

О.П. Ковтун, В.В. Базарный,  
О.В. Корякина, М.А. Копенкин



Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Клиническая ценность определения фактора стромальных клеток (SDF-1) при химиоиндуцированной периферической полиневропатии у пациентов с гемобластозами (результаты проспективного когортного исследования)

**Обоснование.** Одним из частых осложнений химиотерапии гемобластозов у детей является химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), которая встречается, по мнению исследователей, у 30–100% пациентов при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Надежных лабораторных маркеров CIPN не установлено, в то время как их применение было бы целесообразно в мониторинге пациентов. **Цель исследования** — установить клиническую значимость определения фактора стромальных клеток (SDF-1, CXCL12) в лабораторном мониторинге химиоиндуцированной полиневропатии при лечении ОЛЛ у детей. **Методы.** Проведено одноцентровое, проспективное, когортное, нерандомизированное исследование в период с 2019 по 2022 г. пациентов с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу, включая препарат винкристин. У части детей в процессе лечения развилась винкристин-индуцированная периферическая полиневропатия как вариант CIPN. На этом основании все пациенты были разделены на две группы — с CIPN (группа основная) и без CIPN (группа сравнения). Выполнено клиничко-нейрофизиологическое исследование, а также определение в плазме крови и ликворе пациентов фактора стромальных клеток (SDF-1, CXCL12) иммунофлуоресцентным методом на разных этапах терапии. **Результаты.** В плазме крови детей с CIPN содержание SDF-1 не отличалось от показателей здоровых детей и группы сравнения, а в процессе химиотерапии отмечалась тенденция к снижению его уровня. В ликворе пациентов основной группы концентрация SDF-1 повышалась в конце индукции. Определена клиническая ценность данного параметра, при его содержании в ликворе  $> 410$  пкг/мл она составляет:  $AUC = 0,75$ ;  $OR = 2,200$ . **Заключение.** Одним из кандидатов на роль лабораторного маркера химиоиндуцированной периферической полиневропатии является хемокин — SDF-1, концентрация которого в ликворе повышалась у пациентов с нейротоксическим поражением. В данном исследовании установлена клиническая ценность изучаемого параметра, на основании чего можно сделать заключение о том, что этот лабораторный параметр с умеренной точностью позволяет установить диагноз CIPN, а совместное определение указанного фактора в крови и ликворе несколько повышает точность диагностики.

**Ключевые слова:** химиоиндуцированная периферическая полиневропатия, гемобластоzy, винкристин

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В., Копенкин М.А. Клиническая ценность определения фактора стромальных клеток (SDF-1) при химиоиндуцированной периферической полиневропатии у пациентов с гемобластозами (результаты проспективного когортного исследования). *Вестник РАМН.* 2023;79(3):216–222. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11609>

## Обоснование

Современная химиотерапия онкологических заболеваний существенно улучшила результаты лечения. Однако это сопровождается увеличением частоты токсических химиоиндуцированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и других систем организма. Достаточно актуальной эта проблема остается в детской онкогематологии, в частности при лечении наиболее распространенного гемобластоzy у детей — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Актуальные методы лечения сделали более оптимистичным прогноз и увеличили 5-летнюю выживаемость пациентов до 89–94% [1–3]. Это привело к возрастанию частоты нейротоксических осложнений. Одним из них является химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), которая встречается у 30–100% больных при лечении ОЛЛ, с последующим сохранением симптомов в течение нескольких месяцев

после завершения химиотерапии, а порой до двух и более лет у большинства пациентов [4–6]. Данное осложнение не только повышает расходы на лечение, но и заметно снижает качество жизни как пациентов, так и их родственников. Это диктует необходимость дальнейших исследований в области борьбы с токсическими эффектами противоопухолевых препаратов, в частности поиска доступных маркеров для лабораторного мониторинга (оценки степени тяжести, диагностики, прогнозирования, контроля эффективности и безопасности терапии) CIPN, поскольку в ряде обзоров подчеркивается, что при данной патологии однозначные (бесспорные) маркеры не выявлены [7, 8].

Накопленные сведения о патогенезе CIPN указывают на то, что её инициация и прогрессирование связаны с повреждением внутриэпидермальных нервных волокон, окислительным стрессом, активацией ионных каналов, усилением продукции провоспалительных цитокинов и дисфункцией нейроиммунной системы

[9–11]. На основании последнего была сформулирована концепция, согласно которой нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе CIPN, а хемокины относятся к важнейшим триггерам, участвуя в сложнейших нейроиммунных взаимодействиях. Накоплены данные об увеличении экспрессии провоспалительных цитокинов и изменениях в иммунных сигнальных путях при нейротоксических проявлениях химиотерапии. Однако они пока имеют определенные ограничения, и остается неясным, являются ли нейровоспалительные реакции причиной невропатии, индуцированной химиотерапевтическими препаратами [12, 13].

Хемокины обеспечивают клеточную связь и направленный транспорт клеток в организме. Они оказывают существенное влияние и на формирование центральной нервной системы, развитие в ней патологических и восстановительных процессов.

Одним из представителей данного семейства иммуноактивных молекул является хемокин CXCL12, называемый также фактором стромальных клеток (cell-derived stromal factor-1, SDF-1). Первоначально он был описан К. Tashiro et al. в 1993 г. как продукт линии клеток стромы костного мозга. Сегодня это признанный фактор хемотаксиса для лимфоцитов и макрофагов, продуцируемый иммунокомпетентными клетками, а его выраженная экспрессия выявлена в различных тканях, в том числе нервной. Показана ключевая роль SDF-1 в ряде важных процессов в нервной системе: миграции клеток-предшественников и их индукции к дифференцировке в нейрональном направлении, инициации роста нейронов, активации дифференцировки астроци-

тов [14]. В то же время он ингибирует синтез миелина [15–17]. Способность данного хемокина рекрутировать клетки в очаг повреждения объясняет его участие в процессах повреждения и восстановления нервной ткани. Он способен действовать как классический нейромедиатор, его эффекты являются дозозависимыми [18, 19]. В целом SDF-1 и его рецепторы признаны основным фактором в обеспечении взаимодействия иммунной и нервной систем [20].

На основании многочисленных данных о нейротропных эффектах SDF-1 мы предположили возможность его участия в реализации процессов нейротоксичности/нейровоспаления при CIPN, что обозначило **цель исследования** — установить клиническую ценность определения SDF-1 в лабораторном мониторинге химиоиндуцированной периферической полиневропатии при лечении ОЛЛ у детей.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, проспективное, когортное, нерандомизированное исследование в период с 2019 по 2022 г. Обследовано 27 пациентов с ОЛЛ. Диагноз был установлен на основании общепринятых критериев, преобладал В-клеточный вариант заболевания. Возраст детей составил от 3 до 17 лет (медиана — 7,5 года (4–11 лет)), из них 15 мальчиков и 12 девочек. Всем проводилась химиотерапия, которая в качестве основного препарата включала винкристин. У части пациентов в процессе лечения развилась винкристин-индуцированная пери-

217

O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina, M.A. Kopenkin

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

## Clinical Value of Stromal Cell Factor (Sdf-1) Determination in Chemotherapy-Induced Peripheral Polyneuropathy in Patients with Hematological Malignancies (Results of a Prospective Cohort Study)

**Background.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common complications of chemotherapy for hemoblastoses in children, which, according to researchers, occurs in 30–100% of patients in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Reliable laboratory markers of this disease have not been established, while their use would be appropriate in patient monitoring. **Aims** — to establish the clinical value of determining the stromal cell factor (SDF-1, CXCL12) in the laboratory monitoring of chemotherapy-induced polyneuropathy in the treatment of ALL in children. **Methods.** A single-center prospective cohort non-randomized study was conducted in the period from 2019 to 2022 of patients with ALL treated with vincristine as the main treatment. Some of them developed vincristine-induced peripheral polyneuropathy as a variant of CIPN during treatment. On this basis, all patients were divided into two groups — with CIPN (main) and without peripheral polyneuropathy (comparison group). A clinical neurophysiological study was performed, as well as the determination of stromal cell factor (SDF-1, CXCL12) in the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) of patients at different stages of therapy. **Results.** In the blood plasma of children with CIPN, the content of SDF-1 did not differ from the of healthy children and the comparison group, and during chemotherapy there was a tendency to decrease its level. In the CSF of patients of the main group the concentration of SDF-1 increased at the end of induction. The clinical value of this parameter was determined, with its content in the CSF > 410 pg/ml AUC = 0.75; OR = 2.200. **Conclusion.** One of the candidates for the role of a laboratory marker of chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy is the chemokine SDF-1, the concentration of which in the CSF increased in patients with ALL. In this study, the clinical value of this parameter has been established, on the basis of which it can be concluded that this laboratory parameter allows the diagnosis of CIPN with moderate accuracy, and the joint determination of this factor in blood and liquor slightly increases the accuracy of diagnosis.

**Keywords:** chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy, hematological malignancies, vincristine

**For citation:** Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV, Kopenkin MA. Clinical Value of Stromal Cell Factor (Sdf-1) Determination in Chemotherapy-Induced Peripheral Polyneuropathy in Patients with Hematological Malignancies (Results of a Prospective Cohort Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;79(3):216–222. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11609>

ферическая полиневропатия как вариант CIPN. На этом основании все пациенты были разделены на две группы: с нейротоксическим осложнением в виде CIPN (основная — 15 человек) и без периферической полиневропатии (группа сравнения — 12 человек). Различий по половозрастной структуре между группами не было.

### **Критерии соответствия**

#### **Критерии включения в исследование:**

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ (G91.0 по МКБ-10);
- информированное согласие родителей детей или законных представителей на участие в исследовании.

#### **Критерии невключения:**

- больные с критическим состоянием по основному заболеванию;
- пациенты, имеющие до дебюта ОЛЛ поражение центральной нервной системы и патологию периферической нервной системы;
- отказ родителей детей или законных представителей от участия в исследовании.

Диагноз ОЛЛ был установлен на основании стандартных диагностических критериев, включающих результаты клинико-гематологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

### **Условия проведения**

В исследование включены пациенты, которые получали лечение в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, где проводилось клиническое и нейрофизиологическое исследование. Определение содержания фактора стромальных клеток (CXCL12, SDF-1) в биожидкостях и статистическая обработка результатов проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета.

### **Продолжительность исследования**

Общая продолжительность исследования составила два года (728 дней). Основные этапы обследования соответствовали этапам химиотерапии ОЛЛ: индукционный, консолидирующий и поддерживающий с назначением винкристина по схеме в соответствии с протоколом лечения. Продолжительность индукционного этапа составляла 36 дней, консолидирующей терапии — 24 недели, поддерживающая терапия продолжалась до достижения общей длительности лечения 728 дней.

### **Описание медицинского вмешательства**

Всем пациентам терапию основного заболевания проводили по протоколу лечения ОЛЛ «Москва—Берлин 2015» (Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow—Berlin 2015, ALL-MB, 2015). Протокол предусматривает стратификацию больных на терапевтические группы, которые изначально определяются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток (В- или Т-клетки-предшественники, Ph — позитивный вариант ОЛЛ с наличием транслокации 9;22). В каждой группе выделяют несколько терапевтических подгрупп, принимая во внимание риск (стандартный, промежуточный и высокий). Среди критериев, которые учитывают при стратификации на подгруппы, выделяют инициальный лейкоцитоз, наличие транслокации 12;21, статус центральной нервной системы, возраст, размер селезенки при рутинной пальпации. Протокол включает ряд базовых препаратов. В протокол лечения входили ряд базовых препаратов,

включая винкристин, на всех этапах лечения из расчета 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза — 2 мг), препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю.

### **Исходы исследования**

В зависимости от формирования винкристин-индуцированной периферической полиневропатии (G62.0 по МКБ-10) пациенты были разделены на две группы. В основную группу включены больные с клиникой CIPN ( $n = 15$ ). В группу сравнения вошли пациенты без клинических признаков периферической полиневропатии ( $n = 12$ ). Размер групп предварительно не рассчитывался.

Диагноз химиоиндуцированной периферической полиневропатии устанавливался на основании клинических и нейрофизиологических признаков. Степень тяжести нейротоксичности химиотерапевтических препаратов оценивали в соответствии с общепринятой шкалой «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г.

### **Методы регистрации исходов**

В диагностике CIPN важное значение придавалось электронейромиографическому исследованию с использованием электронейромиографа Нейро-МВП-4 («Нейрософт», Россия). Методика заключалась в регистрации и изучении биопотенциалов мышц и периферических нервов, вызванных активацией нерва на протяжении электрическим стимулом с помощью поверхностных (накожных) электродов. Для объективизации поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов определяли следующие параметры: амплитуду моторного ответа мышцы (М-ответ), амплитуду потенциала действия сенсорного ответа (S-ответ) и скорость распространения возбуждения (СРВ).

В плазме крови и ликворе пациентов определяли концентрацию SDF-1 методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США) согласно протоколу производителя. Технология выполнения метода аналогична технологии сэндвич-ELISA, когда применяются пары соответствующих антител для идентификации изучаемого белка при содействии магнитных частиц диаметром 6,45 мкм, окрашенных красным и инфракрасным флуорофорами и несущих на себе специфические антитела. Образующийся комплекс визуализируется с помощью биотинилированных антител и стрептавидин-R-фикоэритрина (RPE) и идентифицируется системой Luminex. Методика включала инкубацию 25 мкл плазмы крови или ликвора со смесью специально подготовленных магнитных микросфер в 96-луночном плоскостном планшете. После ряда промывок моющим раствором на магните в каждую лунку добавляли смесь детектирующих антител, специфичных для данного хемокина и RPE. С целью обнаружения магнитных частиц с помощью Luminex 200 применяли два лазера: репортный — зеленый с длиной волны 534 нм, классификационный — красный с длиной волны 635 нм. Красный лазер использовался для различий спектральной сигнатуры, зеленый — для определения интенсивности флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию SDF-1 в пробе рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц (MFI) с использованием программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

### Этическая экспертиза

Проект исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (протокол № 69 от 23 ноября 2021 г.).

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной статистической программы Statistica, версия 10 (StatSoft, USA). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка. Анализ продемонстрировал, что все переменные, включенные в исследование, не имели нормального распределения. Поэтому в дальнейшем использовались непараметрические статистические критерии. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы ( $Me$ ) и 25-го; 75-го квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Для сравнения независимых совокупностей количественных данных использовался  $U$ -критерий Манна–Уитни. Был установлен критический уровень значимости  $p = 0,05$ .

Для оценки диагностических характеристик изученных показателей были рассчитаны диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность. Для суммарной оценки диагностической эффективности был использован ROC-анализ, заключающийся в построении ROC-кривой, отображающей чувствительность и специфичность модели логистической регрессии, и определении площади под ней — AUC (area under curve). AUC от 0,5 до 0,7 интерпретировали как тест с низкой точностью, от 0,7 до 0,9 — с умеренной точностью, от 0,9 и более — с высокой точностью. Эти параметры рассчитывали в соответствии с ГОСТ РФ [21]. Для оценки связи между развитием CIPN и концентрацией SDF-1 рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR) с помощью четырехпольной таблицы на онлайн-калькуляторе (statistic.ru).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В группе пациентов с CIPN неврологические симптомы манифестировали в основном на индукционном этапе, медиана составила 17 дней (11,0–21,0 дня), и у четырех человек — в период консолидации. В клинической картине преобладали сенсорные симптомы, которые наблюдались у 11 больных и характеризовались изолированными или сочетанными признаками в виде боли в нижней челюсти ( $n = 8$ ), нижних конечностях ( $n = 7$ ), парестезий и чувства «онемения» в нижних конечностях (по одному человеку соответственно). При этом болевой синдром контролировался ненаркотическими препаратами у 6 детей, наркотическими анальгетиками — у 3 пациентов. Медиана продолжительности сенсорных расстройств составила 14 дней (6,5–17,0 дня). Неврологические проявления со стороны двигательной сферы отмечались у 8 детей, основным признаком у каждого ребенка была мышечная слабость, которая в большинстве случаев привела к нарушению походки. При этом у 2 человек расстройство функции нижних конечностей значительно повлияло на повседневную двигательную активность.

Медиана продолжительности моторных симптомов составила 30 дней (26,2–33,2 дня). Вегетативные нарушения наблюдались у 1 пациента в виде кишечной дисфункции с запорами и метеоризмом в течение 14 дней. По шкале нейротоксичности NCI-CTCAE больные распределились следующим образом: 1-я степень — 2 пациента, 2-я степень — 9 пациентов, 3-я степень — 4 пациента.

По данным ЭНМГ-исследования, проведенного на этапе манифестации неврологических симптомов, у всех пациентов с периферической полиневропатией определялись признаки поражения периферических нервов (табл. 1). У 11 детей отмечались двусторонние изменения, у 4 больных — асимметричные. При этом по типу и характеру изменений доминировало аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов ( $n = 13$ ).

### Основные результаты исследования

У пациентов обеих групп перед началом лечения (начало индукции), в конце индукционного этапа, на консолидирующей и поддерживающей терапии определяли уровень SDF-1 в плазме крови. Дополнительно изучали содержание данного хемокина в ликворе в период индукции (в начале и конце).

В плазме крови детей обеих групп до лечения концентрация изучаемого хемокина не различалась (табл. 2). В процессе индукционной терапии отмечалась некоторая тенденция к снижению содержания плазменного SDF-1 на 23% в основной группе и на 20% — в группе сравнения, хотя статистических различий между этапами лечения, как и между группами, не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В ликворе динамика данного параметра в группах была несколько иной. В основной группе содержание SDF-1 имело тенденцию к повышению, и в конце индукционного этапа оно было достоверно выше, чем в группе сравнения.

Для оценки клинической ценности изучаемого показателя в диагностике периферической полиневропатии при лечении ОЛЛ винкристином рассчитывали диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, AUC и отношение шансов (OR) (табл. 3).

Как следует из полученных данных, клиническая ценность определения SDF-1 в плазме может быть оценена ограниченно, в то время как определение его в ликворе было более весомым и позволяло выделить группу детей с CIPN с умеренной точностью.

### Нежелательные явления

У детей в процессе лечения развивались токсические осложнения химиотерапии, которые кроме описанной выше нейротоксичности проявлялись гепатотоксическим синдромом, выраженным в равной степени в обеих группах. Об этом свидетельствовало, в частности, повышение активности трансаминаз к концу индукции.

## Обсуждение

В проведенном исследовании сделана попытка оценить клиническую (диагностическую) ценность определения SDF-1 в в плазме крови и ликворе у пациентов с CIPN. Диагностика данного заболевания не вызывает затруднений, когда у пациента уже сформировалась патология и ее терапия зачастую малоэффективна [22]. Ранняя диагностика до появления выраженных клинических симптомов и нейрофизиологических признаков не так однозначна. Поэтому понятен интерес исследователей

**Таблица 1.** Результаты ЭНМГ-исследования у детей с CIPN

Оценка моторных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма — > 3,0) медиана, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	СРВ, м/с (норма — > 40) медиана, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
n. tibialis (dextra)	6,7 (5,7–8,9)	49,5 (44,5–53,1)
n. tibialis (sinistra)	6,0 (4,8–7,0)	51,1 (47,3–54,6)
n. peroneus profundus (dextra): точка 1 точка 2 точка 3	1,6 (0,9–2,1) 1,3 (1,1–1,8) 1,3 (1,2–1,8)	47,5 (46,4–51,0) 44,8 (41,5–50,8)
n. peroneus profundus (sinistra) точка 1 точка 2 точка 3	1,6 (1,1–2,1) 1,8 (1,0–2,1) 1,8 (1,1–2,2)	46,1 (44,3–50,6) 46,2 (43,4–48,3)
Оценка сенсорных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма — 5,0–30,0) медиана, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	СРВ, м/с (норма — > 40) медиана, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
n. peroneus superficialis (dextra)	9,7 (8,8–12,3)	47,6 (46,3–51,6)
n. peroneus superficialis (sinistra)	11,1 (8,6–15,0)	46,7 (46,2–49,2)
n. suralis (dextra)	8,9 (7,1–12,6)	45,2 (41,6–48,6)
n. suralis (sinistra)	12,1 (7,7–18,4)	42,1 (38,2–45,5)

*Примечание.* dextra — справа; sinistra — слева; n. tibialis — большеберцовый нерв; n. peroneus profundus — глубокий малоберцовый нерв; n. peroneus superficialis — поверхностный малоберцовый нерв; n. suralis — икроножный нерв. М-ответ — моторный ответ; СРВ — скорость распространения возбуждения; ПД — потенциал действия.

**Таблица 2.** Содержание SDF-1 в крови и ликворе детей с CIPN

Этапы исследования	Основная группа	Группа сравнения
<i>Плазма крови</i>		
Начало индукционного этапа	2237,4 (1666,0–2669,0)	1743,1 (1288,5–1834,9)
Конец индукционного этапа	1722,6 (1699,8–2048,7)	1665,7 (1437,1–1742,9)
Консолидирующий этап	1719,2 (1499,3–1642,6)	1391,5 (1189,2–1548,9)
Поддерживающий этап	1526,3 (1394,6–1658,1)	1405,8 (1093,2–1587,5)
<i>Ликвор</i>		
Начало индукционного этапа	416,7 (370,5–467,8)	396,4 (305,0–460,5)
Конец индукционного этапа	471,8 (396,2–547,1) <i>p</i> = 0,05	328,1 (314,6–547,1)

**Таблица 3.** Клиническая ценность определения SDF-1 в биологических жидкостях у детей с CIPN

Биоматериал	Критическая точка (cut-off), пг/мл	ДЧ, %	ДС, %	AUC	OR
Плазма	> 1200	74	67	0,70	1,182
Ликвор	> 410	73	68	0,75	2,200
Плазма + ликвор	> 1200 > 410	78	72	0,78	2,306

*Примечание.* ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

к поиску маркеров CIPN. В проведенном ранее исследовании мы показали, что обычно используемые лабораторные показатели аксонального повреждения — основной мозговой нейротрофический фактор (BDNF), фактор роста нервов — не изменялись существенно в данной когорте пациентов и не могли служить для оценки тяжести повреждения нервной ткани. В последние годы на эту роль претендуют хемокины, которые являются прежде всего активными участниками воспаления. Наряду с этим они играют заметную роль в развитии нервной ткани, регуляции гематоэнцефалического барьера, а также в раз-

витии воспаления и канцерогенеза в нервной ткани [23, 24]. Показано, что хемокины могут играть роль в прогнозировании опухолевой прогрессии. Однако уровень их экспрессии на клетках и содержание в сыворотке крови, в частности SDF-1, обладают низкой прогностической ценностью [25], хотя в одном исследовании показана связь данного хемокина с неблагоприятным прогнозом при раке пищевода [26].

В фокусе проведенного исследования стоял вопрос о значении SDF-1 в лабораторном мониторинге CIPN при ОЛЛ у детей. По данным литературы содержание хе-

мокина в плазме крови составляет 1609,3 (1242,6–2086,3) [27], что соответствует полученным нами значениям у пациентов группы сравнения и несколько ниже, чем в основной группе. В процессе химиотерапии винкристином отмечалась тенденция к снижению уровня данного хемокина в плазме крови, но достоверных различий между группами не установлено. В то же время зафиксировано повышение его концентрации в ликворе к концу индукционного этапа лечения.

Клиническая (диагностическая) ценность изучаемого параметра в плазме крови оказалась невысокой, о чем свидетельствуют AUC и OR. Более значимые величины установлены для SDF-1 в ликворе, а совместное определение его содержания в плазме крови и ликворе несколько повышало клиническую ценность этого лабораторного показателя.

### Резюме основного результата исследования

Определение концентрации SDF-1 в ликворе позволяет вполне достоверно выявить детей с CIPN в процессе лечения ОЛЛ при его содержании выше 410 пкг/мл. Совместное определение этого параметра в плазме крови и ликворе несколько повышает его клиническую ценность.

### Ограничения исследования

Хотя статистические методы были подобраны адекватно и применимы при данном объеме групп, все же стоит отметить их относительную малочисленность. Поэтому мы не исключаем, что при увеличении когорты пациентов будут получены несколько отличающиеся результаты.

### Заключение

Химиоиндуцированная периферическая полиневропатия становится все более актуальной проблемой в связи с увеличением распространенности онкологических заболеваний, расширением возможностей химиотерапии и повышением частоты развития нейротоксических осложнений. В настоящее время не существует доказанных стратегий ранней диагностики, прогнозирования и профилактики развития CIPN, поэтому понятен

интерес исследователей к поиску биомаркеров данной патологии. Одним из кандидатов на эту роль является хемокин SDF-1. В данном исследовании установлена клиническая ценность этого параметра. У пациентов с ОЛЛ и развившейся CIPN в процессе терапии винкристином концентрация SDF-1 в плазме крови не изменялась, как и в группе сравнения, а в ликворе повышалась к концу индукционного этапа лечения. Интегральные величины клинической ценности свидетельствуют о том, что данный показатель с умеренной точностью позволяет установить диагноз CIPN, а совместное определение указанного фактора в плазме крови и ликворе несколько повышает точность диагностики. Мы далеки от мысли, что на этом поиск лабораторных маркеров нейротоксических эффектов завершен, но SDF-1 может рассматриваться потенциальным кандидатом на эту роль.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовом обеспечении Уральского государственного медицинского университета.

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

**Участие авторов.** О.П. Ковтун — концепция исследования, редактирование текста; В.В. Базарный — проведение лабораторных исследований, написание текста; О.В. Корякина — выполнение клинической части исследования, обследование пациентов, описание клинических групп; М.А. Копенкин — статистическая обработка результатов и их интерпретация. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Выражение признательности.** Авторы признательны заместителю главного врача по онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (г. Екатеринбург) Л.Г. Фечиной за поддержку данного исследования, Л.Г. Полушиной, А.Ю. Максимовой, С.И. Михайловской, А.В. Репаковой — за техническую помощь в проведении лабораторных и нейрофизиологических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

- 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: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0001>
- Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(20):1539–1544. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djg064>
- Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938–2948. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>
- Политова Е.А., Румянцев А.Г., Заваденко Н.Н., и др. Полинейропатии и миопатии при остром лимфобластном лейкозе в педиатрической практике // *Детская больница.* — 2015. — № 1 (59). — С. 11–18. [Politova EA, Rumyanцев AG, Zavadenko NN, i dr. Polinejropatii i miopatii pri ostrom limfoblastnom lejkeze v pediatricheskoj praktike. *Detskaya Bol'nica.* 2015;(59):11–18. (In Russ.)]
- Kelley MR, Fehrenbacher JC. Challenges and opportunities identifying therapeutic targets for chemotherapy-induced peripheral neuropathy resulting from oxidative DNA damage. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):72–74. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.198986>
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
- Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;145:102831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102831>
- Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии // *Вестник РАМН.* — 2022. — Т. 77. — № 3. — С. 208–213. [Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV. Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):208–213. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>
- Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms

- and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385–450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>
10. Hu LY, Mi WL, Wu GC, et al. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(2):184–196. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915143217>
  11. Makker PGS, Duffy SS, Lees JG, et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170814. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170814>
  12. Lees JG, Makker PG, Tonkin RS, et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer.* 2017;73:22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>
  13. Zhou L, Ao L, Yan Y, et al. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020;21(3):288–301. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190906153652>
  14. Tashiro K, Tada H, Heilker R, et al. Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins. *Science.* 1993;261(5121):600–603. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8342023>
  15. Filippo TRM, Galindo LT, Barnabe GF, et al. CXCL12 N-terminal end is sufficient to induce chemotaxis and proliferation of neural stem/progenitor cells. *Stem Cell Res.* 2013;11(2):913–925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.06.003>
  16. Kassondra H, Stabenfeldt SE. Using biomaterials to modulate chemotactic signaling for central nervous system repair. *Biomed Mater.* 2018;13(4):044106. doi: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aaad82>
  17. Opatz J, Küry P, Schiwly N, et al. SDF-1 stimulates neurite growth on inhibitory CNS myelin. *Mol Cell Neurosci.* 2009;40(2):293–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.11.002>
  18. Ardelt AA, Bhattacharyya BJ, Belmadani A, et al. Stromal derived growth factor-1 (CXCL12) modulates synaptic transmission to immature neurons during post-ischemic cerebral repair. *Exp Neurol.* 2013;248:246–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.06.017>
  19. Li S, Wei M, Zhou Z, et al. SDF-1 $\alpha$  induces angiogenesis after traumatic brain injury. *Brain Res.* 2012;1444:76–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.055>
  20. Guyon A. CXCL12 chemokine and its receptors as major players in the interactions between immune and nervous systems. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:65. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00065>
  21. ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов: национальный стандарт Российской Федерации. Утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 18 декабря 2008 г. № 557-ст. — М.: Стандартинформ, 2009. — 18 с. [GOST R 53022.3-2008 Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Ch. 3. Pravila ocenki klinicheskoy informativnosti laboratornykh testov: nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Utverzhen i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii Rossijskoj Federacii ot 18 dekabrya 2008 g. № 557-st. Moscow: Standartinform; 2009. 18 s. (In Russ.)]
  22. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385–450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>
  23. Watson AES, Goodkey K, Footz T, et al. Regulation of CNS precursor function by neuronal chemokines. *Neurosci Lett.* 2020;715:134533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134533>
  24. Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:154. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00154>
  25. Do HTT, Lee CH, Cho J. Chemokines and their Receptors: Multifaceted Roles in Cancer Progression and Potential Value as Cancer Prognostic Markers. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):287. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12020287>
  26. Uchi Y, Takeuchi H, Matsuda S, et al. CXCL12 expression promotes esophageal squamous cell carcinoma proliferation and worsens the prognosis. *BMC Cancer.* 2016;16:514. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2555-z>
  27. Khandany BK, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. Evaluation of circulating concentrations of CXCL1 (Gro- $\alpha$ ), CXCL10 (IP-10) and CXCL12 (SDF-1) in ALL patients prior and post bone marrow transplantation. *Pathol Res Pract.* 2012;208(10):615–619. doi: [10.1016/j.prp.2012.06.009](https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.06.009)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Базарный Владимир Викторович**, д.м.н., профессор [*Vladimir V. Bazarnyi*, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

**Ковтун Ольга Петровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Olga P. Kovtun*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

**Корякина Оксана Валерьевна**, к.м.н., доцент [*Oksana V. Koryakina*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: koryakina09@mail.ru, SPIN-код: 4880-6913, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

**Копенкин Максим Александрович**, аспирант [*Maksim A. Kopenkin*, PhD Student]; e-mail: maximkopenkin@yandex.ru, SPIN-код: 5660-5708, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>