Fozza, M. Luppi, A. Candoni, I. Iacobucci // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 25. – P. 6521–6528.

159. Jabbour, E. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study / E Jabbour., N.J. Short, F. Ravandi, X. Huang, N. Daver, C.D. DiNardo, M. Konopleva, N. Pemmaraju, W. Wierda, G. Garcia-Manero, K. Sasaki, J. Cortes, R. Garris, J.D. Khoury, J. Jorgensen, N. Jain, J. Alvarez, S. O'Brien, H. Kantarjian // *The Lancet Haematology*. – 2018. – Vol. 5, № 12. – P. e618–e627.

160. Daver, N. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia / N. Daver, D. Thomas, F. Ravandi, J. Cortes, R. Garris, E. Jabbour, G. Garcia-Manero, G. Borthakur, T. Kadia, M. Rytting, M. Konopleva, H. Kantarjian, S.O. Brien // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 5. – P. 653–661.

161. Soverini, S. Next-generation sequencing for *BCR-ABL1* kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia : a position paper / S. Soverini, E. Abruzzese, M. Bocchia, M. Bonifacio, S. Galimberti, A. Gozzini, A. Iurlo, L. Luciano, P. Pregno, G. Rosti, G. Saglio // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – Vol. 5, №1. – P. 131.

162. Басхаева, Г. А. Определение мутационного статуса гена *IKZF1* при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых : ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Басхаева Галина Александровна. – М., 2018.–120 с.

163. Martinelli, G. *IKZF1* (Ikaros) deletions in *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: A GIMEMA AL WP report / G. Martinelli, I. Iacobucci, C.T. Storlazzi, M. Vignetti, F. Paoloni, D. Cilloni, S. Soverini, A. Vitale, S. Chiaretti, G. Cimino, G. Papayannidis, S. Paolini, L. Elia, P. Fazi, G. Meloni, S. Amadori, G. Saglio, F. Pane, M. Baccharani, R. Foà // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, № 31. – P. 5202–5207.

164. Iacobucci, I. *CDKN2A/B* alterations impair prognosis in adult *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia patients / I. Iacobucci I., A. Ferrari, A. Lonetti,

C. Papayannidis, F. Paoloni, S. Trino, C.T. Storlazzi, E. Ottaviani, F. Cattina, L. Impera, M.C. Abbenante, M. Vignetti, A. Vitale, L. Potenza, S. Paolini, S. Soverini, F. Pane, M. Luppi, R. Foà, M. Baccharani, G. Martinelli // *Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17, № 23. – P. 7413–7423.

165. Fedullo, A.L. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia / A.L. Fedullo, M. Messina, L. Elia, A. Piciocchi, V. Gianfelici, A. Lauretti, S.Soddu, M.C. Puzzolo, C. Minotti, F. Ferrara, B. Martino, P. Chiusolo, V. Calafiore, S. Paolini, M. Vignetti, A. Vitale, A. Guarini, R. Foà, S. Chiaretti // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104, № 2. – P. 312–318.

166. Slayton, W.B. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children’s Oncology Group trial AALL0622 / W.B. Slayton, K.R. Schultz, J.A. Kairalla, M. Devidas, X. Mi, M.A. Pulsipher, B.H. Chang, C. Mullighan, I. Iacobucci, L.B. Silverman, M.J. Borowitz, A.J. Carroll, N.A. Heerema, J.M. Gastier Foster, B.L. Wood, S.L. Mizrahy, T. Merchant, V.I. Brown, L. Sieger, M.J. Siegel, E.A. Raetz, N.J. Winick, M.L. Loh, W.L. Carroll, S.P. Hunger // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 22. – P. 2306–2313.

167. Kim, M. Impact of *IKZF1* deletions on long-term outcomes of allo-SCT following imatinib-based chemotherapy in adult Philadelphia chromosome-positive ALL / M. Kim, J. Park, D.W. Kim, Y.J. Kim, Y.W. Jeon, J.H. Yoon, S.H. Shin, S.A. Yahng, S.E. Lee, B.S. Cho, K.S. Eom, H.J. Kim, C.K. Min, S.G. Cho, Y. Kim, J.W. Lee, K. Han, W.S. Min, S. Lee // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 50, № 3 – P. 354–362.

168. Pfeifer, H. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia / H. Pfeifer, B. Wassmann, W. Bethge, J. Dengler, M. Bornhäuser, M. Stadler, D. Beelen, V. Vucinic, T. Burmeister, M. Stelljes, C. Faul, P. Dreger, A. Kiani, K. Schäfer-Eckart, R. Schwerdtfeger, E. Lange, B. Kubuschok, H.A. Horst, M. Gramatzki, P. Brück, H. Serve, D. Hoelzer, N. Gökbüget, O.G. Ottmann // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 1254–1262.

169. Akahoshi, Y. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome - positive acute lymphoblastic leukemia / Y. Akahoshi, S. Nishiwaki, S. Mizuta, K. Ohashi, N. Uchida, M. Tanaka, T. Fukuda, Y. Ozawa. // *Cancer Science*. – 2019. – Vol. 110, № 10. – P. 3255–3266.

170. Zerbit, J. Asciminib and ponatinib combination in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia / J. Zerbit, J. Tamburini, L. Goldwirt, J. Decroocq, J.M. Cayuela, N. Chapuis, A. Contejean, R. Batista, D. Bouscary, L. Willems // *Leukemia & Lymphoma*. – 2021. – Vol. 62, № 14. – P. 3558–3560.

171. Зарубина, К. И. Молекулярно-генетические маркеры эффективности химиотерапевтического воздействия у больных острыми лимфобластными лейкозами : ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Зарубина Ксения Игоревна. – М., 2021. – 172 с.

172. Pui, C.-H. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia / C.-H. Pui, W.E. Evans // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, № 2. – P. 166-178.

173. Inaba, H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia / H. Inaba, C.-H. Pui // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1096–1106.

174. Wyllie, A.H. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation / A.H. Wyllie // *Nature*. – 1980. – Vol. 284, №5756. – P. 555–556.

175. Arya, S.K. Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma-interferon messenger RNA / S.K. Arya, F. Wong-Staal, R.C. Gallo // *The Journal of Immunology*. – 1984. – Vol. 133, № 1. – P. 273–276.

176. Schuchard, M. Steroid hormone regulation of nuclear proto-oncogenes / M. Schuchard, J.P. Landers, N.P. Sandhu, T.C. Spelsberg // *Endocrine reviews*. – 1993. – Vol. 14, № 6. – P. 659–669.

177. Harmon, J.M. Dexamethasone induces irreversible G1 arrest and death of a human lymphoid cell line / J.M. Harmon, M.R. Norman, B.J. Fowlkes, E.B. Thompson // *Journal of Cellular Physiology*. – 1979. – Vol. 98, № 2. – P. 267–278.

178. Iacobelli, S. Glucocorticoid receptor determinations in leukemia patients using cytosol and whole-cell assays / S. Iacobelli, V. Natoli, P. Longo, F.O. Ranelletti,

G. De Rossi, D. Pasqualetti, F. Mandelli, R. Mastrangelo // *Cancer research*. – 1981. – Vol. 41, № 10. – P. 3979–3984.

179. Ichii, S. Stability of receptor complexes in the rat liver bound to glucocorticoids of different biopotencies / S. Ichii, Y. Satoh, M. Izawa, K. Iwasaki // *Endocrinologia Japonica*. – 1984. – Vol. 31, № 5. – P. 583–594.

180. Lippman, M.E. Glucocorticoid-binding proteins in human acute lymphoblastic leukemic blast cells / M.E. Lippman, R.H. Halterman, B.G. Leventhal, S. Perry, E.B. Thompson // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1973. – Vol. 52, №7. – P. 1715–1725.

181. Ponec, M. Glucocorticoids: binding affinity and lipophilicity / M. Ponec, J. Kempenaar, B. Shroot, J.C. Caron // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1986. – Vol. 75, №10. – P. 973–975.

182. Jones, B. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia / B. Jones, A.I. Freeman, J.J. Shuster, C. Jacquillat, M. Weil, C. Pochedly, L. Sinks, L. Chevalier, H.M. Maurer, K. Koch // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1991. – Vol. 19, №4. – P. 269–275.

183. Schrappe, M. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (all): results of an international randomized trial in 3655 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000) / M. Schrappe, M. Zimmermann, A. Möricke, G. Mann, M.G. Valsecchi, C.R. Bartram, A. Biondi, R. Panzer-Grümayer, A. Schrauder, F. Locatelli, A. Reiter, G. Basso, F. Niggli, M. Aricò, V. Conter // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, №11. – P. 7.

184. Vrooman, L.M. Postinduction dexamethasone and individualized asparaginase dosing are each associated with superior event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI-ALL consortium protocol 00-01 / L.M. Vrooman, D.S. Neuberg, K.E. Stevenson, J.G. Supko, S.E. Sallan, L.B. Silverman // *Blood* – 2009. – Vol. 114, №22. – P. 321.

185. Franca, R. Genome wide association studies for treatment-related adverse effects of pediatric acute lymphoblastic leukemia / Franca R., Zudeh G., Lucafò M.,

Decorti G., Stocco G. // WIREs Mechanisms of Disease – 2020. – Vol. 13 – № 3 – P. 1–26.

186. Malangu, N. Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs – Mechanisms and Risks Factors / N. Malangu. – London: IntechOpen, 2018. –162 p. – ISBN 978-1-78923-139-7.

187. McGowan, J.V. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity / J.V. McGowan, R. Chung, A. Maulik, I. Piotrowska, J.M. Walker, D.M. Yellon // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2017. – Vol. 31, №1. – P. 63–75.

188. Von Hoff, D.D. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D.D. Von Hoff, M.W. Layard, P. Basa, H.L.J. Davis, A.L. Von Hoff, M. Rozenzweig, F.M. Muggia // Annals of Internal Medicine. – 1979. – Vol. 91, №5. – P. 710–717.

189. Hahn, V.S. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies / V.S. Hahn, D.J. Lenihan, B. Ky // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3, №2. – P. e000665.

190. Lipshultz, S.E. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia / S.E. Lipshultz, N. Rifai, V.M. Dalton, D.E. Levy, L.B. Silverman, S.R. Lipsitz, S.D. Colan, B.L. Asselin, R.D. Barr, L.A. Clavell, C.A. Hurwitz, A. Moghrabi, Y. Samson, M.A. Schorin, R.D. Gelber, S.E. Sallan // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, №2. – P. 145–153.

191. Cardinale, D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, I. Tedeschi, C.A. Meroni, F. Veglia, M. Civelli, G. Lamantia, N. Colombo, G. Curigliano, C. Fiorentini, C.M. Cipolla // Circulation. – 2015. – Vol. 131, №22. – P. 1981–1988.

192. Kero, A.E. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of early-onset cancer: a population-based study / A.E. Kero, L.S. Järvelä, M. Arola, N. Malila, L.M. Madanat-Harjuoja, J. Matomäki, P.M. Lähteenmäki // International Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 134, №3. – P. 664–673.

193. Jordan, M.A. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations / M.A. Jordan, R.J. Toso, D. Thrower, L. Wilson //

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1993. – Vol. 90, №20. – P. 9552–9556.

194. Madsen, M.L. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review / M.L. Madsen, H. Due, N. Ejkskjær, P. Jensen, J. Madsen, K. Dybkær // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 84, №3. – P. 471–485.

195. Kavcic, M. Electrophysiological studies to detect peripheral neuropathy in children treated with vincristine / M. Kavcic, B. Koritnik, M. Krzan, O. Velikonja, T. Prelog, M. Stefanovic, M. Debeljak, J. Jazbec // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2017. – Vol. 39, №4. – P. 266–271.

196. Mokhtar, G.M. A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study / G.M. Mokhtar, S.Y. Shaaban, N.S. Elbarbary, W.A. Fayed // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2010. – Vol. 32, №8. – P. 594–600.

197. Adhikari, S. Vincristine-induced blindness: a case report and review of literature / S. Adhikari, R.M. Dongol, Y. Hewett, B.K. Shah // *Anticancer Research*. – 2014. – Vol. 34, №11. – P. 6731–6733.

198. Mahajan, S.L. Acute acoustic nerve palsy associated with vincristine therapy / S.L. Mahajan, Y. Ikeda, T.J. Myers, M.G. Baldini // *Cancer*. – 1981. – Vol. 47, №10. – P. 2404–2406.

199. Robertson, G.L. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone / G.L. Robertson, N. Bhoopalam, L.J. Zelkowitz // *Archives of Internal Medicine*. – 1973. – Vol. 132, №5. – P. 717–720.

200. Tomiwa, K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone caused by vincristine therapy: a case report of the neuropathology / K. Tomiwa, H. Mikawa, F. Hazama, K. Yazawa, R. Hosoya, T. Ohya, K. Nishimura // *Journal of Neurology*. – 1983. – Vol. 229, №4. – P. 267–272.

201. Mora, E. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients / E. Mora, E.M.L. Smith, C. Donohoe, D.L. Hertz // *American Journal of Cancer Research*. – 2016. – Vol. 6, №11. – P. 2416–2430.

202. Krajinovic, M. Pharmacogenetics of methotrexate / M. Krajinovic, A. Moghrabi // *Pharmacogenomics*. – 2004. – Vol. 5, №7. – P. 819–834.
203. Widemann, B.C. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity / B.C. Widemann, P.C. Adamson // *The Oncologist*. – 2006. – Vol. 11, №6. – P. 694–703.
204. Wiczer, T. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity / T. Wiczer, E. Dotson, A. Tuten, G. Phillips, K. Maddocks // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2016. – Vol. 22, №3. – P. 430-436.
205. Vezmar, S. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyltransfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity / S. Vezmar, P. Schüsseler, A. Becker, U. Bode, U. Jaehde // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2009. – Vol. 52, №1. – P. 26–32.
206. Vagace, J.M. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis / J.M. Vagace, C. Caceres-Marzal, M. Jimenez, M.S. Casado, S.G. de Murillo, G. Gervasini // *American Journal of Hematology*. – 2011. – Vol. 86, №1. – P. 98–101.
207. Bath, R.K. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity / R.K. Bath, N.K. Brar, F.A. Forouhar, G.Y. Wu // *Journal of Digestive Diseases*. – 2014. – Vol. 15, №10. – P. 517–524.
208. Neradil, J. New mechanisms for an old drug; DHFR- and non-DHFR-mediated effects of methotrexate in cancer cells / J. Neradil, G. Pavlasova, R. Veselska // *Klinicka Onkologie*. – 2012. – Vol. 25. – P. 2S87-2S92.
209. Cheng, K.K.F. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer: case report / K.K.F. Cheng // *European Journal of Cancer Care*. – 2008. – Vol. 17, №3. – P. 306-311.
210. Campbell, J.M. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / J.M. Campbell, E. Bateman, M.D. Stephenson, J.M. Bowen, D.M. Keefe, M.D.J. Peters // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 78, №1. – P. 27–39.

211. Duval, M. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial / M. Duval, S. Suci, A. Ferster, X. Riolland, B. Nelken, P. Lutz, Y. Benoit, A. Robert, A.-M. Manel, E. Vilmer, J. Otten, N. Philippe // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, №8. – P. 2734–2739.

212. Capizzi, R.L. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological, and immunological studies / R.L. Capizzi, J.R. Bertino, R.T. Skeel, W.A. Creasey, R. Zanes, C. Olayon, R.G. Peterson, R.E. Handschumacher // *Annals of Internal Medicine*. – 1971. – Vol. 74, №6. – P. 893–901.

213. Hatamzadeh, S. Isolation and identification of L-asparaginase-producing endophytic fungi from the Asteraceae family plant species of Iran / S. Hatamzadeh, K. Rahnama, S. Nasrollahnejad, K.B. Fotouhifar, K. Hemmati, J.F. White, F. Taliei // *PeerJ*. – 2020. – Vol. 8. – P. e8309.

214. Jia, R. Microbial L-asparaginase for application in acrylamide mitigation from food: current research status and future perspectives / R. Jia, X. Wan, X. Geng, D. Xue, Z. Xie, C. Chen // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, №8. – P. 1659.

215. Pieters, R. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia / R. Pieters, S.P. Hunger, J. Boos, C. Rizzari, L. Silverman, A. Baruchel, N. Goekbuget, M. Schrappe, C.H. Pui // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, №2. – P. 238-249.

216. Hijiya, N. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia / N. Hijiya, I.M. van der Sluis // *Leukemia & lymphoma*. – 2016. – Vol. 57, №4. – P. 748–757.

217. Asselin, B.L. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia / B.L. Asselin // *Advances in experimental medicine and biology*. – 1999. – Vol. 457. – P. 621–629.

218. Avramis, V.I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future / V.I. Avramis, E.H. Panosyan // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2005. – Vol. 44, №4. – P. 367–393.

219. Molineux, G. Pegylation: engineering improved biopharmaceuticals for oncology / G. Molineux // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23, №8P2. – P. 3S-8S.

220. Ko, R.H. Allergic reactions and anti-asparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report / R.H. Ko, T.L. Jones, D. Radvinsky, N. Robison, P.S. Gaynon, E.H. Panosyan, I.A. Avramis, V.I. Avramis, J. Rubin, L.J. Ettinger, N.L. Seibel, G. Dhall // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121, №23. – P. 4205–4211.

221. Vrooman, L.M. Activity and toxicity of intravenous Erwinia asparaginase following allergy to E.coli-derived asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia / L.M. Vrooman, I.I. Kirov, Z.E. Dreyer, M. Kelly, N. Hijiya, P. Brown, R.A. Drachtman, Y.H. Messinger, A.K. Ritchey, G.A. Hale, K. Maloney, Y. Lu, P.V. Plourde, L.B. Silverman // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2016. – Vol. 63, №2. – P. 228–233.

222. Abshire, T.C. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study / T.C. Abshire, B.H. Pollock, A.L. Billett, P. Bradley, G.R. Buchanan // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, №5. – P. 1709–1715.

223. Vrooman, L.M. Erwinia asparaginase after allergy to E.Coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia / L.M. Vrooman, J.G. Supko, D.S. Neuberg, B.L. Asselin, U.H. Athale, L. Clavell, K.M. Kelly, C. Laverdière, B. Michon, M. Schorin, H.J. Cohen, S.E. Sallan, L.B. Silverman // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2010. – Vol. 54, №2. – P. 199–205.

224. Avramis, V.I. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study / V.I. Avramis, S. Sencer, A.P. Periclou, H. Sather, B.C. Bostrom, L.J. Cohen, A.G. Ettinger, L.J. Ettinger, J. Franklin, P.S. Gaynon, J.M. Hilden, B. Lange, F. Majlessipour, P. Mathew, M. Needle, J. Neglia, G. Reaman, J.S. Holcenberg, L. Stork // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, №6. – P. 1986–1994.

225. Raetz, E.A. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia / E.A. Raetz, W.L. Salzer // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2010. – Vol. 32, №7. – P. 554–563.

226. Raja, R.A. Asparaginase-associated pancreatitis in children / R.A. Raja, K. Schmiegelow, T.L. Frandsen // *British Journal of Haematology*. – 2012. – Vol. 159, №1. – P. 18–27.

227. Faruqi, A. Cytarabine / A. Faruqi, P. Tadi. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

228. Di Francia, R. Response and toxicity to cytarabine therapy in leukemia and lymphoma: From dose puzzle to pharmacogenomic biomarkers / R. Di Francia, S. Crisci, A. De Monaco, C. Cafiero, A. Re, G. Iaccarino, R. De Filippi, F. Frigeri, G. Corazzelli, A. Micera, A. Pinto // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, №5. – P. 966.

229. Elion, G.B. Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines / G.B. Elion, G.H. Hitchings, H. Vanderwerff // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1951. – Vol. 192, №2. – P. 505–518.

230. Derijks, L.J.J. Thiopurines in inflammatory bowel disease / L.J.J. Derijks, L.P.L. Gilissen, P.M. Hooymans, D.W. Hommes // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2006. – Vol. 24, №5. – P. 715–729.

231. Deshpande, A.R. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: to measure or not to measure? / A.R. Deshpande, M.T. Abreu // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 3, №5. – P. 275–279.

232. Tiede, I. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes / I. Tiede, G. Fritz, S. Strand, D. Poppe, R. Dvorsky, D. Strand, H.A. Lehr, S. Wirtz, C. Becker, R. Atreya, J. Mudter, K. Hildner, B. Bartsch, M. Holtmann, R. Blumberg, H. Walczak, H. Iven, P.R. Galle, M.R. Ahmadian, M.F. Neurath // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 111, №8. – P. 1133–1145.

233. Thomas, C.W. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines / C.W. Thomas, G.M. Myhre, R. Tschumper, R. Sreekumar, D. Jelinek, D.J. McKean,

J.J. Lipsky, W.J. Sandborn, L.J. Egan // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2005. – Vol. 312, №2. – P. 537–545.

234. Peng, X.-X. Up-regulation of MRP4 and down-regulation of influx transporters in human leukemic cells with acquired resistance to 6-mercaptopurine / X.-X. Peng, Z. Shi, V.L. Damaraju, X.-C. Huang, G.D. Kruh, H.-C. Wu, Y. Zhou, A. Tiwari, L. Fu, C.E. Cass, Z.-S. Chen // *Leukemia Research*. – 2008. – Vol. 32, №5. – P. 799–809.

235. Gray, J.H. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28 / J.H. Gray, R.P. Owen, K.M. Giacomini // *European Journal of Physiology*. – 2004. – Vol. 447, №5. – P. 728–734.

236. Kakuta, Y. Pharmacogenetics of thiopurines for inflammatory bowel disease in East Asia: prospects for clinical application of *NUDT15* genotyping // *Journal Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 53, №2. – P. 172–180.

237. Brouwer, C. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukaemia: biochemical and molecular biological aspects / C. Brouwer, R.A. De Abreu, J.J. Keizer-Garritsen, L.H.J. Lambooy, K. Ament, P.G.J.H. ter Riet, E.R. van Wering, F.J.M. Trijbels, A.J.P. Veerman, P.M. Hoogerbrugge, J.P.M. Bökkerink // *European Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 41, №4. – P. 613–623.

238. Sparrow, M.P. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine / M.P. Sparrow, S.A. Hande, S. Friedman, W.C. Lim, S.I. Reddy, D. Cao, S.B. Hanauer // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 22, №5. – P. 441–446.

239. Gearry, R.B. Thiopurine methyltransferase and 6-thioguanine nucleotide measurement: early experience of use in clinical practice / R.B. Gearry, M.L. Barclay, R.L. Roberts, J. Harraway, M. Zhang, L.S. Pike, P.M. George, C.M. Florkowski // *Internal Medicine Journal*. – 2005. – Vol. 35, №10. – P. 580-585.

240. Fotoohi, A.K. Molecular mechanisms underlying the enhanced sensitivity of thiopurine-resistant T-lymphoblastic cell lines to methyl mercaptopurineriboside / A.K. Fotoohi, A. Wrabel, A. Moshfegh, C. Peterson, F. Albertioni // *Biochemical*

Pharmacology. – 2006. – Vol. 72, №7. – P. 816–823.

241. Chen, Z.S. Transport of cyclic nucleotides and estradiol 17-beta-D-glucuronide by multidrug resistance protein 4. Resistance to 6 mercaptopurine and 6-thioguanine / Z.S. Chen, K. Lee, G.D. Kruh // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, №36. – P. 33747–33754.

242. Lennard, L. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample / L. Lennard, H.J. Singleton // *Journal of Chromatography*. – 1992. – Vol. 583, №1. – P. 83–90.

243. Belhocine, M. Optimizing Thiopurine therapy with a xanthine oxidase inhibitor in patients with systemic autoimmune diseases: a single-centre experience / M. Belhocine, A. Mourad, A. Chapdelaine, A.-M. Mansour, Y. Troyanov, M. Dore // *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. – 2021. – Vol. 74, №4. – P. 361–369.

244. Chrzanowska, M. Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: a relationship between 6-thioguanine nucleotides and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia / M. Chrzanowska, P. Kolecki, B. Duczmal-Cichocka, J. Fiet // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1999. – Vol. 8, №4. – P. 329–334.

245. Lennard, L. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia / L. Lennard, J.S. Lilleyman, J. Van Loon, R.M. Weinshilboum // *The Lancet*. – 1990. – Vol. 336, №8709. – P. 225–229.

246. Jharap, B. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts / B. Jharap, M.L. Seinen, N.K.H. de Boer, J.R. van Ginkel, R.K. Linskens, J.C. Knepelhout, C.J.J. Mulder, A.A. van Bodegraven // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2010. – Vol. 16, №9. – P. 1541–1549.

247. Dervieux, T. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis of erythrocyte thiopurine nucleotides and effect of thiopurine methyltransferase gene variants on these metabolites in patients receiving azathioprine/6-mercaptopurine therapy / T. Dervieux, G. Meyer, R. Barham, M. Matsutani, M. Barry, R. Boulieu, B. Neri,

E. Seidman // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 51, №11. – P. 2074–2084.

248. De Beaumais, T.A. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy / T.A. de Beaumais, M. Fakhoury, Y. Medard, S. Azougagh, D. Zhang, K. Yakouben, E. Jacqz-Aigrain // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 71, №4. – P. 575–584.

249. Sandborn, W. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease / W. Sandborn, L. Sutherland, D. Pearson, G. May, R. Modigliani, C. Prantera // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2000. – №2. – P. CD000545.

250. Sanderson, J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? / J. Sanderson, A. Ansari, T. Marinaki, J. Duley // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2004. – Vol. 41, №4. – P. 294–302.

251. Conter, V. Long-term results of the Italian association of pediatric hematology and oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995 / V. Conter, M. Aricò, M.G. Valsecchi, G. Basso, A. Biondi, E. Madon, F. Mandelli, G. Paolucci, A. Pession, C. Rizzari, R. Rondelli, L. ZanESCO, G. Masera // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14, №12. – P. 2196–2204.

252. Prucker, C. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster Study Group / C. Prucker, A. Attarbaschi, C. Peters, M.N. Dworzak, U. Pötschger, C. Urban, F.-M. Fink, B. Meister, K. Schmitt, O.A. Haas, H. Gadner, G. Mann // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, №7. – P. 1264–1269.

253. U.S. Department of Health and Human Services Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. – Washinton D.C.: U.S. Department of Health and Human Services. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), 2017. –155 p.

254. Schmiegelow, K. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus / K. Schmiegelow, A. Attarbaschi, S. Barzilai, G. Escherich, T.L. Frandsen, C. Halsey, R. Hough, S. Jeha, M. Kato, D.-C. Liang, T.S. Mikkelsen, A. Möricke, R. Niinimäki, C. Piette, M.C. Putti, E. Raetz, L.B. Silverman, R. Skinner, R. Tuckuviene, I. van der Sluis, E. Zapotocka //

The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17, №6. – P. e231–e239.

255. Zawitkowska, J. Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia / J. Zawitkowska, M. Lejman, A. Zaucha-Prażmo, K. Drabko, M. Płonowski, J. Bulsa, M. Romiszewski, A. Mizia-Malarz, A. Kołtan, K. Derwich, G. Karolczyk, T. Ociepa, M. Cwiklinska, J. Trelinska, J. Owoc-Lempach, M. Niedzwiecki, A. Kiermasz, J. Kowalczyk // *In vivo*. – 2019. – Vol. 33, №4. – P. 1333-1339.

256. Vagace, J.M., Chemotherapy toxicity in patients with acute leukemia / J.M. Vagace, G. Gervasini // *Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge* / ed. by M. Antica. – London: IntechOpen, 2010. – 442 p.

257. Richards, S. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children / S. Richards, R. Gray, R. Peto, P. Gaynon, G. Masera, A. Pession, R. Rondelli, M.G. Valsecchi, A. Reiter, H. Riehm, M. Schrappe, O.R. McIntyre, A. Bleyer, M. Cairo, P. Gaynon, G. Reaman, H. Sather, M. Trigg, M.F. Auclerc, A. Bancillon, E. Lepage, G. Schaison, L. Clavell, V. Datton, M. Donnelly, R. Gelber, S.E. Sallan, E.C. Sackman-Smith, J. Lilleyman, V.J. Land, D. Mahoney, S. Murphy, C.P. Steuber, T. Vietti, W. Crist, M. Hancock, C.H. Pui, J. Simone, I. Mittra, P.A. Shetty, R. Allison, C. Baigent, M. Clarke, H. Duong, J. Durrant, J. Godwin, R. Gray, E. Greaves, C. Harwood, J. Peto, S. Richards, D. Sinclair, K. Wheatley // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347, №9018. – P. 1783-1788.

258. Weinshilboum, R.M. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties / R.M. Weinshilboum, F.A. Raymond, P.A. Pazmino // *Clinica Chimica Acta*. – 1978. – Vol. 85, №3. – P. 323-333.

259. Cara, C.J. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice / C.J. Cara, A.S. Pena, M. Sans, L. Rodrigo, M. Guerrero-Esteo, J. Hinojosa, J. García-Paredes, L.G. Guijarro // *Medical Science Monitor*. – 2004. – Vol. 10, №11. – P. 247–254.

260. Krynetski, E.Y. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in

human thiopurine S-methyltransferase / E.Y. Krynetski, J.D. Schuetz, A.J. Galpin, C.-H. Pui, M.V. Relling, W.E. Evans // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1995. – Vol. 92, № 4. – P. 949-953.

261. Armstrong, V.W. Analytic aspects of monitoring therapy with thiopurine medications / V.W. Armstrong, M. Shipkova, N. von Ahsen, M. Oellerich // Therapeutic Drug Monitoring. – 2004. – Vol. 26, №2. – P. 220–226.

262. Farfan, M.J. Prevalence of *TPMT* and *ITPA* gene polymorphisms and effect on mercaptopurine dosage in Chilean children with acute lymphoblastic leukemia / M.J. Farfan, C. Salas, C. Canales, F. Silva, M. Villarroel, K. Kopp, J.P. Torres, M.E. Santolaya, J. Morales // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 299.

263. Buaboonnam, J. Effect of *NUDT15* on incidence of neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia / J. Buaboonnam, P. Sripatanadasakul, A. Treesucon, W. Glomglao, P. Siraprapapat, N. Narkbunnam, N. Vathana, C. Takpradit, K. Phuakpet, B. Pongtanakul, S. Tongsai, P. Sinlapamongkolkul, K. Sanpakit // Pediatrics International. – 2019. – Vol. 61, №8. – P. 754–758.

264. Carter, M. Crystal structure, biochemical and cellular activities demonstrate separate functions of *MTH1* and *MTH2* / M. Carter, A.S. Jemth, A. Hagenkort, B.D.G. Page, R. Gustafsson, J.J. Griese, H. Gad, N.C.K. Valerie, M. Desroses, J. Boström, U. Warpman Berglund, T. Helleday, P. Stenmark // Nature Communications. – 2015. – Vol. 4, №6. – P. 7871.

265. Valerie, N.C.K. *NUDT15* hydrolyzes 6-thio-deoxyGTP to mediate the anticancer efficacy of 6-thioguanine / N.C.K. Valerie, A. Hagenkort, B.D.G. Page, G. Masuyer, D. Rehling, M. Carter, L. Bevc, P. Herr, E. Homan, N.G. Sheppard, P. Stenmark, A.S. Jemth, T. Helleday // Cancer Research. – 2016. – Vol. 76, №18. – P. 5501–5511.

266. Zgheib, N.K. *NUDT15* and *TPMT* genetic polymorphisms are related to 6-mercaptopurine intolerance in children treated for acute lymphoblastic leukemia at the Children's Cancer Center of Lebanon / N.K. Zgheib, R. Akika, R. Mahfouz, C. Al Aridi, K.M. Ghanem, R. Saab, M.R. Abboud, N. Tarek, H. El Solh, S.A. Muwakkit // Pediatric Blood & Cancer. – 2017. – Vol. 64, №1. – P. 146–150.

267. Shah, S.A.V. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 C415T variant as a predictor for thiopurine-induced toxicity in Indian patients / S.A.V. Shah, M. Paradkar, D. Desai, T.F. Ashavaid // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 32, №3. – P. 620–624.

268. Mezzina, N. Nonbiological therapeutic management of ulcerative colitis / N. Mezzina, S.E. Campbell Davies, S. Ardizzone // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 19, №16. – P. 1747–1757.

269. Karas-Kuzelicki, N. Heterozygosity at the *TPMT* gene locus, augmented by mutated *MTHFR* gene, predisposes to 6-MP related toxicities in childhood ALL patients / N. Karas-Luzelicki // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, №5. – P. 971–974.

270. Kotova, E.S. The role of genetic polymorphisms of *TPMT* and *NUDT15* genes in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in Russia / E.S. Kotova, O.A. Gavrilina, I.A. Yakutik, A.B. Sudarikov, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, A.N. Sokolov, G.A. Isinova, K.I. Zarubina, V.G. Savchenko // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, №1S. – P. 21–22.

271. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2 т. / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2018. – 2 т. – ISBN 978-5-89816-164-4.

272. Roberts, A. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy / A. Roberts, J. James, K. Dhatariya // *Joint British Diabetes Societies*. – 2014. – Vol. 32, №1. – P. 126–130.

273. Costello, R.E. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension / R.E. Costello, B.B. Yimer, P. Roads, M. Jani, W.G. Dixon // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60, №1. – P. 132–139.

274. Hawwa, A.F. Development and validation of an HPLC method for the rapid and simultaneous determination of 6-mercaptopurine and four of its metabolites in plasma and red blood cells / A.F. Hawwa, J.S. Millership, P.S. Collier, J.C. McElnay // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2009. – Vol. 49, №2. – P. 401–409.

275. Валиев Т.Т. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе,

Т.С. Бельшева // Онкогематология. – 2022. –Т. 17, №3. – С. 137–159.

276. Yates, C.R. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance / C.R. Yates, E.Y. Krynetski, T. Loennechen, M.Y. Fessing, H.L. Tai, C.-H. Pui, M.V. Relling, W.E. Evans // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 126, №8. – P. 608–614.

277. Liu, Y.P. Association between thiopurine smethyltransferase polymorphisms and azathioprine-induced adverse drug reactions in patients with autoimmune diseases: a meta-analysis / Y.P. Liu, H.Q. Xu, M. Li, X. Yang, S. Yu, W.L. Fu, Q. Huang // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, №12. – P. 1–14.

278. Schaeffeler, E. Impact of *NUDT15* genetics on severe thiopurine-related hematotoxicity in patients with European ancestry / E. Schaeffeler, S.U. Jaeger, V. Klumpp, J.J. Yang, S. Igel, L. Hinze, M. Stanulla, M. Schwab // *Genetics in Medicine*. – 2019. – Vol. 21, №9. – P. 2145–215.

279. Giebel, S. Treatment of relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia / S. Giebel // *Acta Haematologica Polonica*. – 2015. – Vol. 46, №2. – P. 118-120.

280. Peregud-Pogorzelski, J. Thiopurine S-methyltransferase (*TPMT*) polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia, and the need for reduction or cessation of 6-mercaptopurine doses during maintenance therapy: the Polish multicenter analysis / J. Peregud-Pogorzelski, E. Tetera-Rudnicka, M. Kurzawski, A. Brodkiewicz, N. Adrianowska, W. Mlynarski, D. Januszkiewicz, M. Drozdziak // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2011. – Vol. 57, №4. – P. 578–582.

281. Lennard, L. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics / L. Lennard, C.S. Cartwright, R. Wade, A. Vora // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 169, №2. – P. 228–240.

282. Correa-Jimenez, O. Susceptibility to thiopurine toxicity by *TPMT* and *NUDT15* variants in Colombian children with acute lymphoblastic leukemia / O. Correa-Jimenez, J.J. Yunis, A. Linares-Ballesteros, I. Sarmiento-Urbina // *Colombia Medica*. – 2021. – Vol. 52, №3. – P. e2074569.

283. Kodidela, S. Association of *NUDT15**3 and *FPGS* 2572C>T variants with the risk of early hematologic toxicity during 6-MP and low-dose methotrexate-based maintenance therapy in Indian patients with acute lymphoblastic leukemia / S. Kodidela, P. Dorababu, D.N. Thakkar, B. Dubashi, R. Sundaram, N. Muralidharan, R.P. Nidanapu, A. Aribandi, S.C. Pradhan, C.R.S. Uppugunduri // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 594

284. Hao, Q.S. Effect of genetic polymorphism of *TPMT* and *NUDT15* on the tolerance of 6-mercaptopurine therapy in adult acute lymphoblastic leukemia / Q.S. Hao, Z. Wang, Q.Y. Fang, X.Y. Gong, K.Q. Liu, Y. Li, H. Wei, Y. Wang, Q.H. Li, M. Wang, Z. Tian, J.X. Wang, Y.C. Mi // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2021. – Vol. 42, №11. – P. 911–916.

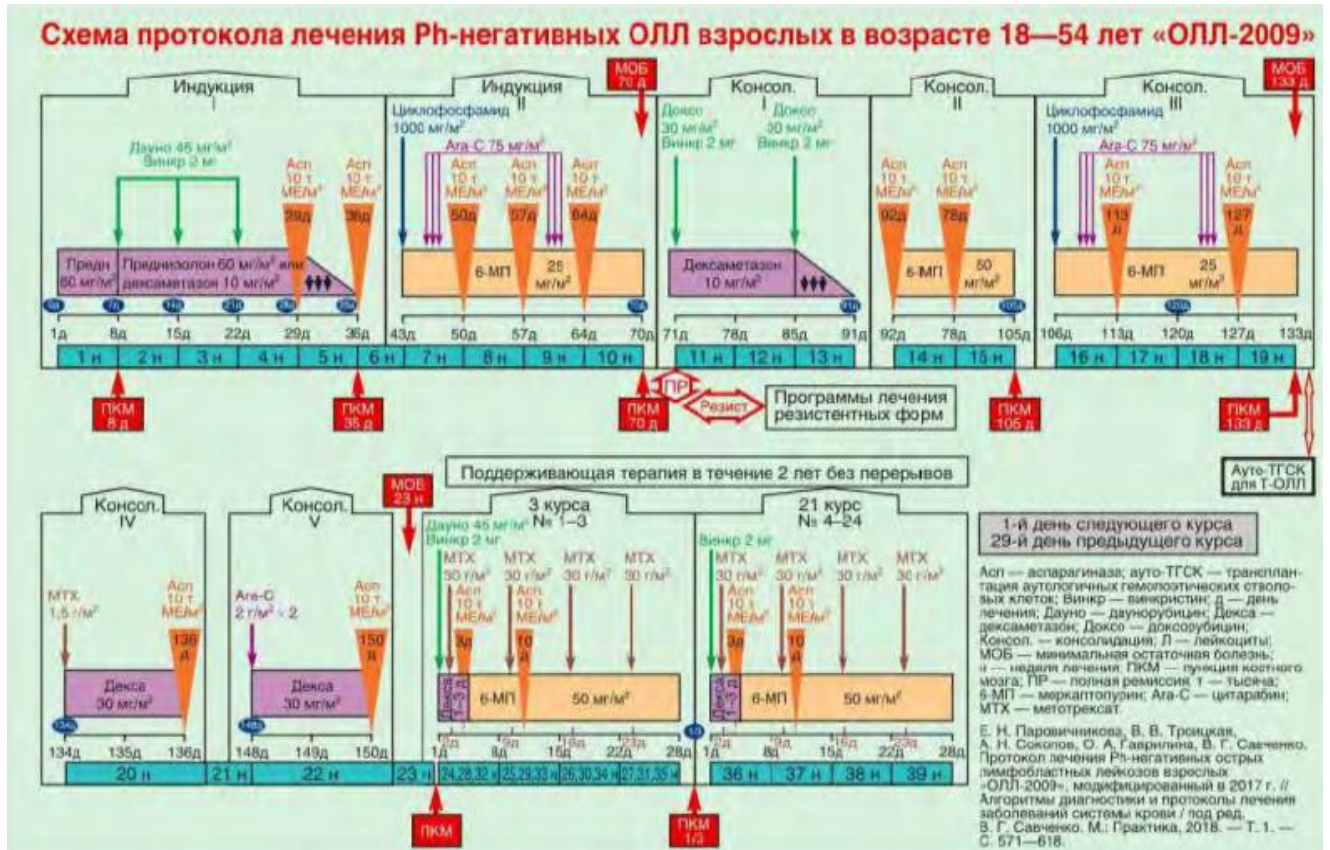
285. Zhou, H. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: *NUDT15*, *TPMT*, or *ITPA* genetic variants? / H. Zhou, L. Li, P. Yang, L. Yang, J.E. Zheng, Y. Zhou, Y. Han // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 516.

286. Alsous, M. Adherence to 6-mercaptopurine in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia / M. Alsous, R.A. Farha, E. Alefishat, S. Al Omar, D. Momani, A. Gharabli, J. Mcelnay, R. Horne, R. Rihani // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, №9. – P. e0183119.

287. Nygaard, U. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity / U. Nygaard, N. Toft, K. Schmiegelow // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2004. – Vol. 75, №4. – P. 274–281.

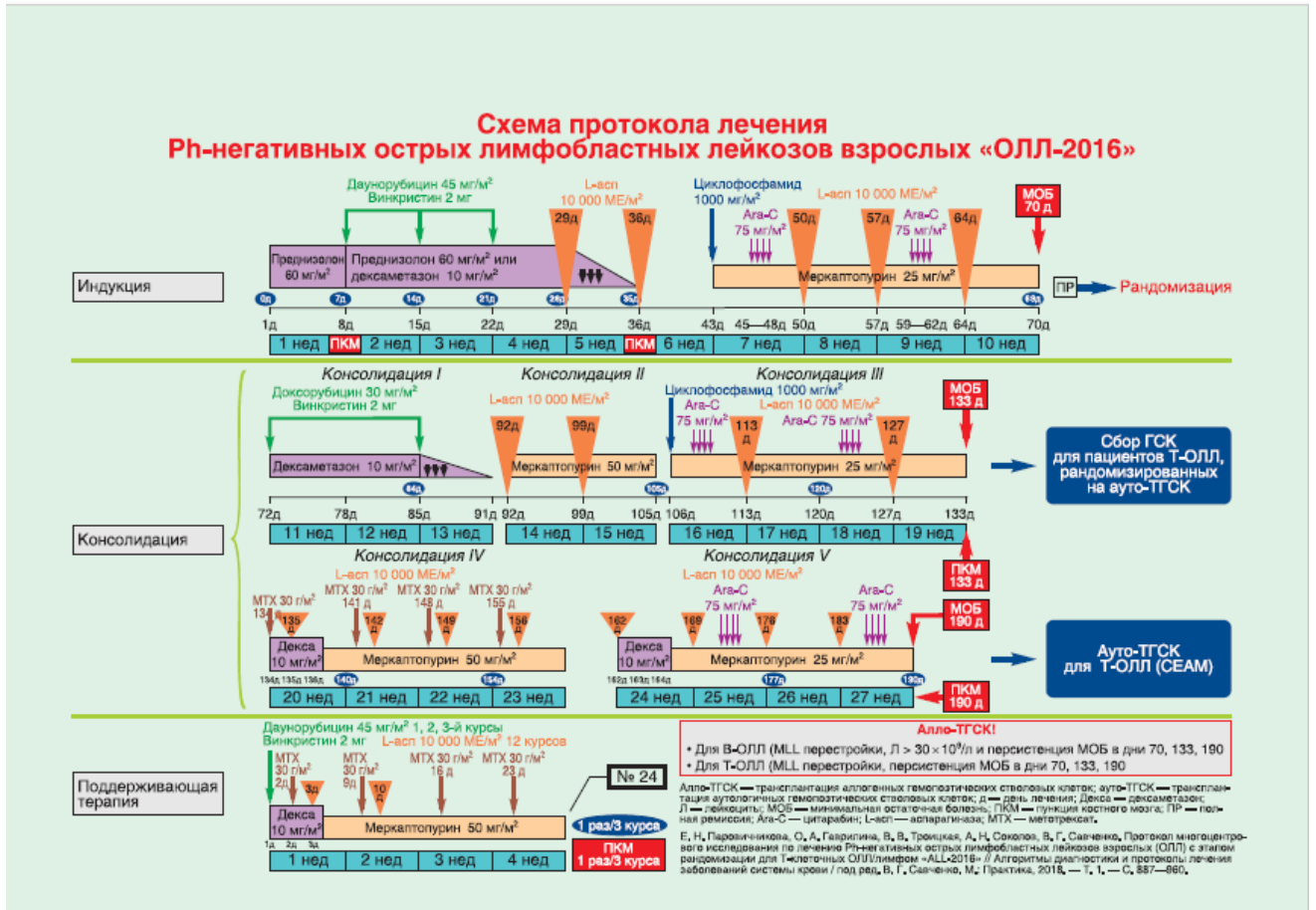
ПРИЛОЖЕНИЕ А

Схема протокола лечения взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами ОЛЛ-2009



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Схема протокола лечения взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами ОЛЛ-2016



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Спектр осложнений на разных этапах терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Инфекции	Предфаза (n = 90)	I фаза индукции (n = 88)	II фаза индукции (n = 82)	Консолидация				
				I (n = 66)	II (n = 66)	III (n = 65)	IV (n = 58)	V (n = 51)
Лихорадка неясной этиологии, n (%)	20 (22,22)	3 (3,41)	6 (7,32)	2 (3,03)	1 (1,52)	4 (6,15)	0 (0)	1 (1,96)
Орофарингеальный кандидоз, n (%)	1 (1,11)	20 (22,73)	1 (1,22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Грибковый эзофагит, n (%)	1 (1,11)	7 (7,95)	0 (0)	1 (1,52)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пневмония, n (%)	6 (6,67)	9 (10,23)	5 (6,1)	1 (1,52)	1 (1,52)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Инфекция кожи и мягких тканей, n (%)	1 (1,11)	1 (1,14)	1 (1,22)	0 (0)	0 (0)	2 (3,08)	0 (0)	0 (0)
Инфекция промежности, n (%)	0 (0)	3(3,4)	1 (1,22)	0 (0)	0 (0)	1 (1,54)	0 (0)	0 (0)

Продолжение приложения В

Инфекции	Предфаза (n = 90)	I фаза индукции (n = 88)	II фаза индукции (n = 82)	Консолидация	Консолидация	Консолидация	Консолидация	Консолидация
				I (n = 66)	II (n = 66)	III (n = 65)	IV (n = 58)	V (n = 51)
Инфекции кровотока, n (%)	5 (5,56)	5 (5,68)	3 (3,66)	1 (1,52)	0 (0)	1 (1,54)	0 (0)	1 (1,96)
Инвазивные микозы	0 (0)	5 (5,68)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Герпесвирусные инфекции, n (%)	0 (0)	8 (9,09)	2 (2,44)	0 (0)	0 (0)	2 (3,08)	1 (1,72)	1 (1,96)

