

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 ПРИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Корякина О.В.^{1,2}, Ковтун О.П.¹, Базарный В.В.¹, Копенкин М.А.¹

¹ ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Основным нейротоксическим осложнением при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей является винкристиновая полиневропатия. Недавние исследования продемонстрировали участие иммунной системы в патогенетических механизмах поражения периферической нервной системы. В последние годы появляются сообщения по изучению взаимосвязи между интерлейкином-13 (IL-13) и развитием токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.

Цель работы – оценить клиническую ценность уровня IL-13 у детей при винкристиновой полиневропатии.

В исследовании участвовало 27 детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 3 до 17 лет, которые получали химиотерапию по протоколу. Проводили определение уровня IL-13 в плазме крови с последующим сравнительным анализом показателей в двух подгруппах в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии. Оценка содержания IL-13 проводилась методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, США) и использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США).

В исследуемой группе пациентов винкристиновая полиневропатия регистрировалась у большинства детей (n = 15) с дебютом преимущественно на индукционном этапе химиотерапии и доминированием сенсорных нарушений. При сравнительном анализе уровня IL-13 в плазме крови у пациентов с винкристиновой полиневропатией отмечалось статистически значимое повышение его концентрации в отличие от детей, не имеющих признаков поражения периферической нервной системы (p = 0,042). При оценке клинической ценности данного показателя диагностическая чувствительность составила 75%, специфичность – 100%, интегральный показатель, характеризующий точность теста – 0,89. Установлено, что изменение IL-13 имеет достаточно высокий уровень относительного риска, что указывает на его существенную взаимосвязь с развитием винкристиновой полиневропатии.

Адрес для переписки:

Корякина Оксана Валерьевна
ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Тел.: 8 (343) 214-86-52.
E-mail: koryakina09@mail.ru

Address for correspondence:

Oksana V. Koryakina
Ural State Medical University
3 Repin St
Yekaterinburg
620028 Russian Federation
Phone: +7 (343) 214-86-52.
E-mail: koryakina09@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Корякина, О.П. Ковтун, В.В. Базарный, М.А. Копенкин «Клиническая ценность уровня сывoroточного интерлейкина-13 при винкристиновой полиневропатии у детей при остром лимфобластном лейкозе» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 6. С. 1205-1212. doi: 10.15789/1563-0625-CVO-2865

© Корякина О.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Koryakina, O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, M.A. Kopenkin
“Clinical value of serum interleukin-13 levels in vincristine-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1205-1212.
doi: 10.15789/1563-0625-CVO-2865

© Koryakina O.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CVO-2865

Полученные результаты проведенного исследования о содержании ИЛ-13 в плазме крови у детей с винкристиновой полиневропатией позволили выделить его в качестве предикторного биологического маркера поражения периферической нервной системы.

Ключевые слова: нейротоксичность, острый лейкоз, дети, полиневропатия, химиотерапия, интерлейкины

CLINICAL VALUE OF SERUM INTERLEUKIN-13 LEVELS IN VINCRISTINE-INDUCED POLYNEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Koryakina O.V.^{a, b}, Kovtun O.P.^a, Bazarnyi V.V.^a, Kopenkin M.A.^a

^a Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Vincristine polyneuropathy is the leading neurotoxic effect when treating pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). Recent studies have demonstrated involvement of immune system in pathogenesis of peripheral nervous system damage. Over recent years, there have been reports examining the relationship between interleukin-13 (IL-13) and development of toxic effects of chemotherapeutic drugs. Our objective was to assess clinical value of IL-13 level in children with vincristine polyneuropathy.

The study included 27 children with ALL aged from 3 to 17 years, who received chemotherapy according to the conventional protocol. Plasma IL-13 levels were determined, and the values in two subgroups have been compared taking into account development of vincristine polyneuropathy. IL-13 content was assessed by multiparametric immunofluorescent analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA) and using ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine test system (Invitrogen, USA).

Vincristine polyneuropathy in the study group was registered in the majority of children ($n = 15$) manifesting mainly at the induction stage of chemotherapy and presenting as predominance of sensory disorders. In a comparative analysis of IL-13 plasma levels in patients with vincristine polyneuropathy, we observed a statistically significant increase of its concentration, in contrast to patients without signs of peripheral nervous system damage ($p = 0.042$). The diagnostic sensitivity of this index was 75%, specificity – 100%, the integral index characterizing the accuracy of the test was 0.89. IL-13 changes were found to correlate with higher relative risk level, indicating its significant relationship to the development of vincristine polyneuropathy.

The results of the study on the IL-13 content in blood plasma in children with vincristine polyneuropathy allowed us to consider it a predictive biological marker of peripheral nervous system damage.

Keywords: neurotoxicity, acute leukemia, children, polyneuropathy, chemotherapy, interleukins

Введение

Интерлейкин-13 (ИЛ-13) является полифункциональным цитокином, который продуцируется преимущественно Th2-лимфоцитами, а также другими типами клеток, в том числе микроглией. Он играет важную роль в регуляции различных клеточных реакций и является ключевым участником воспалительного процесса, вызванного аллергеном [9, 16]. Наряду с этим в последние годы появляются сообщения о связи ИЛ-13 с нервной системой. В частности, Hong A.R. и соавт. (2022) показано повреждение нейронов и микроглии микроинъекциями липополисахарида (ЛПС) в полосатое тело мозга крысы. Одновременно с этим введение животным антител, нейтрализующих ИЛ-13, оказывало нейропротекторный эф-

фект, т. е. защищало нейроны от токсичности, индуцированной ЛПС. Таким образом, авторы предположили, что ЛПС индуцирует экспрессию ИЛ-13 в микроглии и способствует нейродегенерации через повреждение астроцитов и нарушение гематоэнцефалического барьера в полосатом теле, *in vivo* [8]. В то же время ряд исследователей продемонстрировали положительные эффекты ИЛ-13 как противовоспалительного интерлейкина. Например, в одной из работ показано его участие в ингибировании развития экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита [3]. На модели черепно-мозговой травмы отмечено, что интраназальное введение ИЛ-13 самцам мышей C57BL/6J ускоряло функциональное восстановление. При этом он снижал гибель нейронов, уровень провоспалительных факторов и усиливал

фагоцитоз микроглии/макрофагов в областях, прилегающих к поражению [13]. Amo-Aparicio J. и соавт. (2021) в своем исследовании показали участие IL-13 в восстановлении нервной ткани при травме спинного мозга за счет стимуляции переключения метаболизма микроглии и макрофагов с гликолитического на окислительное фосфорилирование [2]. Таким образом, полученные новые данные об участии IL-13 в реакциях повреждения и восстановления нервной ткани послужили основанием для изучения плазменного уровня данного цитокина при нейротоксических осложнениях химиотерапии.

Одним из базовых препаратов, который входит в протоколы лечения онкогематологических заболеваний у детей, является винкристин. Известно, что к ведущим побочным эффектам цитостатика относится периферическая полиневропатия, частота встречаемости которой варьирует в диапазоне от 10% до 100% [6, 20]. Винкристиновая полиневропатия (ВП) проявляется поражением сенсорных и моторных нервных волокон периферических нервов. В тяжелых случаях ВП приводит к снижению дозы препарата или полному прекращению жизненно важного противоопухолевого лечения, что безусловно влияет на эффективность терапии и прогноз онкологического заболевания, наносит серьезный ущерб пациенту, увеличивает расходы на здравоохранение [11, 12]. Патогенез развития ВП до конца не изучен, в последние годы его связывают с иммунными механизмами. Отдельные исследовательские группы обратили внимание на то, что винкристин стимулирует продукцию провоспалительных интерлейкинов, фактор некроза опухоли, повышает экспрессию рецепторов хемокинов или активирует синтез различных хемокинов [14, 19, 21]. Следовательно, изучение цитокинов может дать важную информацию о молекулярных механизмах поражения периферической нервной системы и, возможно, позволит использовать их в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования возникновения ВП.

Цель нашей работы заключалась в оценке клинической ценности уровня IL-13 у детей при винкристиновой полиневропатии.

Материалы и методы

В одноцентровом проспективном наблюдательном когортном исследовании участвовало 27 пациентов с диагнозом ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет, которым проводилась химиотерапия по протоколу ALL-MB-2015 на базе Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург). В зависимости от развития ВП, пациенты были разделены на две подгруппы: основная (n = 15) – боль-

ные с ОЛЛ, имеющие клинические проявления периферической полиневропатии и подгруппа сравнения (n = 12) – дети с ОЛЛ без симптомов поражения периферической нервной системы. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Всем пациентам было выполнено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование в соответствии с протоколом, диагноз периферической полиневропатии установлен на основании общепринятых методов. Критерии исключения: больные с критическим состоянием по основному заболеванию, пациенты с органическим поражением центральной нервной системы. По полу и возрасту пациенты в обеих подгруппах были сопоставимы, что оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Оценка неврологического статуса проводилась по стандартной методике при поступлении пациентов в стационар (до назначения химиотерапии) и при появлении жалоб неврологического характера или на 36-й день химиотерапии у детей без клинических проявлений ВП. Степень тяжести нейротоксичности оценивалась по шкале National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) версия 5.0 от 2017 г. [4]. Объективная верификация ВП проводилась с помощью электронейромиографического (ЭНМГ) исследования. Методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, США) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human IL-13 (Invitrogen, США) в плазме крови определяли содержание IL-13 в начале проведения химиотерапии и при завершении индукционного этапа лечения (36-й день химиотерапии). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом лечебного учреждения (протокол № 8 от 23.11.21 г.). От законных представителей пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка результатов полученных данных проводилась на основе принципов вариационной статистики. Совокупности количественных лабораторных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Статистическая значимость в независимых выборках оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, для выявления различий в связанных выборках применялся критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. С целью определения диагностических характеристик изучаемых показателей рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС). Для оценки диагностической эффективности использовали ROC-анализ.

Анализ статистических данных проводился при помощи программных средств Microsoft Excel (Office 2019), MedCalc (версия 20.113).

Результаты

В исследуемую группу вошли 27 детей в возрасте от 3 до 17 лет, медиана составила 7,5 лет (4-11 лет). У всех пациентов ОЛЛ установлен впервые на основании общепринятых диагностических критериев. Преобладали больные с В-клеточным вариантом заболевания – (n = 22). По половому признаку пациенты распределились следующим образом, мальчиков было (n = 13), девочек – (n = 11). Все дети получали химиотерапию по протоколу. За период наблюдения на фоне специфического лечения у 15 детей выявлены признаки ВП – подгруппа основная. В категории больных, не имеющих нарушений со стороны нервной системы, находилось 12 человек – подгруппа сравнения.

У пациентов с ВП в большинстве случаев (n = 12) неврологические симптомы манифестировали на индукционном этапе лечения, медиана составила 17 дней (11,0-21,0 дней) и у трех человек в период реиндукции консолидации 1. В клинической картине преобладали сенсорные симптомы, которые наблюдались у 11 больных и характеризовались болью в нижней челюсти – (n = 8), нижних конечностях – (n = 7), парестезиями и чувством «онемения» в нижних конечностях по одному человеку соответственно. При этом болевой синдром контролировался ненаркотическими анальгетиками у 5 детей, наркотическими анальгетиками у 2 пациентов. Медиана продолжительности сенсорных расстройств составила 14 дней (6,5-17,0 дней). Неврологические

проявления со стороны двигательной сферы отмечались у 8- детей, основным признаком у каждого ребенка была мышечная слабость, которая в большинстве случаев (n = 6) привела к нарушению походки. При этом у двух человек расстройство функции нижних конечностей значительно повлияло на повседневную двигательную активность. Медиана продолжительности моторных симптомов составила 30 дней (26,2-33,2 дней). Вегетативные нарушения наблюдались у одного пациента в виде кишечной дисфункции с запорами и метеоризмом в течение 14 дней. В целом по шкале токсичности (NCI-CTCAE) больные распределились следующим образом: 1-я степень – (n = 3), 2-я степень – (n = 8), 3-я степень – (n = 4).

По данным ЭНМГ-исследования у всех пациентов с клинической картиной ВП определялись признаки поражения периферических нервов. У 12 детей отмечались двусторонние изменения, у 3 больных асимметричные. При этом моторная аксональная полиневропатия выявлялась в 9 случаях, у 4 пациентов регистрировалась моторно-сенсорная аксональная полиневропатия и у 2 больных сенсорная полиневропатия. Следует отметить, что по типам и характеру изменений доминировало аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов у 13 детей.

С помощью иммунохимического исследования определяли в плазме крови уровень IL-13 в начале индукционного этапа химиотерапии и при его завершении. Результаты сравнительного анализа концентрации данного цитокина у детей в исследуемых подгруппах представлены в таблице 1.

Нами установлено, что у пациентов в основной подгруппе содержание IL-13 статистически

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ IL-13 В ПЛАЗМЕ КРОВИ (пкг/мл) У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМИРОВАНИЯ ВП В НАЧАЛЕ И ПРИ ЗАВЕРШЕНИИ ИНДУКЦИОННОГО ЭТАПА ХИМИОТЕРАПИИ

TABLE 1. COMPARATIVE ANALYSIS OF IL-13 PLASMA LEVELS (pkg/mL) IN CHILDREN DEPENDING ON THE FORMATION OF VP, AT THE BEGINNING AND AT THE END OF THE INDUCTION PHASE OF CHEMOTHERAPY

Исследование № Study No.	Подгруппа основная Main subgroup n = 15	Подгруппа сравнения Comparison subgroup n = 12	p
Исследование 1 Study 1	8,8 ¹ (6,4-12,9)	3,8 (2,6-5,4)	p ₁ = 0,042 p ₂ = 0,469 p ₃ = 0,285
Исследование 2 Study 2	20,0 (10,1-26,3)	15,6 ⁴ (11,4-18,7)	p ₄ = 0,043

Примечание. p₁ – при сравнении показателей в подгруппах основной и сравнения исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в подгруппах основной и сравнения исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в подгруппе основной исследование 1 и исследование 2; p₄ – при сравнении показателей в подгруппе сравнения исследование 1 и исследование 2.

Note. p₁, when comparing measures in the main and comparison study 1 subgroups; p₂, when comparing measures in the main and comparison study 2 subgroups; p₃, when comparing measures in the main study 1 and comparison study 2 subgroups; p₄, when comparing measures in the comparison study 1 and comparison study 2 subgroups.

значимо отличалось относительно его уровня у детей в подгруппе сравнения и было в 2,3 раза выше ($p = 0,042$). При завершении индукционного этапа химиотерапии наблюдалось повышение показателя в обеих подгруппах, но существенно – только в подгруппе сравнения: в 4,1 раза ($p = 0,043$). В то же время в основной подгруппе отмечалась тенденция к возрастанию содержания IL-13, но без значимых отличий при сопоставлении с подгруппой сравнения. Таким образом, выявленные нами данные дают основание рассматривать IL-13 в качестве возможного лабораторного биологического маркера ВП.

Поскольку полученные результаты позволяют применить их в клинической практике, нами проведен ROC-анализ для оценки диагностической эффективности лабораторного теста по определению уровня IL-13. Математическим способом рассчитано «критическое» значение изучаемого интерлейкина, которое составило $> 7,06$ пкг/мл и отображало оптимальные диагностические характеристики теста (ДЧ – 75%, ДС – 100%), позволяющие определить вероятность развития ВП. Одновременно с этим величина интегрального показателя AUC (Area Under Curve) получилась 0,89, что характеризует достаточную точность теста [7]. При этом уровень статистической значимости модели был весомый ($p = 0,001$). На рисунке 1 изображена ROC-кривая для IL-13, которая демонстрирует диагностические способности логистической регрессионной модели при ВП.

В качестве наглядности представлены примеры результатов оценки концентрации IL-13 у детей в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии при лечении острого лимфобластного лейкоза.

Пример 1. Мальчик, 4 года. На 15-й день химиотерапии дебют ВП, 3-я степень тяжести нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE. В клинической картине сочетание сенсорных нарушений в виде боли в нижней челюсти и моторных симптомов с развитием пареза мышц перонеальной группы. При проведении ЭНМГ-исследования признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов с обеих сторон. При определении уровня IL-13 в плазме крови в начале химиотерапии концентрация показателя составила 9,2 пкг/мл.

Пример 2. Девочка, 5 лет. Манифестация ВП на 23-й день химиотерапии, 2-я степень тяжести нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE. Клиника характеризовалась сочетанием сенсорных расстройств в виде боли в нижних конечностях и моторными нарушениями с парезом перонеальной группы мышц. По данным ЭНМГ-исследования признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов с обеих сто-

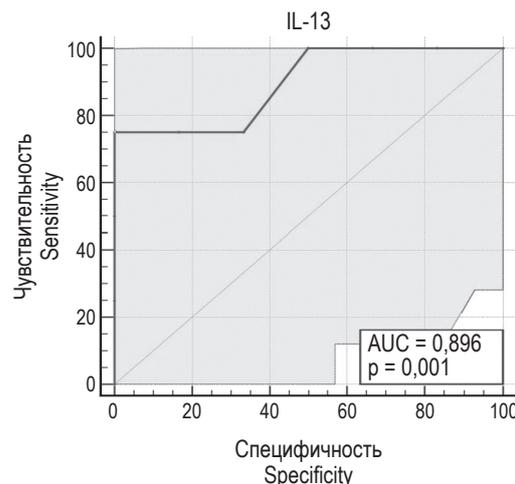


Рисунок 1. Графическое изображение ROC-кривой для IL-13 при винкристиновой полиневропатии

Figure 1. Graphical representation of the ROC-curve for IL-13 in vincristine polyneuropathy

рон. Сенсорная невропатия поверхностных ветвей малоберцовых нервов. Исходный уровень IL-13 составил 16,7 пкг/мл.

Пример 3. Мальчик, 4 года. При завершении индукционного этапа химиотерапии без клинических симптомов ВП, по результатам ЭНМГ-исследования проводимость моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей в норме. Концентрация IL-13 в плазме крови – 5,4 пкг/мл.

Пример 4. Пациент 5. Мальчик, 11 лет. За период наблюдения без клинических проявлений ВП, при проведении ЭНМГ-исследования описаны признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов. При анализе содержания IL-13 в плазме крови концентрация составила 4,4 пкг/мл.

Обсуждение

ВП относится к частым и значимым нейротоксическим осложнениям химиотерапии при лечении ОЛЛ у детей, присоединение которой может усугублять тяжесть состояния больного, определять формирование инвалидности и ограничивать жизненно важное лечение. В настоящее время в качестве диагностических критериев используют клинические и электрофизиологические исследования. Однако применение этих методов имеет некоторые ограничения особенно в детской практике. С учетом относительной субъективности используемых шкал и их недостаточной чувствительности, до сих пор не приняты стандартные методы диагностики ВП. Кроме того, основные шкалы можно применять только у детей в возрасте старше 6 лет. Недостатками электрофизиологического метода исследования

нервной проводимости являются: болезненность и длительность выполнения процедуры, которая требует соблюдения определенных условий, а также возможность интерпретации результатов только специально обученными врачами. Поэтому в последнее время актуальным направлением является поиск доступных и информативных лабораторных биомаркеров нейротоксичности химиопрепаратов, которые можно будет использовать в качестве диагностических и прогностических критериев. В проведенных исследованиях отмечено, что в развитии токсических реакций, вызванных противоопухолевыми препаратами, участвуют цитокины, которые запускают каскад иммунных реакций [1, 18]. Установлено, что провоспалительные интерлейкины не только определяют повреждение аксонов, но и стимулируют спонтанную чувствительность, активность ноцицепторов, связывая иммунную и периферическую нервную системы в реализации молекулярных механизмов формирования невропатической боли [15, 19]. В одном из систематических обзоров были рассмотрены 14 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 1312 пациентов и были проанализированы 20 различных видов цитокинов при химиотерапии. Показано, что уровень IL-6, фактора некроза опухолей, IL-1 α и трансформирующего фактора роста заметно менялись при поражении почек у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклина. При лечении противоопухолевыми препаратами из группы таксанов, производных платины и алкилирующих средств было выявлено изменение IL-13. При этом авторы нашли взаимосвязь между уровнем IL-13 и токсическим поражением почек [5]. Концентрация IL-13 при химиоиндуцированной полиневропатии не изучалась, судя по данным PubMed. Однако в экспериментальном исследовании с использованием мышей линии Rag2^{-/-} было установлено, что CD8⁺T-клетки, продуцирующие IL-13, необходимы для развития полиневропатии, индуцированной цитостатиками. Авторы показали, что введение цисплатина приводило к увеличению продукции IL-13, а интратекальное введение анти-IL-13 замедляло развитие химиоиндуцированной полиневропатии [17]. Таким образом, изучение IL-13 в плазме крови при ВП может углубить представление о патогенетических механизмах развития нейротоксического осложнения и привести к разработке новых информативных методов ранней диагностики, а также эффективных способов профилактики и лечения.

В проведенном нами исследовании отмечено, что у детей при ОЛЛ, получающих химиотерапию, ВП развивалась в большинстве случаев и преимущественно во время индукционного

этапа лечения, что, по всей видимости, связано с частым введением цитостатика в этот период. В клинической картине преобладали сенсорные нарушения, такие как боли в челюсти и нижних конечностях, парестезии и чувство «онемения». Следующим частым неврологическим симптомом были дистальные парезы нижних конечностей. По данным ЭНМГ-исследования, у больных в большинстве случаев отмечалось аксональное поражение с преимущественным вовлечением моторных волокон малоберцовых нервов. В целом полученные результаты по клинико-нейрофизиологической характеристике ВП согласуются с литературными данными [10, 12].

При оценке содержания в плазме крови IL-13 у детей, получающих химиотерапию при ОЛЛ нами установлено, что в подгруппе пациентов, развивших клинические признаки ВП, его уровень на начальном этапе лечения был существенно выше относительно детей, не имеющих симптомов поражения периферической нервной системы. Одновременно с этим определено «критическое» значения IL-13, которое обуславливает оптимальные диагностические характеристики, что дает основание использовать его в клинической практике в качестве лабораторного теста для диагностики ВП. В целом необходимо отметить, что изучение роли IL-13 в развитии нейротоксических эффектов цитостатиков находится в зачаточном состоянии, но наше исследование имеет определенную клиническую перспективу и позволяет расширить представления о патогенетических закономерностях формирования ВП и разработать новые диагностические подходы. Взаимосвязь между IL-13 и поражением нервной системы обусловлена тем, что этот цитокин частично продуцируется клетками микроглии и способен реализовать свои эффекты в виде цитотоксических/нейротоксических реакций. Мы понимаем ограниченность нашего исследования, связанного с небольшой когортой пациентов (всего 27 человек), но полученные нами результаты открывают новый взгляд на значение интерлейкинов в развитии ВП на ранних сроках химиотерапии и определяют проведение дальнейших исследований, направленных на изучение обозначенной проблемы.

Заключение

ВП является распространенным побочным эффектом, возникающим при лечении ОЛЛ у детей. В настоящее время нет доступных и информативных лабораторных биологических маркеров, направленных на раннюю диагностику этого нейротоксического осложнения. В проведенном нами исследовании установлено, существенное повышение в плазме крови IL-13 у пациентов с

ВП на начальном этапе химиотерапии, что позволяет рассматривать его как предикторный биологический маркер нейротоксичности. Кроме того, установленная высокая клиническая ценность данного показателя, о чем свидетельствует величина интегрального показателя AUC, которая составила 0,89, что обосновывает применение лабораторного теста для ранней диагностики ВП. Полученные результаты определяют целесообразность продолжения исследования цитокинов при ВП у детей с ОЛЛ.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность заместителю главного врача по онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы к.м.н. Фечиной Л.Г. за неоценимую помощь в организации и проведении исследования, старшему научному сотруднику к.м.н. Полушиной Л.Г. и младшему научному сотруднику к.м.н. Максимовой А.Ю. за помощь в проведении лабораторных исследований.

Список литературы / References

1. Al-Mazidi S., Alotaibi M., Nedjadi T., Chaudhary A., Alzoghaibi M., Djouhri L. Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy. *Eur. J. Pain*, 2018, Vol. 22, no. 4, pp. 810-821.
2. Amo-Aparicio J., Garcia-Garcia J., Francos-Quijorna I., Urpi A., Esteve-Codina A., Gut M., Quintana A., Lopez-Vales R. Interleukin-4 and interleukin-13 induce different metabolic profiles in microglia and macrophages that relate with divergent outcomes after spinal cord injury. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 20, pp. 9805-9820.
3. Cash E., Minty A., Ferrara P., Caput D., Fradelizi D., Rott O.. Macrophage-inactivating IL-13 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 153, no. 9, pp. 4258-4267.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): version 5.0: november 27, 2017 /U.S. Department of Health and Human Services. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
5. Eyob T., Ng T., Chan R., Chan A. Impact of chemotherapy on cancer-related fatigue and cytokines in 1312 patients: a systematic review of quantitative studies. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 165-179.
6. Gilchrist L.S., Marais L., Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support. Care Cancer*, 2014, Vol. 22, no. 2, pp. 359-366.
7. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev. Vet. Med.*, 2000, Vol. 45, no. 1-2, pp. 23-41.
8. Hong A.R., Jang J.G., Chung Y.C., Won S.Y., Jin B.K. Interleukin 13 on microglia is neurotoxic in lipopolysaccharide-injected striatum in vivo. *Exp. Neurobiol.*, 2022, Vol. 31, no. 1, pp. 42-53.
9. Junttila I.S. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 888. doi: 10.3389/fimmu.2018.00888.
10. Kavcic M., Koritnik B., Krzan M., Velikonja O., Prelog T., Stefanovic M., Debeljak M., Jazbec J. Electrophysiological studies to detect peripheral neuropathy in children treated with vincristine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2017, Vol. 39, no. 4, pp. 266-271.
11. Li G.Z., Hu Y.H., Li D.Y., Zhang Y., Guo H. L., Li Y. M., Chen F., Xu J. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *Neurotoxicology*, 2020, Vol. 81, pp. 161-171.
12. Madsen M.L., Due H., Ejskjær N., Jensen P., Madsen J., Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019, Vol. 84, no. 3, pp. 471-485.
13. Mori S., Maher P., Conti B. Neuroimmunology of the interleukins 13 and 4. *Brain Sci.*, 2016, Vol. 6, no. 2, 18. doi: 10.3390/brainsci6020018.
14. Qin B., Li Y., Liu X., Gong D., Zheng W. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy. *Neurosci. Lett.*, 2020, Vol. 715, 134624. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134624.
15. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.*, 2007, Vol. 10, no. 11, pp. 1361-1368.
16. Shankar A., McAlees J.W., Lewkowich I.P. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 150, no. 2, pp. 266-276.
17. Singh S.K., Krukowski K., Laumet G.O., Weis D., Alexander J.F., Heijnen C.J., Kavelaars A. CD8⁺ T cell-derived IL-13 increases macrophage IL-10 to resolve neuropathic pain. *JCI Insight*, 2022, Vol. 7, no. 5, 154194. doi: 10.1172/jci.insight.154194.
18. Starobova H., Monteleone M., Adolphe C., Batoon L., Sandrock C.J., Tay B., Deuis J.R., Smith A.V., Mueller A., Nadar E.L., Lawrence G.P., Mayor A., Tolson E., Levesque J.P., Pettit A.R., Wainwright B.J., Schroder K., Vetter I. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. *J. Exp. Med.*, 2021, Vol. 218, no. 5, e20201452. doi: 10.1084/jem.20201452.

19. Wang X.M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*, 2012, Vol. 59, no. 1, pp. 3-9.
20. Weiser M.A., Cabanillas M.E., Konopleva M., Thomas D.A., Pierce S.A., Escalante C.P., Kantarjian H.M., O'Brien S.M. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer*, 2004, Vol. 100, no. 6, pp. 1179-1185.
21. Zhou L., Ao L., Yan Y., Li W., Ye A., Hu Y., Fang W., Li Y. The therapeutic potential of chemokines in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr. Drug. Targets*, 2020, Vol. 21, no. 3, pp. 288-301.

Авторы:

Корякина О.В. — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-невролог ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Ковтун О.П. — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Базарный В.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Копенкин М.А. — младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Koryakina O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetic, Ural State Medical University; Neurologist, Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Kovtun O.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Rector, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Bazarnyi V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Kopenkin M.A., Junior Research Associate, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 14.05.2023
Отправлена на доработку 14.05.2023
Принята к печати 04.10.2023

Received 14.05.2023
Revision received 14.05.2023
Accepted 04.10.2023