

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Клинические и фармакогенетические факторы, определяющие исходы терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей

О.Д. Гурьева¹, Т.Т. Валиев^{1–3}, М.И. Савельева⁴, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Введение. Современные протоколы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются многокомпонентными, риск-адаптированными; центральное место в них занимает метотрексат (МТХ), вводимый в высоких дозах (1–5 г/м²). Благодаря этому препарату удалось достичь высоких показателей многолетней выживаемости детей с ОЛЛ. Прогнозирование эффективности проводимого лечения в целях дальнейшего повышения выживаемости с минимизацией токсических осложнений определяет актуальность фармакогенетических исследований для выявления предиктивных биомаркеров, реализуя принцип персонализированного подхода, что имеет существенное значение для развития современной практической медицины.

Цель исследования – определить предикторы исходов терапии ОЛЛ с использованием фармакогенетических биомаркеров и клинических данных.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ результатов лечения ОЛЛ у детей в рамках наблюдательного (когортного) одноцентрового исследования. В анализ включены 124 пациента с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по современным протоколам группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) с использованием высокодозного МТХ. Результаты терапии сопоставлены с генетическими полиморфизмами гена *ABCB1*, ответственного за выведение лекарственных веществ (в том числе МТХ). Для исследования полиморфизмов гена *ABCB1* использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; материал исследования – периферическая кровь. Статистический анализ влияния фармакогенетических биомаркеров проводили с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (США). Для формирования прогностических моделей применяли метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением при необходимости дополнительного построения ROC-кривых с последующим ROC-анализом. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически незначимыми.

Результаты. По результатам проведенного комплексного анализа эффективности и безопасности терапии высокодозным МТХ разработаны 3 статистически значимые ($p < 0,001$) прогностические модели с высокой чувствительностью, специфичностью и эффективностью ($>70\%$), демонстрирующие взаимосвязи клинических и генетических факторов, влияющих на неблагоприятные исходы терапии МТХ у детей с ОЛЛ, что подтверждает необходимость внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику.

Заключение. Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, необходимо внедрять в клиническую практику для дальнейшего повышения показателей выживаемости пациентов при одновременном снижении неблагоприятных последствий противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: полиморфизм гена *ABCB1*, метотрексат, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Варфоломеева С.Р. Клинические и фармакогенетические факторы, определяющие исходы терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей. Онкогематология 2025; 20(3):60–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Clinical and pharmacogenetics factors as therapeutic predictors in pediatric acute lymphoblastic leukemia

O.D. Gurieva¹, T.T. Valiev¹⁻³, M.I. Savelyeva⁴, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Background. Current protocols for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) are multicomponent, risk-adapted regimens in which high-dose (1–5 g/m²) methotrexate (MTX) is central. This drug has led to high long-term survival rates in children with ALL. Predicting the efficacy of the treatment given to further increase survival with minimization of toxic complications determines the relevance of pharmacogenetic studies to identify predictive biomarkers, implementing the personalized approach, which is essential for the development of modern practical medicine.

Aim. To identify predictors of ALL therapy outcomes using pharmacogenetic biomarkers and clinical data.

Materials and methods. A prospective analysis of pediatric ALL treatment outcomes was performed in a single-center observational (cohort) study. The analysis included 124 ALL patients who were treated according to the modern BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols with high-dose MTX. Treatment outcomes were compared with genetic polymorphisms of the *ABCB1* gene, which is responsible for drug clearance (including MTX). Real-time polymerase chain reaction was used to study *ABCB1* gene polymorphisms in peripheral blood. Statistical analysis of the influence of pharmacogenetic biomarkers was performed using SPSS Statistics 26.0 program (USA). To construct prognostic models, we used the method of logistic function construction by binary logistic regression with stepwise selection of factors and, if necessary, additional construction of ROC-curves with subsequent ROC-analysis. Differences were considered significant at $p < 0.05$; at $p \geq 0.05$, differences were considered unlikely and not statistically significant.

Results. According to the conducted complex analysis of high-dose MTX therapy efficacy and safety, 3 reliable ($p < 0.001$) prognostic models with high sensitivity, specificity, and efficiency ($> 70\%$) were developed, demonstrating interrelations of clinical and genetic factors influencing adverse outcomes of MTX therapy in children with ALL, which confirms the necessity of pharmacogenetic testing implementation in real clinical practice.

Conclusion. Determination of polymorphisms of genes involved in transport and metabolism of cytostatic drugs should be introduced into clinical practice in order to further increase patient survival rates while reducing adverse effects of antitumor treatment.

Keywords: *ABCB1* gene polymorphism, methotrexate, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Savelyeva M.I., Varfolomeeva S.R. Clinical and pharmacogenetics factors as therapeutic predictors in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3): 60–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-60-68>

Введение

Современные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в качестве факторов прогноза рассматривают возраст, инициальный лейкоцитоз, ответ на лечение на 8, 15 и 33-й дни терапии, цитогенетические характеристики опухолевого клона, а также уровень минимальной остаточной болезни. Подобный подход позволяет проводить оптимальное по интенсивности лечение, при котором 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) достигает 91 % [1].

Протокол терапии ОЛЛ — одна из самых сложных риск-адаптированных программ лечения онкогематологических заболеваний, включающая индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающую терапию [2]. Высокодозный метотрексат (> 1 г/м², HD-MTX), применяемый в фазе консолидации, является основным компонентом большинства существующих протоколов лечения ОЛЛ. Результаты исследо-

ваний показали, что различия в ответе на MTX играют существенную роль в прогнозе для пациентов с ОЛЛ [3, 4].

Управление частотой побочных лекарственных реакций, связанных с применением HD-MTX, до сих пор остается проблемой, а редукция доз или прекращение введения цитостатических препаратов по причине токсических осложнений способствует снижению общей эффективности терапии. Это связано с тем, что индивидуальная переносимость MTX различается и зависит от пола, этнической группы, а также генетических полиморфизмов транспортеров, метаболизирующих ферментов и мишеней, участвующих в клеточном пути MTX [5]. В связи с этим роль фармакогенетики в выявлении полиморфизмов генов-кандидатов для оптимизации терапевтических подходов весьма высока [6]. Согласно данным систематического обзора S.U. Rahmayanti и соавт., выявлен круг наиболее

изучаемых с 2021 по 2024 г. генов в отношении фармакокинетики МТХ: *MTHFR*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SLCO1B1* [7]. Полиморфизмы гена *ABCB1* рассмотрены в качестве предикторов эффективности терапии HD-MTX в данной статье.

Цель исследования — определить предикторы исходов терапии ОЛЛ с включением HD-MTX на основании анализа фармакогенетических биомаркеров и клинических данных.

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках наблюдательного (когортного) одноцентрового исследования. В исследование включены 124 ребенка с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам с использованием HD-MTX. Из них 106 (85,5 %) пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ получали обследование и лечение по программе ALL IC-BFM 2009 (дозировка МТХ 2 и 5 г/м² в фазе консолидации зависит от группы риска), 18 (14,5 %) больных с рецидивом ОЛЛ — по программе ALL-REZ BFM 2002 (дозировка МТХ 1 г/м²) в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Для исследования полиморфизмов гена *ABCB1* использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; материал исследования — периферическая кровь. Забор материала производили однократно независимо от сроков терапии МТХ. Частоты генотипов изученных полиморфных вариантов гена *ABCB1* в исследуемой популяции соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (*rs2032582* и *rs4148738*; $p < 0,05$) за исключением полиморфизмов *C3435T* *rs1045642*, *rs1128503*.

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Расчет объема выборки проводили по методу К.А. Отдельновой (исследование средней точности при статистической мощности 80 %). Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представляли в виде среднего арифметического (M) со стандартным отклонением ($\pm SD$) и 95 % доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении — в виде медианы с интерквартильным размахом ($Q_{25}-Q_{75}$). Межгрупповые различия оценивали при нормальном распределении с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. При парных сравнениях 3 и более групп между собой применяли поправку на множественность сравнений Бонферрони.

Для формирования математических прогностических моделей исходов терапии (1 — событие в целом (рецидив, прогрессирование, смерть), 2 — рецидив,

3 — смерть) применяли метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и дополнительным построением ROC-кривых с последующим ROC-анализом. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически незначимыми.

Результаты

На основании данных историй болезни и исследованных образцов периферической крови 124 пациентов установлено, что соотношение пациентов мужского ($n = 70$) и женского ($n = 54$) пола составило 1,2/1, медиана возраста — 7 лет. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ (67,7 %) по сравнению с Т-линейным (32,3 %). Группы риска ОЛЛ в исследуемой выборке распределялись следующим образом: группа среднего риска — 48,4 %, высокого риска — 44,4 %, стандартного риска — 7,2 %. В исследуемой популяции доминировали нежелательные реакции $\geq III$ степени в виде гематологической токсичности (87,9 %), орофарингеального мукозита (51,6 %), гепатотоксичности (46 %), инфекционных осложнений (34,6 %), нейротоксичности (7,2 %). Нефротоксичность проявлялась в виде нежелательных реакций I–II степеней (100 %).

Опубликованные нами ранее результаты проведенного ассоциативного анализа по оценке эффективности терапии МТХ у детей с ОЛЛ в зависимости от носительства полиморфизмов гена *ABCB1* свидетельствуют о необходимости проведения фармакогенетического тестирования в целях выявления носителей генотипов GG «дикий тип» *ABCB1 rs2032582* и TT *ABCB1 rs4148738* для определения группы пациентов с повышенным риском развития событий в отсроченном периоде [8]. На основании ранее представленных данных частотного и ассоциативного анализов эффективности и безопасности терапии HD-MTX нами разработаны 3 актуальные прогностические модели развития неблагоприятных исходов заболевания (событие, рецидив, смерть) при терапии ОЛЛ у детей в зависимости от различных генетических и клинических данных [9]. Все прогностические модели оказались статистически значимыми ($p < 0,001$), получены в результате пошагового отбора факторов методом исключения с получением логистической функции, включающей ряд предикторов, и описывались единым уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100 \%$$

где P — вероятность неблагоприятного исхода (событие, рецидив, смерть).

Прогностическая модель вероятности развития события включала 8 предикторов в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка,

которые составляют 61,4 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -5,2 - 1,82 \times X_{ABCB1\ C3435T\ rs1045642_CC} - 1,68 \times X_{ABCB1\ rs1128503_CC} + 4,99 \times X_{ABCB1\ rs2032582_GG} + 1,46 \times X_{ABCB1\ rs2032582_GT} + 4,515 \times X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2} + 1,11 \times X_{мукозит_выраж} + 0,97 \times X_{инф_выраж} + 1,63 \times X_{нейротоксичность} \quad (1)$$

где $X_{ABCB1\ C3435T\ rs1045642_CC}$ – генотип $CC\ ABCB1\ C3435T\ rs1045642$ (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1\ rs1128503_CC}$ – генотип $CC\ ABCB1\ rs1128503$ (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1\ rs2032582_GG}$ – генотип $GG\ ABCB1\ rs2032582$ (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{ABCB1\ rs2032582_GT}$ – генотип $GT\ ABCB1\ rs2032582$ (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{MTX_доза\ 1\ г/м^2}$ – дозировка $MTX\ 1\ г/м^2$ (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{мукозит_выраж}$ – выраженный мукозит (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{инф_выраж}$ – наличие выраженной инфекции (0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{нейротоксичность}$ – наличие нейротоксичности (0 – отсутствие, 1 – наличие).

На основании значений коэффициентов регрессии, результата мультивариабельного анализа (табл. 1) и значения p такие предикторы, как генотип $GG\ ABCB1\ rs2032582$, дозировка $MTX\ 1\ г/м^2$, наличие нейротоксичности, генотип $GT\ ABCB1\ rs2032582$, наличие выраженного орофарингеального мукозита и инфекционных осложнений, увеличивают вероятность развития события в отдаленном периоде, а генотип $CC\ ABCB1\ C3435T\ rs1045642$ – уменьшает вероятность развития события (рис. 1).

Чувствительность разработанной модели (1) составила 88,6 % (31 верный прогноз из 35 случаев события),

С3435T rs1045642 – уменьшает вероятность развития события (рис. 1).

Чувствительность разработанной модели (1) составила 88,6 % (31 верный прогноз из 35 случаев события),

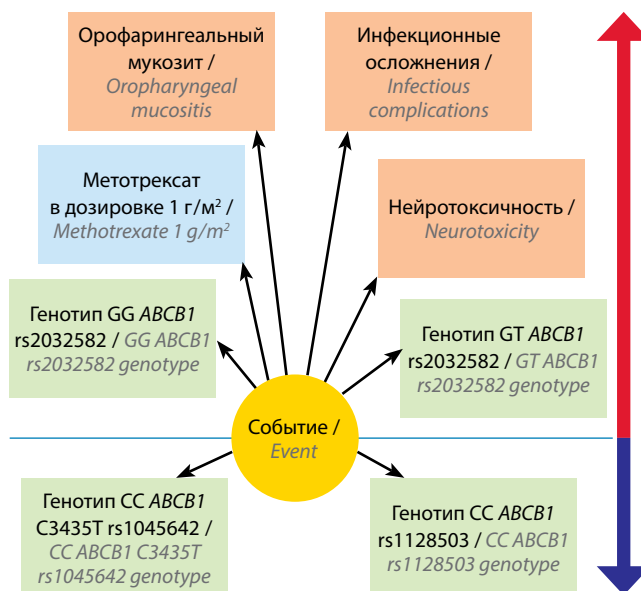


Рис. 1. Схематическое изображение прогностической модели развития события в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 1. Schematic representation of the prognostic model of event development depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia receiving methotrexate therapy

Таблица 1. Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития события при остром лимфобластном лейкозе

Table 1. Estimation of the association of model (1) predictors with the odds of event in acute lymphoblastic leukemia

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	p	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	p
$ABCB1\ C3435T\ rs1045642_CC$	0,84 (0,35–2,03)	0,697	0,16 (0,033–0,79)	0,025*
$ABCB1\ rs1128503_CC$	1,84 (0,82–4,1)	0,138	0,19 (0,022–1,55)	0,120
$ABCB1\ rs2032582_GG$	2,5 (1,12–5,55)	0,025*	146,8 (7,5–2895)	0,001*
$ABCB1\ rs2032582_GT$	0,65 (0,28–1,5)	0,315	4,29 (0,55–33,5)	0,165
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	41 (8,7–193,6)	<0,001*	91,4 (13,2–633,6)	<0,001*
Выраженный мукозит Severe mucositis	3,88 (1,6–9,2)	0,002*	3,03 (0,84–10,9)	0,09
Выраженная инфекция Severe infection	4,1 (1,8–9,3)	0,001*	2,6 (0,8–8,8)	0,113
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,3 (1–5,2)	0,044*	5,1 (1,5–18,3)	0,012*

*Связь с предиктором статистически значима.

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ДИ – доверительный интервал; COR – нескорректированное отношение шансов; AOR – скорректированное отношение шансов.

*The association with the predictor is statistically significant.

Note. Here and in tables 2, 3: CI – confidence interval; COR – crude odds ratio; AOR – adjusted odds ratio.

специфичность — 85,4 % (76 верных прогнозов из 89 случаев отсутствия события), общая диагностическая эффективность — 86,3 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции P . Площадь под ROC-кривой составила $0,918 \pm 0,032$ (95 % ДИ 0,855–0,982). Значение логистической функции P в точке cut-point составило 0,271 (рис. 2).

Прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива (2) включала 4 предиктора в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, которые составляют 74,3 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -5,18 - 2,51 \times X_{ABCB1 \text{ rs1128503_CC}} + 3,82 \times X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}} + 7,12 \times X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2} + 2,62 \times X_{\text{нейротоксичность}} \quad (2)$$

где $X_{ABCB1 \text{ rs1128503_CC}}$ — генотип CC $ABCB1 \text{ rs1128503}$ (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}}$ — генотип GG $ABCB1 \text{ rs2032582}$ (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2}$ — дозировка MTX 1 г/м² (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{\text{нейротоксичность}}$ — наличие нейротоксичности (0 — отсутствие, 1 — наличие).

С учетом значений коэффициентов регрессии, результата мультивариабельного анализа (табл. 2) и значения p наличие генотипа CC $ABCB1 \text{ rs1128503}$ уменьшает вероятность развития рецидива. В свою очередь, другие предикторы (генотип GG $ABCB1 \text{ rs2032582}$, дозировка MTX 1 г/м², наличие выраженной нейротоксичности) увеличивают вероятность развития рецидива в отдаленном периоде (рис. 3).

Чувствительность разработанной модели (2) составила 88,9 % (22 верных прогноза из 25 случаев рецидива), специфичность — 89,9 % (89 верных прогнозов из 99 случаев отсутствия рецидива), общая диагностическая эффективность — 89,5 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции P . Площадь под ROC-кривой составила $0,967 \pm 0,015$ (95 % ДИ 0,939–0,996). Значение

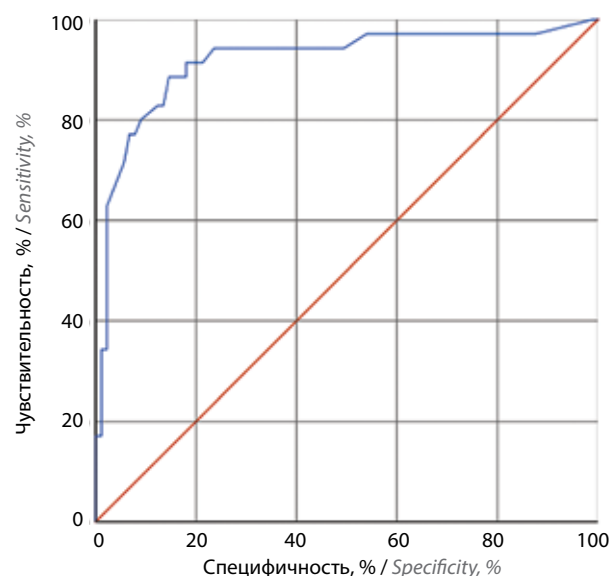


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая зависимость прогноза уменьшения вероятности наступления события от значения логистической функции P

Fig. 2. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of event occurring on the value of the logistic function P

ние логистической функции P в точке cut-point составило 0,21 (рис. 4).

Прогностическая модель для определения вероятности смерти (3) включала 5 предикторов в соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, которые составляют 30,7 % факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную:

$$z = -4 + 0,79 \times X_{ABCB1 \text{ rs1128503_TT}} + 1,22 \times X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}} + 2,28 \times X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2} + 1,25 \times X_{\text{нейротоксичность}} + 2,34 \times X_{\text{нефротоксичность}} \quad (3)$$

где $X_{ABCB1 \text{ rs1128503_TT}}$ — генотип TT $ABCB1 \text{ rs1128503}$ (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{ABCB1 \text{ rs2032582_GG}}$ — генотип GG $ABCB1 \text{ rs2032582}$ (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{\text{MTX_доза } 1 \text{ г/м}^2}$ — дозировка MTX 1 г/м² (0 — отсутствие, 1 — наличие); $X_{\text{нейротоксичность}}$ — наличие нейротоксичности

Таблица 2. Оценка связи предикторов модели (2) с шансами рецидива острого лимфобластного лейкоза

Table 2. Estimation of the association of model (2) predictors with the odds of acute lymphoblastic leukemia relapse

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	P	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	P
$ABCB1 \text{ rs1128503_CC}$	1,3 (0,52–3,14)	0,643	0,08 (0,006–1,13)	0,06*
$ABCB1 \text{ rs2032582_GG}$	1,7 (1,0–4,21)	0,216	45,7 (2,8–776)	0,008*
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	252 (29–2173)	<0,001	1234 (64–23735)	<0,001
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,1 (0,83–4,9)	0,158	13,74 (1,5–125,6)	0,02*

*Связь с предиктором статистически значима.

*The association with the predictor is statistically significant.

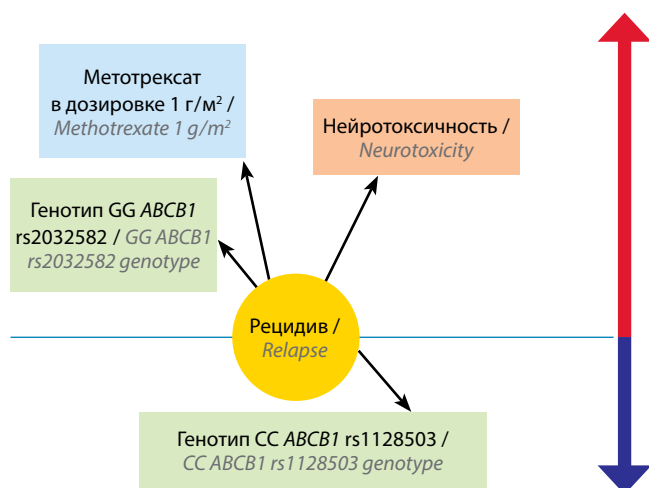


Рис. 3. Схематическое изображение прогностической модели развития рецидива в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 3. Schematic representation of the prognostic model of relapse development depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with methotrexate

(0 – отсутствие, 1 – наличие); $X_{\text{нефротоксичность}}$ – наличие нефротоксичности (0 – отсутствие, 1 – наличие).

С учетом значений коэффициентов регрессии в формуле (3), результата мультивариабельного анализа (табл. 3) и значения p использование МТХ в дозе 1 г/м² увеличивает вероятность смерти в отдаленном периоде в 9,7 раза; носительство генотипов ТТ *ABCB1* rs1128503, GG *ABCB1* rs2032582, наличие нейро- и нефротоксичности ($p > 0,05$) значимо не влияют на зависимую переменную (рис. 5).

Чувствительность разработанной модели (3) составила 81,3 % (13 верных прогнозов из 16 случаев смерти), специфичность – 83,3 % (90 верных прогнозов из 108 случаев ремиссии), общая диагностическая эффективность – 83,1 %. С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функ-

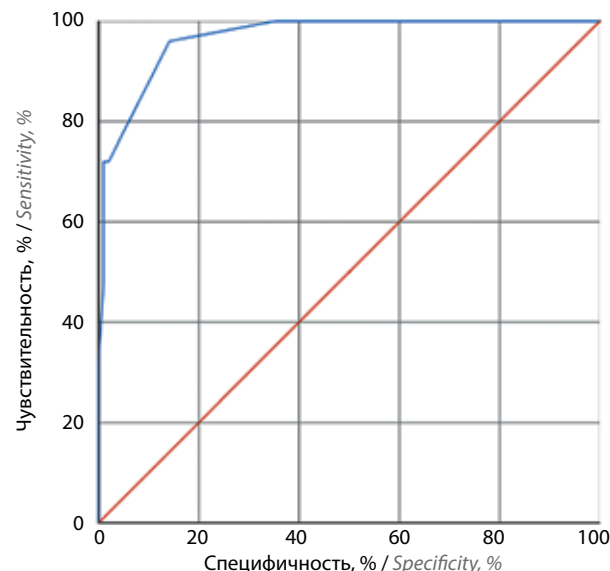


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза уменьшения вероятности развития рецидива от значения логистической функции P

Fig. 4. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of relapse occurring on the value of the logistic function P

ции P . Площадь под ROC-кривой составила $0,840 \pm 0,059$ (95 % ДИ 0,724–0,956). Значение логистической функции P в точке cut-point составило 0,164 (рис. 6).

Обсуждение

Ген *ABCB1* содержит 29 экзонов и 28 интронов, расположен на хромосоме 7q21.12 и кодирует мембраноассоциированный белок длиной 1280 аминокислот [9]. Белок *ABCB1* является членом подсемейства MDR/TAP, участвующего в формировании множественной лекарственной устойчивости. В гене *ABCB1* человека выявлено более 50 генетических мутаций, а наиболее частыми генетическими полиморфизмами *ABCB1* являются 3435C>T и 2677G>T/A [10, 11].

Таблица 3. Оценка связи предикторов модели (3) с шансами наступления смерти при остром лимфобластном лейкозе

Table 3. Estimation of the association of model (3) predictors with the odds of death in patients with acute lymphoblastic leukemia

Предиктор Predictor	COR (95 % ДИ) COR (95 % CI)	p	AOR (95 % ДИ) AOR (95 % CI)	p
<i>ABCB1</i> rs1128503_ТТ	1,7 (0,53–5,3)	0,378	2,21 (0,48–10,4)	0,315
<i>ABCB1</i> rs2032582_GG	1,5 (0,5–4,3)	0,442	3,4 (0,8–14,4)	0,098
Метотрексат 1 г/м ² Methotrexate 1 g/m ²	8,82 (2,7–28,2)	<0,001*	9,73 (2,6–35,1)	0,001*
Наличие нейротоксичности Neurotoxicity	2,8 (0,96–8,14)	0,059	3,5 (0,98–12,3)	0,054
Наличие нефротоксичности Nephrotoxicity	7,6 (0,99–58,1)	0,052	10,4 (0,98–111,2)	0,052

*Связь с предиктором статистически значима.

*The association with the predictor is statistically significant.

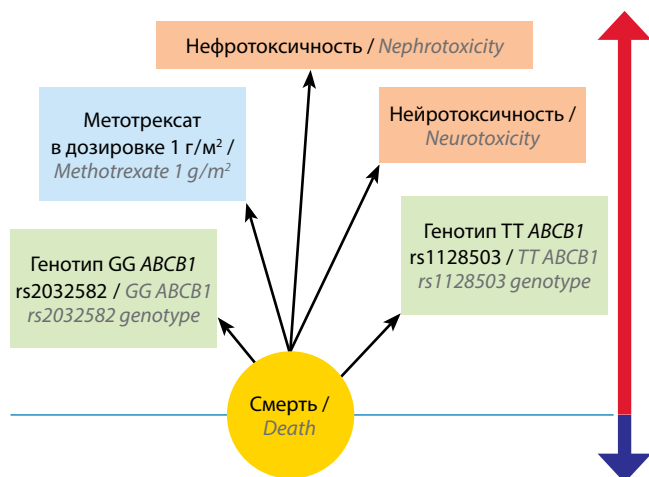


Рис. 5. Схематическое изображение прогностической модели вероятности смерти в зависимости от клинических и генетических факторов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших терапию с включением метотрексата

Fig. 5. Schematic representation of the prognostic model of death depending on clinical and genetic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with methotrexate

Результаты ранее проведенных исследований показали, что генетические полиморфизмы *ABCB1* могут влиять на иммунный ответ и апоптоз клеток, играющих важную роль в развитии различных видов онкопатологий, включая рак молочной железы, желудка, легкого, лейкоз [9, 11].

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин (P-Gp), влияющий на биодоступность токсичных веществ и метаболитов лекарственных средств, включая МТХ. Полиморфизмы rs1045642 являются наиболее изученными в отношении фармакокинетики МТХ, снижают активность Р-Гр и уменьшают число переносчиков, что приводит к внутриклеточному накоплению лекарственных препаратов, таких как МТХ [12]. Изменение нуклеотида С на Т в позиции 3435 приводит к накоплению высоких концентраций внутриклеточных метаболитов МТХ и более низких в плазме крови из-за снижения эффлюкса препарата через Р-Гр. Генотип СС сильнее ассоциирован с повышенной экспозицией МТХ и более высокой вероятностью замедленного клиренса, чем генотип ТТ [13].

Полученные нами данные о значимой ассоциации полиморфизма 3435С>Т гена *ABCB1* с риском рецидива согласуются с данными С. Kimchi-Sarfaty и соавт., которые предположили, что, даже если нуклеотидная замена 3435С>Т не приводит к изменению аминокислотного состава белка-транспортера, она может провоцировать нарушения котрансляции с участием редкой транспортной РНК, изменяющей активность Р-Гр [10].

Относительно прогноза в 2 исследованиях, С.Х. Ма и соавт. и М.А. Esmaili и соавт., генотипы СТ и ТТ *ABCB1* rs1045642 имели статистически значимую корреляцию с БСВ ($p < 0,05$). Так, БСВ оказалась ниже

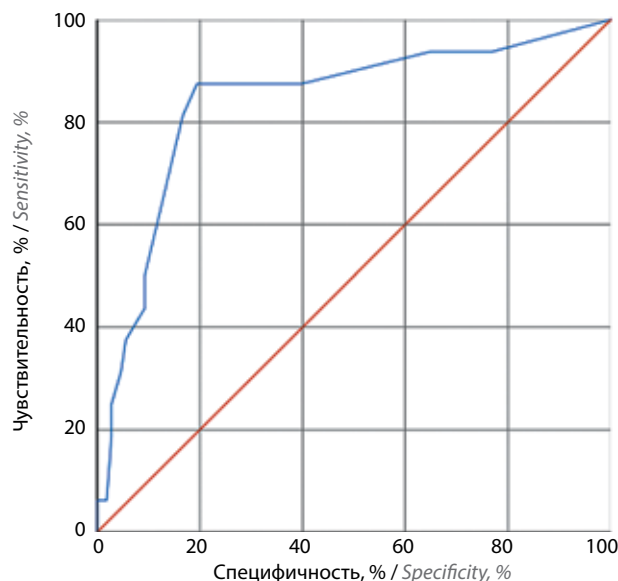


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза уменьшения вероятности смерти от значения логистической функции P
Fig. 6. ROC-curve showing the dependence of the predicted decrease in the probability of death on the value of the logistic function P

у больных ОЛЛ — носителей указанных генотипов (СТ и ТТ) [14, 15].

Согласно результатам представленного J. Gregers и соавт. многофакторного анализа с учетом группы риска, иммунофенотипа, протокола лечения и пола пациента, полиморфизм 3435 (rs1045642) С>Т был значимо связан с риском рецидива ($p = 0,02$). При сравнении данных 96 пациентов с вариантом 3435СС и 421 пациента с вариантом 3435ТТ или 3435СТ риск рецидива ОЛЛ был снижен на 61 % (отношение рисков 0,39; 95 % ДИ 0,20–0,76; $p = 0,006$) и 40 % (отношение рисков 0,60; 95 % ДИ 0,34–1,03; $p = 0,06$) соответственно. Статистически значимых различий в риске рецидива для полиморфизмов 1236 (rs1128503) С>Т ($p = 0,37$) и 2677 (rs2032582) G>A/T ($p = 0,98$) не выявлено [16, 17].

Группа кашмирских исследователей под руководством S.M. Vaba представила следующие результаты: у пациентов с генотипом 3435ТТ отмечено статистически значимо более низкое значение 5-летней БСВ — 68,4 % по сравнению с 77,4 и 86,3 % у носителей генотипов 3435СТ и 3435СС ($p = 0,027$) соответственно. Ни один из генотипов *ABCB1* G2677Т не оказывал влияния на БСВ больных ОЛЛ. Результаты многофакторного анализа подтвердили, что носительство генотипа 3435ТТ ассоциировано с 4-кратным увеличением риска рецидива (отношение шансов 4,51; 95 % ДИ 0,81–24,8; $p = 0,03$) [18].

В разработанной нами прогностической модели (1) наличие генотипа СС *ABCB1* C3435T rs1045642 снижает вероятность наступления события. В других тестах данный генотип не оказывал значимого влияния на исход терапии HD-MTX в отличие от большинства результатов зарубежных исследований; это может быть

связано с тем, что исследуемая нами популяция находится вне равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,1508$).

Результаты анализа X. Zhai и соавт. показали, что пациенты с диким генотипом rs2032582 (GG) или rs1128503 (CC) *ABCB1* имели более низкую БСВ [19]. В разработанной нами прогностической модели (2) один из предикторов – генотип GG *ABCB1* rs2032582 (отношение шансов 45,7 (95 % ДИ 7,5–2895); $p = 0,008$) – увеличивал вероятность рецидива и событий (отношение шансов 2,5 (95 % ДИ 1,12–5,55); $p = 0,025$) в отдаленном периоде.

Один из предикторов терминальных событий – МТХ в дозе 1 г/м², наблюдаемый во всех 3 прогностических моделях, увеличивает вероятность развития неблагоприятных событий (прогрессирование, рецидив, смерть) в отдаленном периоде, так как в исследуемой выборке только 18 пациентов с рецидивом ОЛЛ получали терапию HD-МТХ 1 г/м² по программе ALL-REZ BFM 2002 впервые за весь период лечения (в том числе протокол 1-й линии, который не предусматривал включение HD-МТХ), что значительно влияет на результат терапии.

Ограничениями фармакогенетических исследований в педиатрической практике являются недостаточный размер выборки, гетерогенность протоколов лечения, которые могут различаться по способу введения, дозировке лекарственных средств, сопутствующей фармакотерапии и продолжительности лечения. Однако продуманный и тщательный дизайн исследования в более крупной и разнообразной популяции больных и соответствие исследуемых полиморфизмов равновесию Харди–Вайнберга могут устранить эти препятствия и облегчить внедрение результатов фар-

макогенетических исследований в клиническую практику. Выявление биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и тяжесть ожидаемых токсических явлений при лечении ОЛЛ, открывающиеся возможности оптимизации фармакотерапии на основании этих данных являются перспективным и современным направлением клинической онкогематологии.

Заключение

На основании результатов ранее проведенного комплексного анализа эффективности и безопасности терапии HD-МТХ и настоящего исследования, основанного на 3 статистически значимых ($p < 0,001$) прогностических моделях с высокой чувствительностью, специфичностью и эффективностью ($> 70\%$), демонстрирующих взаимосвязь клинических и генетических факторов, влияющих на неблагоприятные исходы современной программной терапии ОЛЛ у детей с включением HD-МТХ, доказана необходимость внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику. Разработанные модели прогнозирования эффективности терапии HD-МТХ у детей с ОЛЛ включают значимый предиктор – генотип GG *ABCB1* rs2032582, выявление которого в процессе лечения может быть полезно для определения группы пациентов с повышенным риском развития событий в отсроченном периоде в целях совершенствования и оптимизации терапии детей с ОЛЛ в перспективе, что является поводом для дальнейшего проведения клинических исследований, направленных на персонализацию химиотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Samardžić-Predojević J., Đurđević-Banjac B., Malčić-Zanić D. Influence of minimal residual disease at day 15 of induction therapy on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Med Acad* 2023;52(3):153–60. DOI: 10.5644/ama2006-124.427
- Brown P., Inaba H., Annesley C. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(1):81–112. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0001
- Moriyama T., Relling M.V., Yang J.J. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3988–95. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580001
- Mei L., Ontiveros E.P., Griffiths E.A. et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev* 2015;29(4):243–9. DOI: 10.1016/j.blre.2015.01.001
- Stocco G., Franca R., Verzeegnassi F. et al. Pharmacogenomic approaches for tailored anti-leukemic therapy in children. *Curr Med Chem* 2013;20(17):2237–53. DOI: 10.2174/0929867311320170008
- Maamari D., El-Khoury H., Saifi O. et al. Implementation of pharmacogenetics to individualize treatment regimens for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmgenomics Pers Med* 2020;13:295–317. DOI: 10.2147/PGPM.S239602
- Rahmayanti S.U., Amalia R., Rusdiana T. Systematic review: genetic polymorphisms in the pharmacokinetics of high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2024;94(2):141–55. DOI: 10.1007/s00280-024-04694-0
- Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of methotrexate treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Drug Metab Pers Ther* 2023;38(4):349–57. DOI: 10.1515/dmpt-2023-0079
- Bodor M., Kelly E.J., Ho R.J. Characterization of the human *MDR1* gene. *AAPS J* 2005;7(1):E1–5. DOI: 10.1208/aapsj070101
- Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315(5811):525–8. DOI: 10.1126/science.1135308
- Bogacz A., Mrozikiewicz P.M., Deka-Pawlik D. et al. Frequency of G2677T/A and C3435T polymorphisms of *MDR1* gene in preeclamptic women. *Ginek Pol* 2013;84(9):781–7. DOI: 10.17772/gp/1640
- Song Z., Hu Y., Liu S. et al. The role of genetic polymorphisms in high-dose methotrexate toxicity and response in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:757464. DOI: 10.3389/fphar.2021.757464

13. Tanaka Y. [Pharmacogenomics in hematological malignancy]. Rinsho Ketsueki 2022;63(10):1353–62. (In Japanese). DOI: 10.11406/rinketsu.63.1353
14. Ma C.X., Sun Y.H., Wang H.Y. *ABCB1* polymorphisms correlate with susceptibility to adult acute leukemia and response to high-dose methotrexate. Tumour Biol 2015;36(10):7599–606. DOI: 10.1007/s13277-015-3403-5
15. Esmaili M.A., Kazemi A., Faranoush M. et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Iran J Basic Med Sci 2020;23(6):800–9. DOI: 10.22038/ijbms.2020.41754.9858
16. Yan X., Zhang N., Wang G., Wang J. Association between *ABCB1* C3435 T polymorphism- and methotrexate-related toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Hematology 2025;30(1):2469373. DOI: 10.1080/16078454.2025.2469373
17. Gregers J., Gréen H., Christensen I.J. et al. Polymorphisms in the *ABCB1* gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J 2015;15(4):372–9. DOI: 10.1038/tpj.2014.81
18. Baba S.M., Pandith A.A., Shah Z.A. et al. Impact of *ABCB1* gene (C3435T/A2677G) polymorphic sequence variations on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in Kashmiri population: a case-control study. Indian J Hematol Blood Transfus 2021;37(1):21–9. DOI: 10.1007/s12288-020-01289-6
19. Zhai X., Wang H., Zhu X. et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. Arch Med Sci 2012;8(4):659–71. DOI: 10.5114/aoms.2012.30290

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание, научное редактирование, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, M.I. Savelyeva, S.R. Varfolomeeva: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing, scientific editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

М.И. Савельева / M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках государственного задания «Новые фармакогенетические маркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР № 1022050400012-9).

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Health of Russia. The subject of the state assignment “New pharmacogenetic markers of the pharmacotherapy safety of some socially significant diseases” (EGISU NIOCTR No. 1022050400012-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.