

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет

импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

Адрес редакции: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректоры: Т.Н. Помилуйко, Р.В. Журавлева

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-36928
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2024.
Том 19. № 2. 1–148.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

2
ТОМ 19
'24

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- А.Н. Васильева, О.А. Алешина, Е.С. Котова, Б.В. Бидерман, Т.Н. Обухова, И.В. Гальцева, В.Н. Двирник, Е.И. Захарько, А.Б. Сударинов, Е.Н. Паровичникова*
Определение значения иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных маркеров у взрослых больных Т-клеточными лимфобластными лейкозами 14
- Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, М.И. Савельева, Ш.П. Абдуллаев, О.Д. Гурьева, П.А. Зейналова*
Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы 26
- Е.И. Захарько, В.Н. Двирник, Ю.А. Чабаева, Д.Г. Дрокова, Е.Б. Рыбкина, К.А. Лавришинец, А.В. Булгаков, М.Н. Панасенко, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, О.А. Алёшина, С.М. Куликов, Т.В. Гапонова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова*
Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами. 34
- В.Г. Потапенко, Д.С. Абрамов, В.В. Байков, Т.Л. Григорьева, М.С. Селинкина, Л.О. Никольская, Ж.-Ф. Эмил*
Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи—Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение 46
- А.А. Семенова, И.В. Гальцева, В.В. Троицкая, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова, А.Г. Лосева, А.А. Ермолаев, В.А. Суримова, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова*
Иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга как способ поиска факторов риска дифференцировочного синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе. 56
- А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова, С.Н. Димитриади, О.Г. Ишонина*
Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии 67

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- М.А. Мингалимов, Е.А. Барях, О.Л. Кочнева, Е.Н. Мисюрина, Ю.Ю. Поляков, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Б. Макешова, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, Д.В. Лебедев, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, М.М. Берегов, Э.А. Маматтурдиев, И.В. Самсонова, М.А. Лысенко*
Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы. 75
- Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, О.В. Полякова, В.В. Самохвалова, А.В. Баяров, Г.В. Клиточенко*
Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай 83

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- М.В. Макарова, М.В. Немцова, Д.А. Чекини, Д.К. Черневский, О.В. Сагайдак, Е.В. Косова, А.А. Криницына, М.С. Беленикин, П.А. Зейналова*
Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития. 88

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии

А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова, С.Н. Димитриади, О.Г. Ишонина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Анастасия Сергеевна Ноздричева anozdis@mail.ru

Цель исследования – изучить динамику скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в расчете по креатинину и цистатину С на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой для объективизации способа расчета показателя.

Материалы и методы. В открытое продольное исследование были включены 39 пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получившие в 2021 г. специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Пациентам проводили индукционную иммунополихимиотерапию по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в сочетании с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и на 21-й день 1-го цикла терапии. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, до начала лечения: группа А – 27 (69 %) пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м², группа Б – 12 (31 %) пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м².

Результаты. В ходе проведения иммунополихимиотерапии у пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдалось дальнейшее уменьшение показателя с восстановлением начального уровня к 21-му дню терапии. Расчет СКФ по цистатину С, в отличие от расчета по креатинину, выявил зависимость уровня СКФ от стадии патологического процесса: СКФ у пациентов группы А с I–II стадиями на 20,4 % ниже, чем с III–IV стадиями, в группе Б – на 30,5 %. Применение критерия Фишера при пороговых значениях СКФ 90 и 60 мл/мин/1,73 м² выявило большее преимущество в установлении абсолютного уровня СКФ, особенно в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м².

Заключение. Определение СКФ по цистатину С у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой является более чувствительным методом, объективно отражающим функциональное состояние почек, особенно при значениях в пределах «серой зоны» – от 90 до 60 мл/мин/1,73 м².

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунополихимиотерапия, R-CHOP, скорость клубочковой фильтрации, почечная дисфункция, креатинин, цистатин С

Для цитирования: Ноздричева А.С., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. Объективизация способа оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукции иммунополихимиотерапии. Онкогематология 2024;19(2):67–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Objectification of the method for glomerular filtration rate assessing in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunochemotherapy

A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaysultanova, S.N. Dimitriadi, O.G. Ishonina

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Anastasia Sergeevna Nozdricheva anozdis@mail.ru

Aim. To study the glomerular filtration rate (GFR) dynamics calculated by creatinine and cystatin C during induction immunochemotherapy in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in order to objectify the method for estimation.

Materials and methods. The open longitudinal study included 39 patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who received specialized treatment at the Oncohematology Department of National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don) in 2021. Patients received induction immunochemotherapy according to the R-CHOP regimen (rituximab, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone) in combination with accompanying therapy (allopurinol 300 mg/day). Blood sampling was carried out at 0, 24, 48, 72, 120 hours and on 21st day of the 1st therapy cycle. Patients were divided into 2 groups depending on the GFR level, calculated by creatinine, before treatment: group A – 27 (69 %) patients with GFR >90 ml/min/1.73 m², group B – 12 (31 %) patients with GFR <90 ml/min/1.73 m².

Results. During the immunochemotherapy in patients with initially reduced GFR, a further decrease was observed with the restoration of the initial level by day 21 of therapy. When calculating GFR by cystatin C, in contrast to the calculation by creatinine, it revealed the dependence of GFR level on pathological process stage: GFR in group A patients with stages I–II is 20.4 % lower than in patients with stages III–IV, in group B – by 30.5 %. The use of the Fisher test at GFR thresholds of 90 and 60 ml/min/1.73 m² revealed a greater advantage in establishing absolute GFR levels, especially in the range of 60 to 90 ml/min/1.73 m².

Conclusion. The data obtained confirm that the determination of GFR by cystatin C in patients with diffuse large B-cell lymphoma is a more sensitive method that objectively reflects the functional state of the kidneys, especially when values are within the “gray area” – from 90 to 60 ml/min/1.73 m².

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, immunochemotherapy, R-CHOP, glomerular filtration rate, renal dysfunction, creatinine, cystatin C

For citation: Nozdricheva A.S., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. Objectification of the method for glomerular filtration rate assessing in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunochemotherapy. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(2):67–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-67-74>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является высокоагрессивной и самой часто встречающейся неходжкинской лимфомой [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний, проблема токсичности противоопухолевой терапии, к наиболее значимым осложнениям которой относят поражение почек, продолжает оставаться актуальной [2]. По данным ряда авторов, вовлечение почек определяется в 20–36 % случаев ДВКЛ [3, 4]. В литературе выделяют несколько причин развития нефропатии у больных лимфомами. Во-первых, это механическое действие опухоли или ее метастазов: специфическая инфильтрация почечной ткани, обструкция мочевых путей, сдавление почечных сосудов опухолью и/или увеличенными лимфатическими узлами, повреждение почек депозитами парапротеина и иммунными комплексами [5]. Во-вторых, это причины, связанные с последствиями лекарственной терапии опухолей: лизис опухолевых клеток, уратная нефропатия, нефролитиаз. Чаще синдром лизиса опухоли в клинической практике встречается на этапе начала противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности новообразования к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток [6]. В-третьих, по-прежнему остается актуальной проблема токсичности противоопухолевой терапии. Нефротоксическое действие подавляющего большинства противоопухолевых препаратов обычно выражено нерезко и проявляется умеренной протеинурией, цилиндрурией, редко – микрогематурией. При терапии ингибиторами иммунных контрольных точек нежелательные реакции развивались у 2–7 % пациентов и были представлены тубуло-

интерстициальным нефритом [7]. Как правило, явления токсической нефропатии проходят самостоятельно после окончания курса химиотерапии или в результате проведения сопроводительной терапии [8].

На сегодняшний день при оценке функционального состояния почек опираются на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Степень снижения СКФ тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования нефропатий. Общеупотребимым признан расчетный метод оценки СКФ по сывороточной концентрации креатинина, но данный показатель зависит от ряда факторов, таких как возраст пациента, пол, мышечная масса, характер питания, инфекции, прием лекарственных препаратов, которые могут быть особо выражены у онкогематологических пациентов. В современной литературе все чаще в качестве альтернативы использования креатинина для оценки СКФ и состояния почек называют цистатин С – белок, продуцируемый всеми клетками организма и элиминирующийся почками [9, 10].

В связи с этим актуальность совершенствования известных или разработки новых, более надежных методов оценки СКФ в клинической практике возрастает еще больше.

Цель исследования – изучить динамику уровня СКФ в расчете по креатинину и цистатину С на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ для объективизации способа расчета показателя.

Материалы и методы

В открытое продольное исследование были включены 39 больных (18 женщин, 21 мужчина) с впервые

выявленной ДВКЛ без опухолевого поражения почек, получившие в 2021 г. специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Медиана возраста пациентов составила 60 [52; 66] лет. Пациентам проводили индукционную иммунополихимиотерапию по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в сочетании с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и на 21-й день 1-го цикла иммунополихимиотерапии.

Сывороточную концентрацию креатинина определяли энзиматическим методом (VITROS 5600, США), цистатина С — иммунотурбидиметрическим методом (Cobas Integra 400 plus, Швейцария), СКФ рассчитывали по формулам СКД-EPICre и СКД-EPICys [11]. Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего (25-й процентиль) и верхнего (75-й процентиль) квартилей [Q_{25} ; Q_{75}].

Для сравнения независимых групп применяли критерий Манна—Уитни и точный критерий Фишера, для анализа повторных измерений — критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии: группу А составили 27 (69 %) пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м² (медиана возраста 57 лет), группу Б — 12 (31 %) пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (медиана возраста 69,5 года). В группе А уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, составил 101,5 [96,1; 111,9] мл/мин/1,73 м², тогда как в группе Б он был в 1,5 раза ниже — 65,9 [58,5; 77,2] мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек С2 по классификации KDIGO (рис. 1).

Далее для оценки возможного влияния распространенности опухолевого процесса на развитие ренальной дисфункции пациенты каждой группы были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания. В группе А 12 пациентов имели I–II стадии, 15 — III–IV стадии. В группе Б оказалось равное число пациентов с I–II и III–IV стадиями — по 6 человек.

В группе А до начала иммунополихимиотерапии (0 ч) у пациентов с I–II и III–IV стадиями уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, статистически значимо не различался, находился в пределах референсных значений и составил 97,5 [95,4; 116,4] и 102,3 [96,1; 112,6] мл/мин/1,73 м² соответственно (табл. 1). В процессе проведения иммунополихимиотерапии различий в динамике данного показателя у пациентов с I–II и III–IV стадиями заболевания не отмечено.

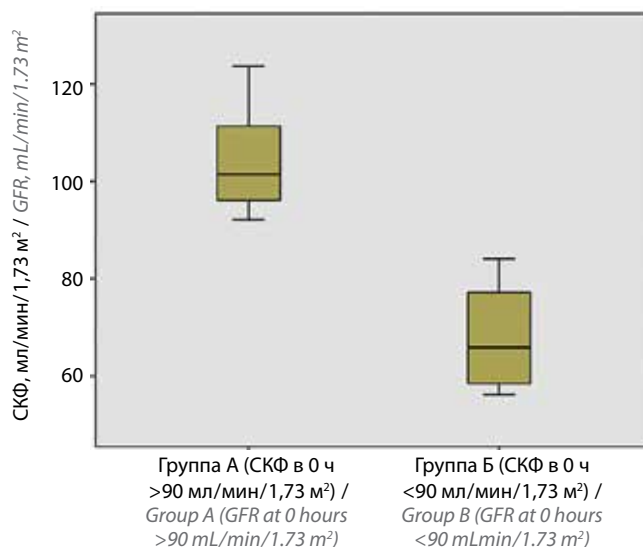


Рис. 1. Уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Здесь и на рис. 2–4: СКФ — скорость клубочковой фильтрации
Fig. 1. The GFR value calculated by creatinine before chemotherapy initiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Here and in Fig. 2–4: GFR — glomerular filtration rate

В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала иммунополихимиотерапии имели схожий уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, — 58,5 [56,2; 84,1] и 69,9 [61,9; 77,2] мл/мин/1,73 м² соответственно (см. табл. 1). В ходе проведения иммунополихимиотерапии показатель снижался в течение первых 3 сут лечения, но на 5-е сутки наблюдалось его возрастание на 31,8 % у пациентов с I–II и на 16,5 % — у пациентов с III–IV стадиями (см. табл. 1).

Таким образом, изменений уровня СКФ при расчете по креатинину в зависимости от стадии заболевания не выявлено. В результате нефропротекторного действия применяемой сопроводительной терапии у больных к 5-му дню курса наблюдалось повышение данного показателя до референсных значений (рис. 2).

Однако при расчете в анализируемых группах СКФ по цистатину С представляется несколько иная картина. В группе А медиана показателя составила 81,4 [68,3; 97,2] мл/мин/1,73 м² (против 101,5 [96,1; 111,9] мл/мин/1,73 м² в расчете по креатинину), что свидетельствует о снижении функциональной активности почек. В группе Б статистически значимых различий в результатах, полученных при расчете СКФ по цистатину С и по креатинину, не отмечено: 63,3 [45,3; 78,5] мл/мин/1,73 м² против 65,9 [58,5; 77,2] мл/мин/1,73 м² (рис. 3).

Обращало внимание, что при расчете по цистатину С уровень СКФ у пациентов всех подгрупп с учетом стадии заболевания оказался ниже референсного значения (90 мл/мин/1,73 м²). При этом более выражена зависимость от стадии патологического процесса: в группе А СКФ у пациентов с I–II стадиями составила 84,3 мл/мин/1,73 м², а с III–IV — 67,1 мл/мин/1,73 м², что на 20,4 % ниже; в группе Б у пациентов с I–II стадиями — 75,8 мл/мин/1,73 м², с III–IV — 52,7 мл/мин/1,73 м²,

Таблица 1. Уровень скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по креатинину, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/1,73 м²

Table 1. Glomerular filtration rate calculated by creatinine during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma depending on the disease stage, ml/min/1.73 m²

Точка иммунополи- химиотерапии Immunochemotherapy point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) I–II stage (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) III–IV stage (n = 15)	I–II стадии (n = 6) I–II stage (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) III–IV stage (n = 6)
0 ч 0 hours	97,5 [95,4; 116,4]	102,3 [96,1; 112,6]	58,5 [56,2; 84,1]	69,9 [61,9; 77,2]
24 ч 24 hours	99,8 [94,3; 116,2]	102,0 [96,4; 109,6]	57,5 [57,4; 83,9]*	65,7 [54,3; 66,5]*
48 ч 48 hours	99,4 [94,6; 113,65]	104,7 [97,3; 116,3]	59,3 [50,5; 62,0]	64,4 [48,4; 65,5]*
72 ч 72 hours	105,4 [96,5; 122,3]	103,2 [100,9; 115,3]*	56,6 [53,1; 85,4]*	66,5 [65,9; 74,6]
120 ч 120 hours	102,8 [96,4; 122,1]	104,1 [100,9; 115,5]*	77,1 [67,5; 86,7]*	81,4 [77,4; 90,1]*
21-й день Day 21	106,47 [98,1; 116,8]	101,7 [95,3; 109,8]	74,1 [60,7; 87,6]*	72,2 [52,6; 91,8]

*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению с точкой 0 ч в каждой подгруппе.
*Differences are statistically significant (p < 0.05) compared to the 0 hour point in each subgroup.

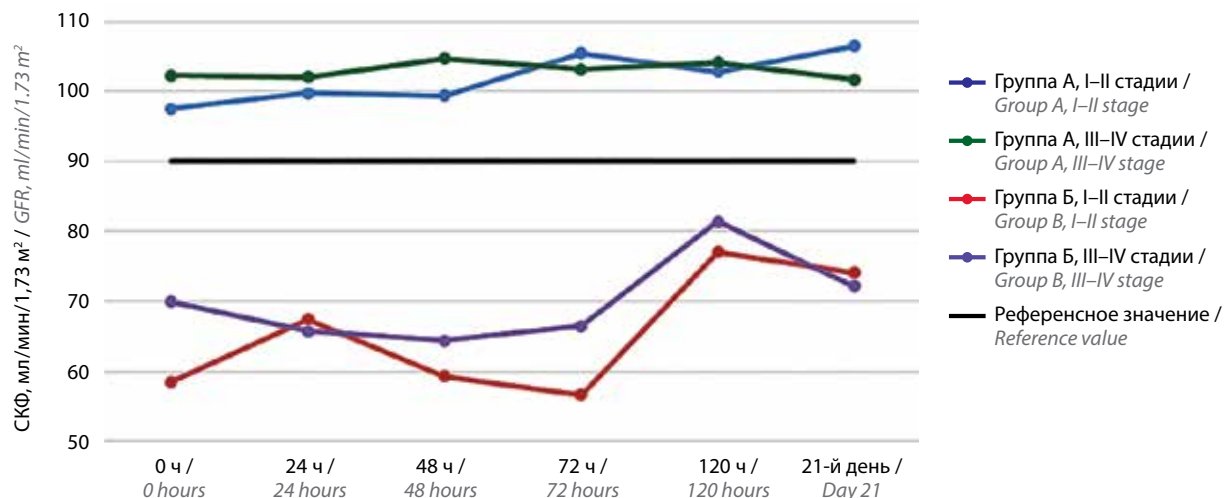


Рис. 2. Динамика уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 2. Dynamics of the creatinine-calculated GFR level during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

что на 30,5 % ниже (табл. 2). В процессе проведения иммунополихимиотерапии во всех подгруппах, кроме пациентов группы А с I–II стадиями, наблюдалось снижение СКФ с восстановлением изначального уровня к 21-му дню терапии (рис. 4).

В группе А у пациентов с I–II стадиями, имеющих исходно наиболее высокий уровень СКФ, восстановление показателя до первоначального значения не отмечено (70,6 мл/мин/1,73 м²). Согласно данным,

при определении СКФ по цистатину более выражено влияние распространенности онкологического процесса: у пациентов с I–II стадиями СКФ выше, чем у пациентов с III–IV, – 84,3 и 75,8 мл/мин/1,73 м² против 67,1 и 52,7 мл/мин/1,73 м².

Для установления абсолютных значений СКФ нами выбраны 2 величины – 90 и 60 мл/мин/1,73 м² и применен точный критерий Фишера в оценке СКФ до начала иммунополихимиотерапии (табл. 3).

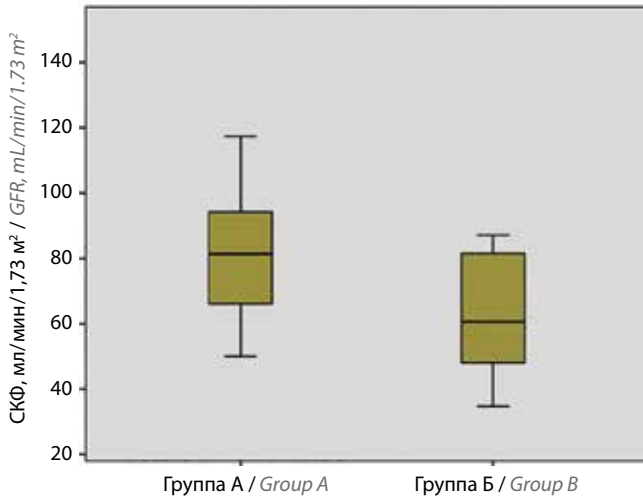


Рис. 3. Уровень СКФ, рассчитанный по цистатину С, до начала иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 3. The cystatin C-calculated GFR level before chemotherapy initiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma

При расчете СКФ по цистатину С уровень <60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ выявлен у 7 пациентов, тогда как по креатинину — только у 3, при этом у 1 из этих пациентов расчет по креатинину показал СКФ в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, а у 3 — >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p = 0,001$). Уровень СКФ в диапазоне 60–90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ при расчете по цистатину С выявлен у 22 пациентов, а по креатинину — только у 8 ($p = 0,001$). Уровень СКФ >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ по цистатину С установлен у 10 па-

Таблица 3. Сравнение представленности диапазонов уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанного по креатинину и цистатину С
Table 3. Comparison of the ranges of glomerular filtration rate calculated by creatinine and cystatin C

Скорость клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ Glomerular filtration rate by creatinine and cystatin, ml/min/ 1.73 m^2	Скорость клубочковой фильтрации по креатинину, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ Glomerular filtration rate based on creatinine, ml/min/ 1.73 m^2			Всего Total	p
	<60	60–90	>90		
<60	3	1	3	7	0,001
60–90	0	7	15	22	0,001
>90	0	0	10	10	0,002
Всего Total	3	8	28	39	

циентов, тогда как по креатинину — у 28 ($p = 0,002$). Очевидно, что расчет по цистатину С, особенно при значениях в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, обладает большим преимуществом в установлении абсолютного уровня СКФ.

Обсуждение

По данным нашего исследования, сниженный уровень СКФ, рассчитанный по креатинину, до начала иммунополихимиотерапии был выявлен у 31 % пациентов.

Таблица 2. Уровень скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по цистатину С, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

Table 2. Glomerular filtration rate calculated by cystatin C during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma, depending on the disease stage, ml/min/ 1.73 m^2

Точка иммунополихимиотерапии Immunotherapy point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) I–II stage (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) III–IV stage (n = 15)	I–II стадии (n = 6) I–II stage (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) III–IV stage (n = 6)
0 ч 0 hours	84,3 [73,4; 102,6]	67,1 [63,7; 94,0]	75,8 [47,8; 86,6]	52,7 [43,1; 72,7]
24 ч 24 hours	73,0 [66,4; 91,5]*	66,4 [63,4; 81,5]	69,4 [51,3; 74,9]	40,9 [39,6; 60,4]*
48 ч 48 hours	74,6 [56,5; 85,6]*	63,5 [57,4; 86,4]*	59,0 [42,2; 69,1]*	41,2 [38,2; 59,6]*
72 ч 72 hours	76,5 [60,6; 88,1]*	65,8 [57,8; 75,6]*	61,5 [33,2; 68,4]*	45,4 [39,7; 58,8]
120 ч 120 hours	67,3 [54,7; 97,1]*	65,7 [56,1; 81,5]	60,2 [42,1; 68,2]*	41,5 [36,6; 58,6]*
21-й день Day 21	70,6 [69,1; 86,1]*	72,9 [60,4; 85,4]	71,1 [48,2; 82,7]	58,7 [52,2; 78,5]

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с точкой 0 ч в каждой подгруппе.

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the 0 hour point in each subgroup.

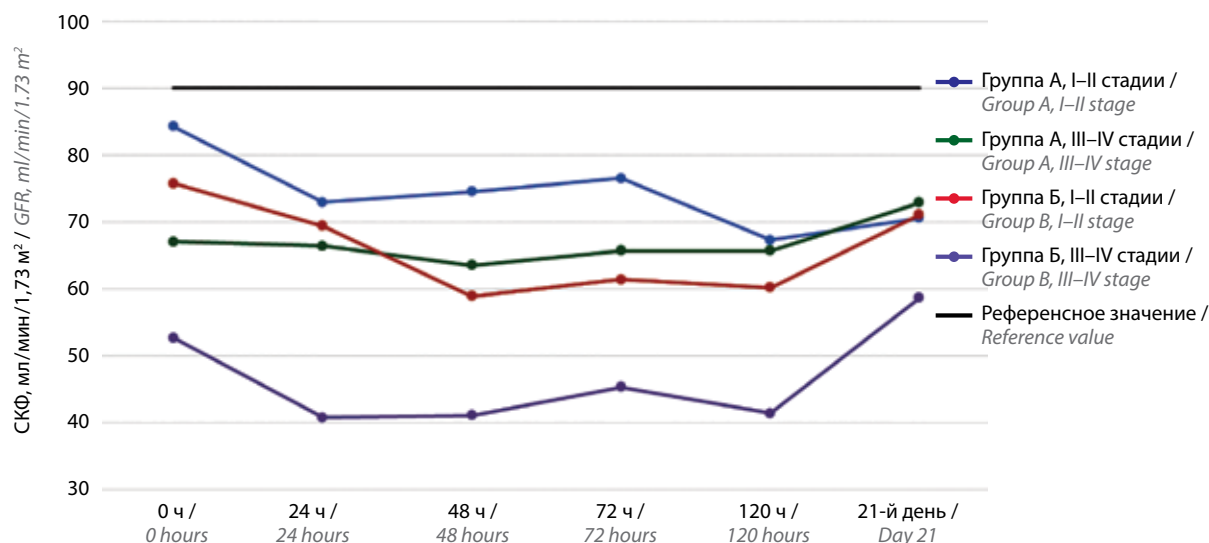


Рис. 4. Динамика уровня СКФ, рассчитанного по цистатину С, на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Fig. 4. Creatinine-calculated GFR level dynamics during induction chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

В ходе проведения лечения у этих пациентов данный показатель снижался в течение первых 3 сут, но на 5-е сутки у пациентов обеих групп наблюдалось его увеличение практически до референсных значений, что, вероятно, обусловлено нефропротекторным действием сопроводительной терапии. У пациентов с изначально нормальными значениями СКФ изменений в ходе проводимой терапии не отмечено. При этом зависимости уровня СКФ, рассчитанного по креатинину, от стадии заболевания как до начала иммунополихимиотерапии, так и в ходе ее проведения не установлено.

При расчете СКФ по цистатину С во всех группах показатель был ниже референсного значения, а в процессе проводимой терапии наблюдалось дальнейшее его снижение с восстановлением до исходного уровня к 21-му дню. Однако при использовании цистатина С сильнее выражена зависимость от стадии патологического процесса: СКФ у пациентов с I–II стадиями выше, чем с III–IV, на 20,4 % в группе А и на 30,5 % — в группе Б.

В отечественной и зарубежной литературе вопрос использования цистатина С в качестве маркера ренальной дисфункции у пациентов с ДВКЛ практически не освещен. Имеются данные, удостоверяющие преимущество расчета по цистатину С в оценке объективной СКФ и оптимизации дозы химиопрепарата у больных неходжкинскими лимфомами [12, 13]. Диагностическая эффективность применения цистатина С отмечена и при других заболеваниях, сопровожда-

ющихся развитием патологии почек. Так, расчет СКФ на основе цистатина С является более точным диагностическим критерием оценки нефропатии при диабете [14], кардиальной патологии [15], ревматоидном артрите [16].

Анализ оценки абсолютных значений СКФ в нашем исследовании показал существенное преимущество использования расчета по цистатину С, особенно в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м². Аналогичные результаты получены и при сравнении расчетов СКФ по креатинину и цистатину С у больных саркопенией [17]. Снижение массы тела наблюдается и у больных ДВКЛ, следствием чего является ошибочно завышенный уровень СКФ. Применение цистатина С для оценки СКФ позволяет диагностировать изменения в работе почек на более раннем этапе, оптимально рассчитать дозы препаратов для лечебной и сопроводительной терапии у больных ДВКЛ.

Заключение

Использование расчета СКФ по креатинину у пациентов с ДВКЛ не отражает зависимость степени выраженности нефропатии от стадии заболевания, что выявляется при использовании цистатина С. Полученные данные подтверждают, что определение СКФ по цистатину С является более чувствительным методом объективной оценки функционального состояния почек, особенно при значениях в пределах «серой зоны» — от 90 до 60 мл/мин/1,73 м².

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б. и др. Возможность прогнозирования развития рецидива при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с использованием показателя общего анализа крови. *Современные проблемы науки и образования* 2021;3. DOI: 10.17513/spno.30935
Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kushtova L.B. et al. Possibility of predicting the development of relapse in diffuse large B-cell lymphoma using indicators of a general blood test. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2021;3. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30935
2. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А. и др. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(2):60–66. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A. et al. Evaluation of the cytotoxic activity and toxicity of a tropolone derivative with a potential antitumor effect. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine 2022;21(1):60–66. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
3. Brenner В.М., Hostetter Т.Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек. В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальд, К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петерсдорф. М.: Медицина, 1995. Т. 6, глава 226. С. 346–358.
Brenner В.М., Hostetter Т.Н. Tubulointerstitial kidney diseases. In: *Internal diseases*. Eds.: E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf. Moscow: Meditsina, 1995. Vol. 6, chapter 226. Pp. 346–358. (In Russ.).
4. Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):896–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009
5. Рябова Е.А., Настаушева Т.Л., Гревцева Е.А. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;(1):64–9.
Ryabova E.A., Nastaushcheva T.L., Grevtseva E.A. Kidney involvement in Hodgkin's versus non-Hodgkin's lymphomas. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2013;(1):64–9. (In Russ.).
6. Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А. и др. Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. *Онкогематология* 2022;17(4):185–95. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195
Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A. et al. Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(4):185–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195
7. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2020;8(1):9–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu. et al. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumor agents. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = Safety and Risk of Pharmacotherapy 2020;8(1):9–22. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
8. Гревцева Е.А., Настаушева Т.Л., Швырев А.П., Рябова Е.А. Поражение почек при современных методах терапии лейкозов и лимфом. *Центральный научный вестник* 2016;1(3):6–11.
Grevtseva E.A., Nastaushcheva T.L., Shvyrev A.P., Ryabova E.A. Kidney damage in modern methods of therapy for leukemia and lymphomas. *Central'nyy nauchnyy vestnik* = Central Scientific Bulletin 2016;1(3):6–11. (In Russ.).
9. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек. *Лабораторная служба* 2015;4(2):38–43. DOI: 10.17116/LABS20154238-43
Velkov V.V. Cystatin C and NGAL – the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba* = Laboratory Service 2015;4(2):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/LABS20154238-43
10. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39
Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nefrologiya* = Nephrology 2012;16(1):22–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39
11. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
12. Barreto J.N., McClanahan A.L., Rule A.D. et al. Incorporating cystatin C to predict methotrexate elimination in patients with CNS lymphoma and suspicious renal function. *Case Rep Hematol* 2018;26:7169897. DOI: 10.1155/2018/7169897
13. Barreto J.N., Reid J.M., Thompson C.A. et al. Prospective evaluation of high-dose methotrexate pharmacokinetics in adult patients with lymphoma using novel determinants of kidney function. *Clin Transl Sci* 2022;15(1):105–17. DOI: /10.1111/cts.13125
14. Willems D., Wolff F., Mekhali F. et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009;2(1–2):108–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002
15. Park M., Hsu C.Y., Li Y. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1725–34. DOI: 10.1681/ASN.2012020145
16. Александров В.А., Александров А.В., Зборовская И.А. и др. Оценка почечной дисфункции с использованием результатов определения цистатина С в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2021;5(5):280–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-280-287
Alexandrov V.A., Alexandrov A.V., Zborovskaya I.A., Alexandrova N.V. Evaluation of renal failure using the results of the serum cystatin C determination of patients with rheumatoid arthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* = Russian Medical Inquiry 2021;5(5):280–7. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-280-287
17. Гуляев Н.И., Ахметшин И.М., Гордиенко А.В. и др. Саркопения как причина гиподиагностики хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Успехи геронтологии* 2022;33(1):121–6. DOI: 10.34922/AE.2020.33.1.016
Gulyaev N.I., Akhmetshin I.M., Gordienko A.V. et al. Sarcopenia as the reason of hypodiagnoses of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure. *Uspekhi gerontologii* = Advances in Gerontology 2022;33(1):121–6. (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2020.33.1.016

Вклад авторов

А.С. Ноздричева: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;
 И.Б. Лысенко: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
 Н.К. Гуськова, С.Н. Димитриади, О.Г. Ишонина: анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
 Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.S. Nozdricheva: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
 I.B. Lysenko: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval;
 N.K. Guskova, S.N. Dimitriadi, O.G. Ishonina: data analysis and interpretation, final article approval;
 N.V. Nikolaeva, Ya.S. Gaysultanova: data collection and processing, provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>
 И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
 Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
 Н.В. Николаева / N.V. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>
 Я.С. Гайсултанова / Ya.S. Gaysultanova: <https://orcid.org/0000-0003-2785-1721>
 С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
 О.Г. Ишонина / O.G. Ishonina: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1213>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 5 от 16.03.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 16.03.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.