

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.09.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-128-135

Клинические наблюдения тиопури- 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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Игнатова Анна Константиновна,
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anna.ignatova@fccho-moscow.ru

Меркаптопурин (МР) – это химиопрепарат, являющийся ключевым элементом поддерживающей терапии при острых лейкозах. В связи с фармакокинетическими различиями у пациентов, получающих одинаковые расчетные дозы препарата, может синтезироваться разное количество активных и токсических метаболитов. Этим обусловлены неодинаковая переносимость препарата и необходимость подбора индивидуальной дозы. Долгое время единственным инструментом для титрования дозы 6-МР являлся уровень лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови. По мере изучения генетических факторов, влияющих на метаболизм 6-МР, и развития технологии высокопроизводительного секвенирования появились клинические рекомендации по подбору доз тиопуринов, основанные на фармакогенетическом подходе. В настоящей статье мы описали двух пациентов, принадлежащих к малому этносу России, с аномальным толерированием 6-МР и проанализировали состояние проблемы фармакогенетики тиопуринов с обоснованием преимуществ персонализированного, основанного на фармакогенетике подхода к назначению 6-МР. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, поддерживающая терапия, 6-меркаптопурин, миелотоксичность, фармакогенетика

Игнатова А.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 128–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-128-135

Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with acute leukemia and benefits of preemptive pharmacogenetic testing prior to 6-mercaptopurine prescription

A.K. Ignatova, I.I. Kalinina, D.A. Evseev, K.S. Antonova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Mercaptopurine (MP) is a key element of the maintenance therapy of acute leukemias. Different amounts of active and toxic metabolites can be synthesized in patients who are receiving the same doses of the drug due to pharmacokinetic differences. This contributes to the unequal drug tolerability and the need of dose adjustment. For a long time, the only tool for adjusting 6-MP dose was the level of leukocytes and granulocytes in the peripheral blood. With the understanding of genetic factors affecting the metabolism of 6-MP and development of next-generation sequencing technology, clinical guidelines for thiopurine dosing based on a pharmacogenetic approach have been emerged. In this article, we report two patients belonging to a small ethnic group in Russia with abnormal 6-MP toleration and substantiate the advantages of a personalized, pharmacogenetically-based approach to 6-MP administration. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: children, acute leukemia, maintenance therapy, 6-mercaptopurine, myelotoxicity, pharmacogenetics

Ignatova A.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 128–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-128-135

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.09.2020
Accepted 02.02.2021

Correspondence:
Anna K. Ignatova, resident, of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: anna.ignatova@fccho-moscow.ru

Меркаптопурин (МР) – это химиопрепарат из группы тиопуринов, использующийся в терапии ряда онкогематологических заболеваний. Противолейкемическое действие 6-МР известно уже более полувека и первоначально было продемонстрировано на мышиных моделях, а в 1952 г. его эффективность была показана и в терапии острого лейкоза человека [1].

На сегодняшний день 6-МР является ключевым элементом поддерживающей терапии самого частого онкогематологического заболевания детского возраста – острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), а также используется в лечении острых миелоидных лейкозов и сдерживающей терапии ювенильного миеломоноцитарного лейкоза. Терапия 6-МР в максимально толерируемой дозе оказалась критически

важной для предотвращения ранних рецидивов ОЛЛ. Достаточная длительность и отсутствие перерывов в приеме препарата в ряде исследований напрямую коррелировали с бессобытийной выживаемостью (БСВ) детей с ОЛЛ [2–4]. Эффективность 6-МР в поддерживающей терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и влияние на БСВ также были продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [5, 6].

Однако, несмотря на более чем полувековой опыт использования 6-МП и его неоспоримую эффективность, по сей день нерешенным вопросом остается неодинаковая переносимость терапии. В связи с различиями фармакокинетики, обусловленными генетическими полиморфизмами ферментов метаболизма тиопуринов [7], у пациентов, получающих одинаковые расчетные дозы препарата, может синтезироваться разное количество активных и токсических метаболитов. Активные метаболиты 6-МР наряду с оказанием желаемого цитотоксического эффекта в отношении лейкозной популяции закономерно являются первичными медиаторами токсичности терапии, в первую очередь проявляющейся в миелосупрессивном действии [8]. Учитывая то, что препарат обладает узким «терапевтическим окном», даже небольшое превышение терапевтических концентраций может привести к развитию глубокой миелосупрессии, что заставляет прерывать лечение, а в некоторых случаях может стать причиной развития жизнеугрожающих инфекционных процессов.

Таким образом, задачей врача, проводящего длительную терапию 6-МР, является нахождение и поддержание деликатного баланса между субоптимальным противоопухолевым эффектом и миелотоксичностью посредством своевременной коррекции доз. Долгое время единственным инструментом для титрования дозы 6-МР являлся уровень лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови. В 2011 г. появились первые клинические рекомендации по подбору доз тиопуринов, основанные на фармакогенетическом подходе [9]. Принцип этого подхода заключается в следующем: в зависимости от наличия мутаций в генах ферментов метаболизма 6-МР определяется фенотип пациента, который отражает скорость инактивации цитотоксических метаболитов. Исходя из фенотипа производится подбор дозы препарата. Давно известным и наиболее изученным в этой связи является ген тиопурина S-метилтрансферазы (*TPMT*), полиморфизмы в котором играют большую роль в вариативности индивидуального ответа на терапию [10]. Некоторые протоколы по лечению ОЛЛ у детей, например NOPHO ALL2008, использующийся в скандинавских и прибалтийских странах, адаптировали данный подход и внедрили его в клиническую практику, благодаря чему удается избежать развития

миелосупрессии у «промежуточных» и «медленных» метаболитов по *TPMT*, сократить число госпитализаций, связанных с токсичностью терапии, а также избежать длительных перерывов в поддерживающей терапии. Однако вскоре стало понятно, что полиморфизмами *TPMT* невозможно объяснить все случаи токсичности, и поиск мутаций, нарушающих метаболизм 6-МР, продолжался.

В настоящей статье мы описали двух пациентов, принадлежащих к малому этносу России, с аномальным толерированием 6-МП и проанализировали состояние проблемы фармакогенетики тиопуринов с обоснованием преимущества персонализированного подхода к назначению 6-МР, основанного на фармакогенетике.

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Механизм действия и метаболизм тиопуринов

Основные препараты из группы тиопуринов, используемые в клинической практике с цитостатической и иммуносупрессивной целями, – тиогуанин, 6-МР и его пролекарство – азатиоприн. Их общий метаболический путь заключается в нескольких последовательных реакциях: азатиоприн превращается в 6-МР, из которого через ряд промежуточных метаболитов образуются тиогуаниновые нуклеотиды (6-ТГН): 6-тиогуанин-монофосфат (6-ТГМ) и в результате дальнейшего фосфорилирования – 6-тиогуанин-дифосфат (6-ТГД) и тиогуанин-трифосфат (6-ТГТ) (рисунки 1) [11]. 6-ТГТ представляют собой активные формы 6-МР. Они встраиваются в клеточную ДНК, терминируют удлинение цепи и ингибируют механизмы репарации, как следствие, приводя к клеточной гибели посредством апоптоза [12].

Ключевые ферменты, участвующие в сложном метаболическом пути 6-МР, и упрощенная схема метаболизма представлены на рисунке 1.

Фармакогенетика метаболизма тиопуринов

Генетически детерминированные особенности внутриклеточного метаболизма могут изменять баланс между неэффективностью и токсичностью терапии. На сегодняшний день только для двух генов метаболизма 6-МР определены полиморфизмы, достоверно связанные с повышением риска миелотоксичности.

TPMT

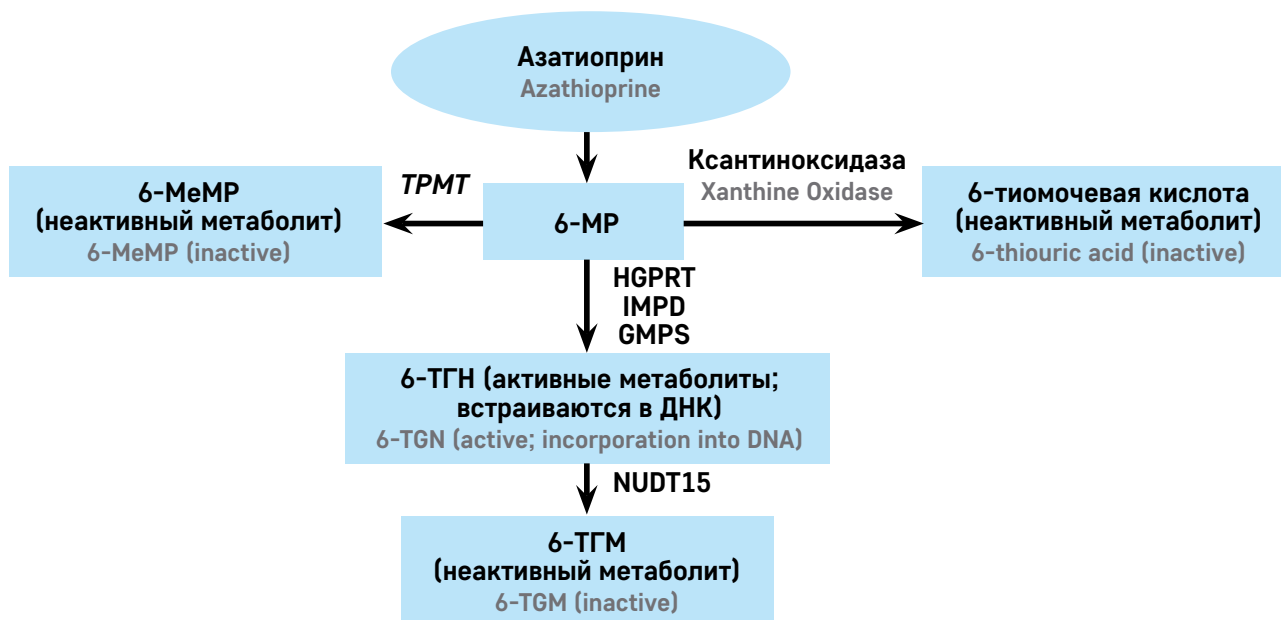
TPMT является наиболее изученным ферментом метаболизма 6-МР. Он катализирует реакцию метилирования, посредством которой образуются неактивные метаболиты, при этом остается меньше

Рисунок 1**Метаболизм тиопуринов (адаптировано из [13])**

HGPRT – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза; IMPD – инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа; GMPS – гуанозин-5'-монофосфатсинтаза; NUDT15 – 7,8-дигидро-8-оксогуанин-трифосфатаза; MeMP – метилмеркаптопурин

Figure 1**Thiopurine Metabolism (Adapted from [13])**

TPMT – thiopurine-S-methyltransferase; HGPRT – hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase; IMPD – inosine monophosphate dehydrogenase; GMPS – guanosine monophosphate synthetase; NUDT15 – nucleoside diphosphate-linked to another moiety X hydrolase 15; MeMP – methylmercaptapurine; MP – mercaptopurine; TGN – thioguanine nucleotides; TGM – thioguanine monophosphates



субстрата для образования метаболически активных фосфорилированных тиопуринов.

Ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) ассоциированы с потерей активности фермента. Известно около 25 вариантных аллелей гена *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C, *3D, *4–*15 и др.), при этом всего 3 из них (*2 [rs1800462], *3A [rs1800460 и rs1142345] и *3C [rs1142345]) обуславливают до 95% случаев средней и низкой активности фермента [14, 15]. Варианты нуклеотидных последовательностей, кодирующие фермент со сниженной или отсутствующей активностью, ассоциированы с более высокой концентрацией активных метаболитов 6-ТГН, что обуславливает повышенный риск развития токсических эффектов.

По данным литературы, существуют некоторые различия в распределении частот вариантных аллелей гена *TPMT* в различных этнических группах. В европейской популяции около 89% пациентов являются носителями аллелей «дикого» типа (*TPMT**1 и *1S) и имеют нормальную активность фермента. Носители двух аллелей *TPMT* со сниженной функцией (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы) составляют менее 1% в популяции. Они являются «медленными» метаболиторами и предрасположены к более высоким уровням 6-ТГН в крови и, как следствие, к развитию миелотоксичности при приеме тиопуринов в стандартных дозах, поэтому нуждаются в коррекции доз до начала лечения [16]. Около 10% имеют один

мутантный аллель в гене *TPMT* (гетерозиготы) и являются «промежуточными» метаболиторами. Нежелательные явления у них встречаются в 30–60% случаев [17].

Распространенность генетических вариаций *TPMT* на территории Российской Федерации была изучена проф. Е.В. Самочатовой и соавт. в начале 2000-х годов. Встречаемость вариантных аллелей в когорте из 995 человек составила 5,5%. Наиболее распространенным вариантным аллелем в российской популяции оказался *TPMT**3A [18].

Суммируя все накопленные данные, консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (СПС) в 2011 г. опубликовал рекомендации по генотипированию *TPMT* и подбору дозировки тиопуринов в зависимости от соответствующего фенотипа [9].

NUDT15

После появления такого направления генетических исследований, как полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), и начала применения его в фармакогенетике для поиска аллелей, связанных с метаболизмом лекарственных препаратов и их побочными эффектами, был идентифицирован еще один ген, влияющий на переносимость тиопуринов, – *NUDT15* [19]. Ген кодирует фермент 7,8-дигидро-8-оксогуанин-трифосфатазу, отвечающий за превращение активного метаболита 6-ТГН в неактивный 6-ТГМ (рисунок 1). Дефект функциональной

активности этого фермента приводит к накоплению активных метаболитов, способных встраиваться в ДНК, и, как следствие, к повышению риска развития миелосупрессии на фоне терапии 6-МР.

В то время как врожденные мутации в гене *TPMT* являются наиболее частой причиной развития токсичности тиопуринов в европейской и африканской популяциях, большинство случаев миелосупрессии среди азиатов и латиноамериканцев может быть объяснено наличием вариантных аллелей *NUDT15* [19, 20]. Около 2% выходцев из Восточной Азии (китайцы, японцы, вьетнамцы) имеют два «loss-of-function» мутантных аллеля в гене *NUDT15* и у 21% присутствует один аллель с инактивирующей мутацией [21]. Поэтому генотипирование *NUDT15* среди пациентов азиатского происхождения представляется особенно важным [19].

rs116855232 (p.Arg139Cys; p.R139C) – первый SNP гена *NUDT15*, для которого была доказана связь с развитием тиопуриноиндуцированной ранней лейкопении, присутствует в аллелях *2 и *3. Эта несинонимичная нуклеотидная замена приводит к почти полной потере ферментативной активности и стабильности белка *NUDT15* [20]. В крупном исследовании на корейской популяции чувствительность полиморфизма p.R139C в качестве предиктора развития лейкопении составила 89,4%, а специфичность – 93,2% [22]. В другом исследовании среди детей с ОЛЛ пациенты-гомозиготы по полиморфизму p.R139C толерировали лишь 8% стандартной дозы 6-МР, тогда как для детей, гетерозиготных по этому SNP, и пациентов с аллелями «дикого» типа переносимая доза достигала 63% и 83,5% соответственно [19].

Связь варианта p.R139C с токсичностью тиопуринов в последние несколько лет интенсивно изучалась, и собранной доказательной базы оказалось достаточно для внедрения практических выводов в клиническую практику. Имеются сообщения о более редких аллельных вариантах (*4 –*9), которые приводят к снижению активности *NUDT15 in vitro*, однако убедительные клинические данные об их связи с токсичностью терапии тиопуринами на настоящий момент отсутствуют.

Рекомендации по фармакогенетическому тестированию

В 2018 г. CPIC выпустил обновленные рекомендации по подбору доз тиопуринов, основанные на определении генотипов *TPMT* и *NUDT15* [23].

В зависимости от выявленного генотипа предсказывается функциональный уровень белка-фермента и принимается решение о том, нуждается ли пациент в снижении стартовой дозы препарата. Так как дозы тиопуринов, применяющиеся в терапии злокаче-

ственных и незлокачественных заболеваний, сильно различаются, это решение зависит еще и от клинических показаний.

Согласно стандартам лечения острых лейкозов терапия 6-МР должна проводиться в максимально переносимых дозировках. Стандартными стартовыми являются дозы 50–75 мг/м², именно с них должна начинаться терапия у пациентов – «нормальных» метаболиторов по *TPMT*. Стартовая терапия дозами ниже стандартных должна рассматриваться для «промежуточных» метаболиторов по *TPMT*, а для пациентов – «медленных» метаболиторов необходимо 10-кратное уменьшение стартовой дозы или при невозможности подбора дозы – выбор альтернативного препарата. Степень ожидаемой токсичности 6-МР сопоставима для носителей инактивирующих аллелей генов *TPMT* и *NUDT15* [19]. Поэтому рекомендации по подбору дозы для «промежуточных» и «медленных» метаболиторов по *NUDT15* аналогичны таковым для *TPMT*.

При этом подчеркивается, что данные рекомендации касаются лишь стартовых доз. В дальнейшем должны проводиться тщательный мониторинг побочных эффектов и коррекция доз в зависимости от степени миелосупрессии, что особенно актуально для гетерозигот по вариантным аллелям, так как переносимость 6-МР среди представителей этой группы может значительно варьировать.

Такой подход позволяет снизить риск острой токсичности, не оказывая отрицательного влияния на эффективность терапии и не увеличивая риск рецидивов. В связи с этим генотипирование *TPMT* и *NUDT15* перед началом приема препарата представляется относительно простым, но чрезвычайно полезным мероприятием и может быть рекомендовано всем пациентам, кому показана терапия тиопуринами.

Ниже мы представляем клинические случаи двух пациентов с ОЛЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва). Сходные клинические ситуации позволят максимально объективно сравнить преимущества и недостатки различных подходов к назначению и мониторингу терапии 6-МР.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациент Х., 10 лет, этнический тувинец, находился на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с ОЛЛ, t(15;17), низкого инициального риска. Специфическая терапия полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА), даунорубицином и цитозин-арабинозидом была начата 16.05.2019. По данным обследования после курса индукции у ребенка была диагностирована клиничко-гематологическая и цитогенетическая ремиссия. После курса консолидации

(AraC + даунорубин в режиме «7 + 3») и интенсификации (ATRA + высокие дозы AraC + даунорубин в режиме «4 + 3») констатирована молекулярная ремиссия. Пациент был выписан 21.10.2019 для продолжения поддерживающей терапии по месту жительства (6-МР 50 мг/м² внутрь ежедневно, метотрексат 20 мг/м² внутрь 1 раз в неделю); прием 6-МР был начат со 100% расчетной дозы.

В ноябре 2019 г. появились жалобы на фебрильную лихорадку, в связи с чем мальчик был госпитализирован в больницу по месту жительства, где получал антибактериальную терапию. С этого же времени по данным гемограммы отмечалось постепенное снижение нейтрофилов до $0,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина до 46 г/л, тромбоцитов до $36 \times 10^9/\text{л}$, проводилась массивная заместительная терапия компонентами крови, стимуляция гранулоцитопоза гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) без эффекта. Пациент был повторно госпитализирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 24.12.2019 с подозрением на рецидив основного заболевания.

В соматическом статусе при поступлении обращали на себя внимание фебрильная лихорадка, выраженный интоксикационный синдром, мукозит

с множественными эрозивными дефектами слизистой оболочки полости рта, выраженным болевым синдромом, потребовавшим обезболивания наркотическими анальгетиками.

По результатам проведенного комплексного обследования, включавшего морфологическое, вирусологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования, а также иммунофенотипирование костного мозга, было подтверждено сохранение клинико-гематологической и молекулярной ремиссии ОПЛ, исключено вирусное поражение костного мозга. Было высказано предположение о том, что развитие цитопении на этапе поддерживающей терапии является проявлением миелотоксичности специфической терапии 6-МР. Это подтверждалось тем, что после отмены специфической терапии отмечалось постепенное восстановление лейкоцитарного роста на фоне стимуляции Г-КСФ (рисунки 2), самопроизвольное восстановление тромбоцитарного роста. Однако секвенирование гена *TPMT* выявило аллели «дикого» типа.

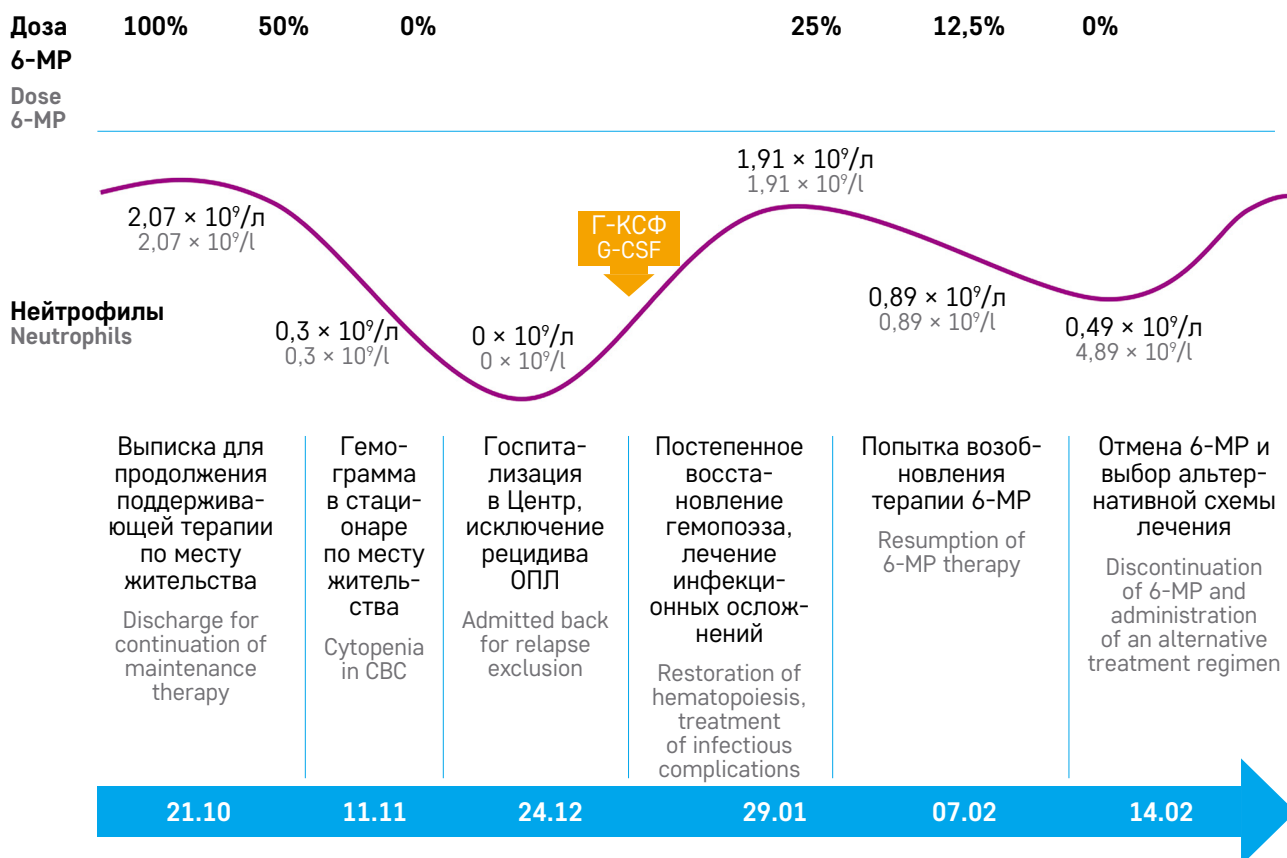
После восстановления показателей гемограммы (лейкоциты $2,31 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $1,91 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 115 г/л, тромбоциты $158 \times 10^9/\text{л}$) был возобновлен прием 6-МР в монорежиме в 25% дозе

Рисунок 2

Динамика изменения уровня нейтрофилов и соответствующая доза 6-МР (% от стандартной дозы – 50 мг/м²/сут)

Figure 2

Dynamic of complete neutrophil count changes and corresponding 6-MP dose (% of the standard dose – 50 mg/m²/day)



(12,5 мг/м²/сут), после чего вновь была отмечена тенденция к снижению показателей (лейкоциты $1,54 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,89 \times 10^9$ /л, гемоглобин 10^9 г/л, тромбоциты 62×10^9 /л). Несмотря на дальнейшее снижение дозы до 12,5% (12,5 мг/м² через день), отмечалось нарастание цитопении (рисунок 2), в связи с чем прием 6-МР был прекращен полностью.

Учитывая важность поддерживающей терапии для пациентов с ОПЛ и индивидуальную непереносимость 6-МР, было принято решение о проведении курсов терапии триоксидом мышьяка и ATRA 1 раз в 3 мес.

После изучения литературы в целях выявления причины непереносимости 6-МР мы провели исследование на наличие мутаций в гене *NUDT15*. Наш пациент оказался гетерозиготой по полиморфизму p.R139C (rs116855232), т. е. является «промежуточным» метаболитом по *NUDT15*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент Ч., 12 лет, получал лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2020 г. по поводу ОПЛ. Как и первый пациент, он является этническим тувинцем.

Заболевание дебютировало остро, с фарингита, геморрагического синдрома; бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в больницу г. Кызыла, где по результатам проведенного обследования был установлен диагноз: ОПЛ, t(15;17), группа низкого инициального риска.

Для начала специфической терапии был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где 13.03.2020–27.07.2020 была проведена интенсивная фаза лечения по протоколу ОПЛ-2008. По завершении интенсификации была констатирована клиничко-гематологическая, цитогенетическая и молекулярная ремиссия.

Учитывая наш опыт выявления пониженной толерантности к тиопуринам у пациента из Республики Тыва, перед началом поддерживающей терапии в данном случае мы провели фармакогенетическое тестирование на наличие мутаций в генах метаболизма 6-МР. Как и в первом клиническом наблюдении мутаций в гене *TPMT* обнаружено не было, однако в *NUDT15* был выявлен полиморфизм rs116855232 в гетерозиготной форме (С/Т). Принимая во внимание повышенный риск развития миелотоксичности, терапию 6-МР мы начали с 20% дозы (10 мг/м²/сут). Перед началом поддерживающей терапии уровень лейкоцитов у пациента составлял $5,6 \times 10^9$ /л (нейтрофилы $3,7 \times 10^9$ /л), на 4-е сутки приема 6-МР – $1,79 \times 10^9$ /л (нейтрофилы $0,56 \times 10^9$ /л), уровень тромбоцитов оставался неизменен. Прием препарата был приостановлен, в дальнейшем предпринимались попытки титрования дозы, однако нейтропения сохранялась, и 6-МР был отменен полностью. Было

принято решение о проведении курсов монотерапии ATRA кратностью 1 раз в 2 мес. Пациент был выписан 19.08.2020 для продолжения поддерживающей терапии по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенные клинические примеры иллюстрируют случаи непереносимости 6-МР и затрагивают как вопросы безопасности терапии, так и фармакоэкономические аспекты назначения данного препарата.

В первом случае пациент с ОПЛ развил аплазию кроветворения на этапе поддерживающей терапии, будучи выписанным по месту жительства. Несмотря на высокие риски жизнеугрожающих инфекционных осложнений, связанных с длительным агранулоцитозом, серьезных инфекций в данном случае удалось избежать. Однако прояснение и разрешение ситуации потребовало смены трех медицинских организаций, проведения дорогостоящих исследований, направленных на исключение рецидива заболевания, обеспечения длительной противомикробной и заместительной терапии компонентами крови и других расходов, которые суммарно, безусловно, превышают стоимость полноценного фармакогенетического тестирования перед назначением терапии.

Реалии онкогематологической помощи детям в современной России таковы, что лечебное учреждение, в котором проводится интенсивная специфическая терапия, как правило, находится на значительном удалении от места жительства пациента. Условия в местных лечебных учреждениях, где осуществляется контроль за проведением поддерживающей терапии, могут значительно отличаться от таковых в федеральных центрах. В связи с этим при подборе дозы 6-МР важно идти на опережение и использовать инструменты, обладающие предиктивным значением в отношении токсичности.

В условиях, когда фармакогенетическое тестирование не является общепринятым стандартом обследования пациентов с острыми лейкозами, полезно знать о наличии такой опции и использовать ее при сомнениях в переносимости терапии. В частности, происхождение пациента может натолкнуть на мысль о нарушении толерантности к тиопуринам. Исследований, посвященных оценке распространенности полиморфизмов гена *NUDT15* среди населения Российской Федерации различной этнической принадлежности, не проводилось. Исходя из изученной нами литературы, мы впервые описываем случаи непереносимости 6-МР вследствие мутации в гене *NUDT15* у пациентов из Республики Тыва. Учитывая географию полиморфизма rs116855232, а также относительно однородную

этническую среду и слабую распространенность межнациональных браков в Республике Тыва, можно предположить, что встречаемость этой мутации среди тувинцев очень высока. Вероятно, именно для этой категории пациентов применение генетического тестирования перед назначением тиопуринов будет наиболее целесообразно и экономически выгодно. Однако необходимы популяционные исследования для оценки актуальности фармакогенетического подхода у различных групп пациентов.

При попытке подбора терапии нашим пациентам – «промежуточным» метаболитаторам по *NUDT15*, нами была отмечена еще одна особенность: редукции дозы 6-MP, предусмотренной клиническими рекомендациями [23], оказалось недостаточно для поддержания лейкоцитов на целевом уровне ($2-3 \times 10^9/\text{л}$). Более того, обоим пациентам потребовалась полная отмена 6-MP и смена схемы лечения на альтернативную. К счастью, это были пациенты с ОПЛ, для которых альтернатива поддерживающей терапии 6-MP реально существует. Ситуация с больными ОПЛ является гораздо более сложной.

В литературе описана неоднородность группы «промежуточных» метаболитаторов в отношении толерируемых доз тиопуринов. Вероятнее всего, такая гетерогенность обусловлена существованием других мутаций в генах метаболизма 6-MP, обладающих синергетическим эффектом с поломками в *TPMT* и *NUDT15* [24]. Принимая во внимание наш опыт, мы рекомендуем редуцировать стартовую дозу 6-MP для гетерозигот по полиморфизму rs116855232 в гене *NUDT15* как минимум в 10 раз, а затем титровать ее по количеству лейкоцитов периферической крови, как это предусмотрено в соответствующем протоколе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе межиндивидуальных различий в эффектах химиопрепаратов, необходимо для персонализации лечения, улучшения результатов терапии острых лейкозов и снижения ее токсичности.

Безусловно, процесс метаболизма является комплексным, и оценить вклад каждого из ферментов

в уровни концентраций активных метаболитов, а тем более в эффективность и токсичность терапии, – задача не из легких. Однако, несмотря на это, за последнее 10-летие мы значительно продвинулись в понимании причин различий в эффективности и переносимости 6-MP, результатом чего стали практические рекомендации по индивидуальному подбору доз в зависимости от генотипов ферментов метаболизма – *TPMT* и *NUDT15*. Очевидно, что не все случаи токсичности исчерпываются мутациями в этих двух генах и необходим дальнейший поиск и определение роли других мутаций. Однако уже на сегодняшний день использование данного подхода может помочь избежать развития выраженной миелосупрессии, а вместе с этим – не допустить инфекционных осложнений, снизить расходы на ненужные госпитализации и косвенно повысить эффективность терапии благодаря ликвидации перерывов в приеме 6-MP у ряда пациентов.

Персонализация химиотерапии является одним из приоритетных направлений развития онкогематологии. Изучение фармакогенетики все большего количества препаратов и создание панелей генов, определение мутаций в которых до начала терапии сможет помочь лечащему врачу в определении индивидуальных доз и повысить осторожность в отношении нежелательных явлений, в будущем сможет изменить подход к лечению онкогематологических заболеваний. В результате возможным станет достижение максимальной эффективности лечения при минимизации системной токсичности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Ignatova A.K. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2968-4499>

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Evseev D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Antonova K.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6603-5749>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Burchenal J.H. Therapy of acute leukemia. *Dia Med* 1952; 24 (72): 1883–4.
- Dibenedetto S.P., Guardabasso V., Ragusa R., Cataldo A.D., Miraglia V., D'Amico S., et al. 6-Mercaptopurine cumulative dose: A critical factor of maintenance therapy in average risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 251–8.
- Relling M.V., Hancock M.L., Boyett J.M., Pui C.H., Evans W.E. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 93: 2817–28.
- Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166–78.
- Fenaux P., Chastang C., Chevret S., Sanz M., Dombret H., Archimbaud E., et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999; 94 (4): 1192–200.
- Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A., Appelbaum F.R., Feusner J.H., Woods W.G., et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100 (13): 4298–302.
- Lafolie P., Hayder S., Björk O., Ahström L., Liliemark J., Peterson C. Large interindividual variations in the pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in maintenance therapy of children with acute leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 797–803.
- de Beaumais T.A., Fakhoury M., Medard Y., Azougagh S., Zhang D., Yakouben K., et al. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (4): 575–84.
- Relling M.V., Gardner E.E., Sandborn W.J., Schmiegelow K., Pui C.-H., Yee S.W., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 (3): 387–91.
- McLeod H.L., Krynetski E.Y., Relling M.V., Evans W.E. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14 (4): 567–72.
- Bostrom B., Erdmann G. Cellular pharmacology of 6-mercaptopurine in acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15 (1): 80–6.
- Bökkerink J.P., Stet E.H., de Abreu R.A., Damen F.J., Hulscher T.W., Bakker M.A., et al. 6-Mercaptopurine: Cytotoxicity and biochemical pharmacology in human malignant T-lymphoblasts. *Biochem Pharmacol* 1993; 45 (7): 1455–63.
- McLeod H.L., Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002; 3 (1): 89–98.
- Schaeffeler E., Fischer C., Brockmeier D., Wernet D., Moerike K., Eichelbaum M., et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 407–17.
- Yates C.R., Krynetski E.Y., Loennechen T., Fessing M.Y., Tai H.L., Pui C.H., et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126: 608–14.
- Evans W.E., Hon Y.Y., Bomgaars L., Coutre S., Holdsworth M., Janco R., et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2293–301.
- Higgs J.E., Payne K., Roberts C., Newman W.G. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010; 11: 177–88.
- Samochatova E.V., Chupova N.V., Rudneva A., Makarova O., Nasedkina T.V., Fedorova O.E., et al. TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (2): 203–8.
- Yang J.J., Landier W., Yang W., Liu C., Hageman L., Cheng C., et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1235–42.
- Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V., Yang W., Klussmann F.A., Zhao X., et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016; 48: 367–73.
- Доступно по: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205919s004lbl.pdf. Ссылка активна на 09.03.2021.
- Yang S.K., Hong M., Baek J., Choi H., Zhao W., Jung Y., et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014; 46 (9): 1017–20.
- Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., Suarez-Kurtz G., Pui C.H., Stein C.M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105 (5): 1095–105.
- Choi R., Sohn I., Kim M.J., Woo H.I., Lee J.W., Ma Y., et al. Pathway genes and metabolites in thiopurine therapy in Korean children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85 (7): 1585–97.