

Эффективность сиролимуса в терапии аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома

О.А. Швец, Е.В. Дерипапа, И.Н. Абрамова, Е.А. Викторова, Ю.А. Родина, Е.А. Деордиева, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, У.Н. Петрова, А.В. Пшонкин, Н.Б. Кузьменко, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина

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

Контактная информация:

Швец Оксана Анатольевна, врач аллерголог-иммунолог стационара кратковременного лечения, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 1172
E-mail: shv18081979@gmail.com

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – это первичный иммунодефицит, вызванный дефектами белков, участвующих в пути Fas-опосредованного апоптоза, и проявляющийся доброкачественной и злокачественной лимфопролиферацией и иммунными цитопениями. Сиролимус – ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-I) – регулирует клеточный рост, пролиферацию клетки. В статье описана эффективность и безопасность терапии сиролимусом в группе из 22 пациентов с АЛПС. Показана эффективность терапии как в общепринятой дозе – 2–3 мг/м², так и в редуцированной – 1–2 мг/м². Терапия сиролимусом приводит не только к разрешению симптомов лимфопролиферации и цитопении, но и к нормализации биомаркеров, например, содержания общего витамина В12 и двойных негативных Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, сиролимус, витамин В12, двойные негативные Т-лимфоциты.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-46-53

Sirolimus efficacy in treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome

O.A. Shvets, E.V. Deripapa, I.N. Abramova, E.A. Victorova, Yu.A. Rodina, E.A. Deordieva, D.D. Baidildina, I.I. Kalinina, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, N.B. Kuzmenko, A.A. Maschan, A.Yu. Shcherbina

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

Correspondence:

O.A. Shvets, MD, pediatrician allergologist/immunologist, outpatient department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 1172
E-mail: shv18081979@gmail.com

Autoimmune lymphoproliferative syndrome is a primary immunodeficiency caused by defects in proteins participating in the Fas-mediated apoptosis pathway, manifesting with benign and malignant lymphoproliferation and immune cytopenias. Sirolimus is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR-I), it regulates cell growth and proliferation. In this article, we describe the efficacy and safety of sirolimus treatment in a group of 22 patients with ALPS. We demonstrate the effectiveness of therapy, both in the usual dose of 2–3 mg/m², and in reduced dose of 1–2 mg/m². Treatment with sirolimus not only leads to the resolution of the symptoms of lymphoproliferation and cytopenias, but also to the normalization of biomarkers, for example, the vitamin B12 level and double negative T-lymphocytes.

Key words: autoimmune lymphoproliferative syndrome, sirolimus, vitamin B12, double negative T-lymphocytes.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – заболевание, которое находится на стыке иммунологии и гематологии, относится к первичным иммунодефицитам из группы синдромов дисрегуляции [1, 2] и вызвано дефектами белков, опосредующих Fas-индуцированный апоптоз [3] (Fas, Fas-лиганда (FasL), каспаза 10 (Casp10) и каспазы 8 (Casp8)) [4]. Однако проявления АЛПС – массивная лимфопролиферация, иммунные цитопении и онкологические заболевания – чаще всего приводят пациентов под наблюдение гематологов и

онкогематологов. Тем не менее вопросы лечения пациентов с АЛПС интересны широкой аудитории медицинских специалистов.

Настоящим прорывом в лечении АЛПС стала статья, опубликованная в 2009 году *D. Teachey* и соавт. [5], посвященная эффективности терапии сиролимусом в группе взрослых больных с АЛПС. Ранее используемая в этой группе терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами имела обширные побочные эффекты, а применение сиролимуса позволило в большинстве

случаев лечить разнообразные проявления иммунной дисрегуляции, сопровождающие данное заболевание, с использованием комфортной, безопасной, пероральной монотерапии. Препарат сиролимус (рапамицин, SRL) – естественный макроциклический лактон, известный как иммуносупрессор с 1999 года, когда его начали использовать для предотвращения отторжения почечного трансплантата [6]. В дальнейшем благодаря своей иммуносупрессивной и антипролиферативной активности SRL нашел более широкое применение в различных областях медицины.

На клеточном уровне SRL – это ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-I) – фосфатидилинозитолкиназы, которая интегрирует на себе ряд клеточных сигналов, исходящих от рецепторов инсулина, ростовых факторов и митогенов, тем самым обеспечивая регулирование клеточного роста и пролиферации [7–9]. Механизм действия SRL отличается от других иммунодепрессантов, которые действуют исключительно за счет ингибирования синтеза ДНК. Являясь пролекарством, SRL связывается с цитозольным белком FKBP12, образуя комплекс FKBP12/рапамицин (рис. 1), и ингибирует активацию mTOR.

Известно, что лимфопролиферация при АЛПС происходит не только вследствие накопления дубль-негативных Т-клеток (ДНТ), неспособных к апоптозу, но за счет высокой пролиферативной активности ДНТ и их моно-позитивных Т-клеток предшественниц *in vivo* [11]. S. Volkl и соавт. показали, что ДНТ – не просто клетки, избежавшие апоптоза, они окончательно дифференцированы и обладают

значительной митотической активностью, которая тесно связана с гиперактивацией Akt- и mTOR-путей. Лечение с использованием рапамицина устраняет повышенную пролиферативную активность не только в ДНТ-клетках, но и в их клетках-предшественниках CD4+ или CD8+ [12].

Таким образом, становится понятен механизм действия сиролимуса в процессе сокращения лимфопролиферации при АЛПС, однако его влияние на патогенез аутоиммунных проявлений остается до конца не ясно. Существуют разнообразные гипотезы, например, что Fas-дефицитные аутореактивные В-клетки обходят отрицательную селекцию в герминативных центрах и претерпевают расширенную соматическую гипермутацию [13]. Рапамицин может непосредственно влиять на передачу сигналов в В-клетках или на их выживание [14], однако эти механизмы требуют дальнейшего изучения.

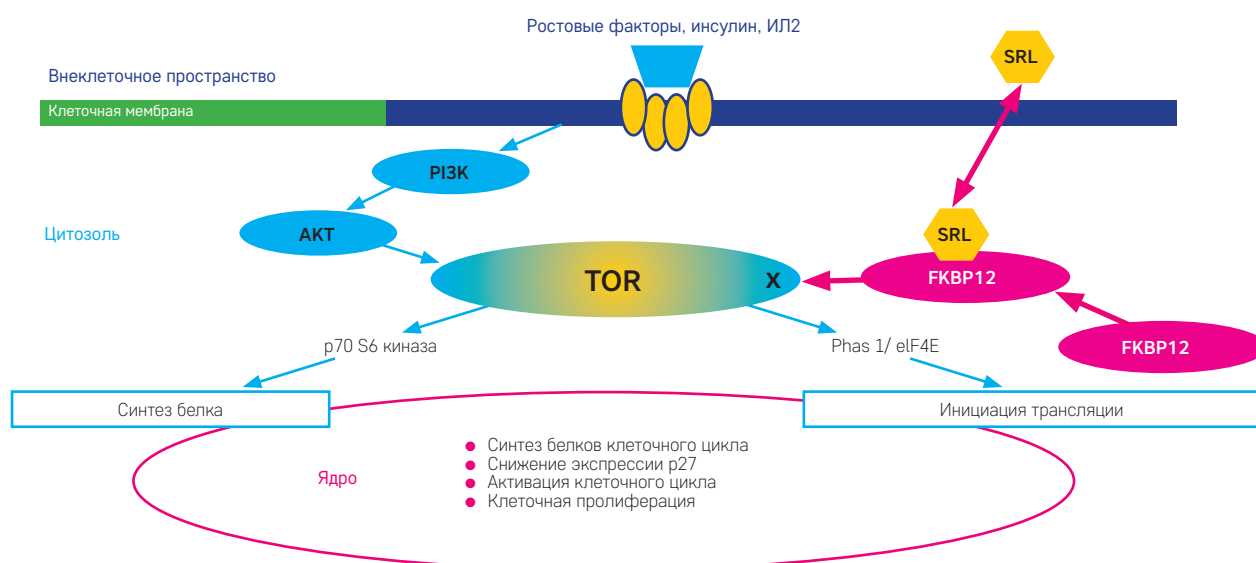
В данной статье мы суммируем свой опыт применения SRL у группы педиатрических пациентов с АЛПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с декабря 2011 по декабрь 2017 года. Критериями включения пациентов в исследование были подтвержденный диагноз АЛПС и наличие клинических проявлений заболевания. Критерий исключения – наличие индивидуальных реакций на препарат сиролимус. Исследование

Рисунок 1

Схема клеточных путей активации с участием mTOR [10, с модификацией]



Мембранные рецепторы активируются различными факторами роста например, инсулин, интерлейкин 2 (ИЛ-2), вызывая последующую активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая катализирует превращение фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) в фосфатидилинозитол-3, 4, 5-трифосфат (PIP3). PIP3 связывается с серин-треонин-киназой Akt, влияющей на состояние фосфорилирования mTOR. mTOR фосфорилирует фосфорилированный термостабильный и кислотостойкий белок (Phas-1), который является трансляционным репрессором, связывающимся с eIF4E (фактор инициации трансляции эукариот 4E). Этот процесс высвобождает эукариотический фактор инициации eIF4F для начала трансляции белка. mTOR также стимулирует митоген-стимулированную киназу p70 S6k. Эти процессы блокируются комплексом FKBP12-сиролимус (SRL).

Таблица 1

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с АЛПС

№	Пол	Генетический дефект	Клиника	Возраст на момент начала SRL, мес.
1	Ж	<i>Fas</i> : c.28delC	ЛС	62
2	Ж	<i>Fas</i> : c.580delG	ЛС/А, Т, Н	6
3	М		ЛС/А	28
4	М	<i>Fas</i> : c.722 C > T	ЛС	56
5	М	<i>Fas</i> : c.748 C > T	ЛС/А, Т, Н	196
6	М		ЛС/Н	32
7	Ж	<i>Fas</i> : c.749 G > A	ЛС	96
8	М	<i>Fas</i> : c.778 G > C	ЛС/А, Т, Н	18
9	Ж	<i>Fas</i> : c.779 A > G	ЛС/А, Т, Н	34
10	М		ЛС/А, Т	19
11	М	<i>Fas</i> : c.784 A > C	ЛС/А, Н	170
12	Ж	<i>Fas</i> : c.334 G > C	ЛС/А	128
13	М	<i>Fas</i> : c.950 A > T	ЛС/Т, Н	80
14	М	<i>Casp10</i> : c.1216 A > T	-/А	26
15	Ж		ЛС/А, Т	18
16	М	Не известен	ЛС/А, Т	52
17	М		ЛС/А, Т, Н	53
18	М		ЛС/Т	88
19	М		ЛС/А	18
20	М		ЛС/А, Т	72
21	М		ЛС/Т, Н	156
22	М		ЛС/А, Т, Н	84

Примечание: пациенты первой группы – серые строки, пациенты второй группы – желтые строки. ЛС – лимфопролиферативный синдром; А – анемия; Т – тромбоцитопения; Н – нейтропения.

Таблица 2

Условные баллы, применяемые для оценки выраженности лимфопролиферации и цитопении в процессе исследования у пациентов с АЛПС

Синдром	Симптом/показатель	Балл				
		0	1	2	3	4
Лимфопролиферация	Гепатомегалия, см из-под края реберной дуги	Нет	≤ 3	3–5	5–10	> 10
	Спленомегалия, см из-под края реберной дуги	Нет	≤ 3	3–5	5–10	> 10
	Лимфоаденопатия, см (не менее трех групп л/у)	Нет	≤ 2	2–4	> 4	
Гемопатия	Гемоглобин, г/л	> 110	90–110	70–90	50–70	< 50
	Ретикулоциты, ‰	≤ 12	13–30	30–50	50–100	> 100
	Тромбоциты, тыс./мкл	> 150	100–150	50–100	20–50	< 20
	Нейтрофилы, тыс./мкл	> 1,5	1,0–1,5	0,5–1,0	< 0,5	

было одобрено локальным этическим комитетом, все участники исследования/их родители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты. Диагноз АЛПС ставился в соответствии с диагностическими критериями ESID [15] и в большинстве случаев был подтвержден молекулярно-генетически (метод исследования – прямое секвенирование по Сенгеру); в одном случае было использовано панельное секвенирование нового поколения (NGS). Пациентам, полностью удовлетворявшим критериям АЛПС, у которых не было выявлено герминальных мутаций в генах, ответственных за развитие АЛПС (*Fas*, *FasL*, *Casp8*, *Casp10*), также исключены мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *PI3KD*, *CTLA4*.

В исследование были включены 22 пациента (16 мальчиков и 6 девочек) из 21 семьи (табл. 1): 13 – с мутациями в гене *Fas*, двое – с мутацией в гене *Casp 10* и 7 пациентов с неизвестным генетическим дефектом. Возраст детей на момент включения в исследование и начала терапии SRL варьировал от 6 до 196 мес. (средний возраст – $67,8 \pm 53,4$ мес.). Время наблюдения составило 12–70 мес. (в среднем 40 ± 20 мес.).

Оценка эффективности и безопасности терапии. На фоне терапии оценивалась выраженность лимфопролиферативного синдрома и цитопений в виде суммы условных баллов (табл. 2). Эффективность терапии оценивали через 6 и 12 мес. от ее начала; у подгруппы пациентов – через 3–6 мес. после отмены терапии и через 6 и 12 мес. после терапии в сниженной дозе. Концентрацию препарата в крови мониторировали каждые 5–7 дней после назначения очередной дозы препарата до достижения целевого значения, далее – 1 раз в 3–6 мес. в зависимости от проявлений токсичности. Дополнительно измеряли содержание дубль-негативных Т-лимфоцитов в крови, у ряда пациентов – уровень общего витамина В12 в сыворотке крови. Всем пациентам периодически проводили биохимический анализ крови для исключения токсического воздействия препарата на организм.

Лечение. В первой группе (14 пациентов) сиролimus использовали в стандартной лечебной дозе 2–3 мг/м²/день, при необходимости с последующей коррекцией; целевая концентрация в крови – 5–15 нг/мл. По достижении ремиссии 7 пациентов данной группы (№ 2, 3, 4, 8, 9, 18, 20) были переведены на поддерживающий режим терапии в дозе 1–2 мг/м². Во второй группе (8 пациентов – № 6, 10, 11, 15, 17, 19, 21, 22) сиролimus использовали в низкой дозе – 1–2 мг/м², концентрация в сыворотке – менее 8 нг/мл. Восемью пациентам из первой группы (№ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 16, 20) по достижении ремиссии препарат отменили.

SRL качестве монотерапии получили 14 пациентов (№ 1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 22), остальным проводили комбинированную иммуносупрессивную терапию, которую отменили в течение первых месяцев приема SRL.

Статистическая обработка данных. Анализ проводили с использованием программного обеспечения XLSTAT2015. В тексте приведены показатели в виде среднего \pm среднеквадратического отклонения. Используются столбиковые диаграммы, отражающие среднее значение и стандартное отклонение, а также ящичковые диаграммы с медианой [1-й квартиль, 3-й квартиль], усами (максимум, минимум). Для сравнения групп использован односторонний t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Выводы считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Таблица 3

Схема предшествующей иммуносупрессивной терапии пациентов с АЛПС

Терапия	Пациенты													
	2	3	5	8	9	11	13	14	16	17	20	21	22	
Спленэктомия						■								
ГКС	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ММФ								■	■	■	■	■	■	■
СНОР												■		
ПЭГ-интерферрон												■		
ГКСФ											■			
ВВИГ	■												■	■
CsA			■											
Ритуксимаб									■					
Винкристин											■			
Циклофосфан	■							■			■			
NHL BFM95		■												
NHL-2004						■								

Примечание: синий квадрат – частичный ответ с рецидивом; черный квадрат – нет ответа; красный квадрат – частичный ответ с токсичностью. Полного долгосрочного ответа на терапию не было ни у одного пациента. ГКС – глюкокортикостероиды; ММФ – микрофенолата мофетил; СНОР – (C)yclophosphamide (циклофосфамид); (H)ydroxydaunorubicin (доксорубин); (O)ncovin (винкристин); (P)rednisone (преднизолон); ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; CsA – циклоспорин А; протоколы NHL BFM 95, NHL-2004.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предшествующая симптоматика и терапия. Показаниями для назначения SRL были: изолированный лимфопролиферативный синдром (3 пациента – № 1, 4, 7), изолированная аутоиммунная гемолитическая анемия (пациент № 14), сочетание лимфопролиферативного синдрома с гемопатиями – 18 пациентов: 6 из них (№ 2, 5, 8, 9, 17, 22) имели трехростковую цитопению; 7 пациентов (№ 10, 11, 13, 15, 16, 20, 21) – двухростковую цитопению; 3 пациента (№ 3, 12, 19) – аутоиммунную гемолитическую анемию; пациент № 6 – нейтропению; пациент № 18 – иммунную тромбоцитопению. Пациентка № 15 имела Кумбс-негативную (прямая проба Кумбса отрицательная), гиперрегенераторную, гипохромную анемию I степени.

В качестве препарата первой линии SRL получили 8 пациентов (№ 1, 4, 6, 7, 10, 15, 18, 19). Двум пациентам (№ 12, 16) в связи с тяжестью клинических проявлений SRL в качестве базовой терапии инициировали практически одновременно с ритуксимабом. Другим пациентам ранее проводили разнообразную иммуносупрессивную терапию, включая глюкокортикостероиды (ГКС), микрофенолата мофетил (ММФ), высокодозовые внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), ритуксимаб, этопозид, циклоспорин, циклофосфамид, комбинированную полихимиотерапию (табл. 3).

Пациент № 3 в дебюте своего заболевания наблюдался с диагнозом «Т-клеточная лимфома»; в течение 4 мес. получал терапию по протоколу NHL-BFM 95 с частичным клиническим ответом в виде умеренного сокращения лимфопролиферации, нормализации показателей тромбоцитов, гемоглобина, но лечение осложнилось развитием сепсиса и печеночной токсичностью. Через 3 мес. от окончания терапии пациент был обследован в связи с положительным семейным анамнезом на АЛПС – диагноз был подтвержден, химиотерапия прекращена. Пациенту № 11 в возрасте 1 года (до постановки диагноза «АЛПС») в связи с цитопенией на фоне спленомегалии проведена спленэктомия, но это не избавило его от последующего рецидивирующего течения заболевания в виде цитопений.

Основным показателем для назначения терапии SRL было отсутствие достаточного ответа на другую иммуносупрессию или рецидив заболевания при попытке отмены ГКС.

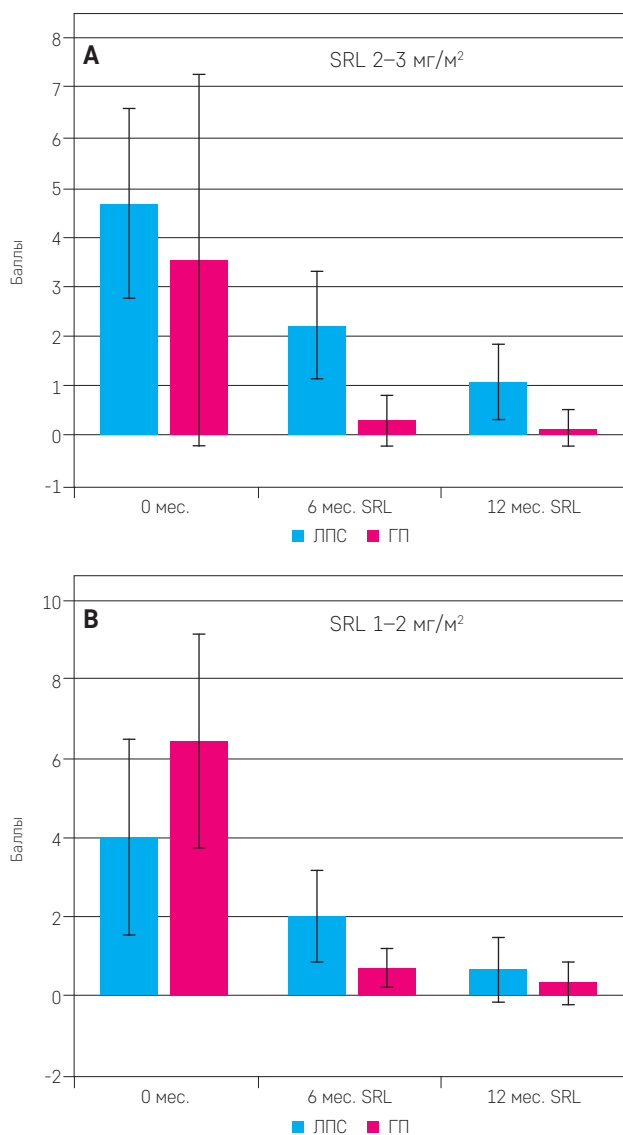
Эффективность терапии. Первая и вторая группы достоверно не отличались по средней степени выраженности лимфопролиферации и гемопатий у пациентов на момент начала терапии (рис. 3) ($p > 0,05$). В первой группе средняя доза сиролимуса

составила $2,48 \pm 0,36$ мг/м², средняя концентрация препарата в крови – $9,67 \pm 3,59$ нг/мл. У 13 из 14 пациентов терапию оценили как эффективную. Пациент № 14 с мутацией в гене *Casp10* в клинической картине имел аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА) без значимого лимфопролиферативного синдрома. На фоне терапии SRL сохранялась потребность в регулярной терапии ритуксимабом (в связи с сохраняющейся положительной прямой пробой Кумбса); через 6 мес. от инициации терапии SRL он был отменен в связи с неэффективностью. Этого пациента исключили из дальнейшего анализа.

У остальных пациентов первой группы на терапии стандартной дозой SRL через 6 мес. было отмечено значительное сокращение лимфопролиферации и симптомов гемопатии, а к 12 мес. терапии – полное

Рисунок 2

Динамика основных симптомов АЛПС на фоне терапии SRL, условные баллы



А – терапия SRL в дозе 2–3 мг/м²; **Б** – терапия SRL в дозе 1–2 мг/м²; ЛПС – лимфопролиферативный синдром; ГП – гемопатии.

разрешение симптомов (снижение суммарной выраженности симптомов с $8,23 \pm 4,94$ до $2,54 \pm 1,13$ балла через 6 мес. и до $1,23 \pm 0,83$ балла через 12 мес., $p < 0,05$). Проявления гемопатий были практически купированы к 6-му мес. терапии (снижение с $3,54 \pm 3,73$ до $0,31 \pm 0,48$ балла к 6-му мес., эффект сохранялся к 12-му мес. – $0,15 \pm 0,38$ балла). Разрешение лимфопролиферации требовало более длительной терапии: к 6-му мес. она сократилась лишь наполовину (с $4,69 \pm 1,89$ до $2,23 \pm 1,09$ балла) и практически полностью была купирована к 12-му мес. терапии ($1,08 \pm 0,76$ балла) (рис. 2 А).

Во второй группе средняя доза сиролимуса составила $1,44 \pm 0,26$ мг/м², средняя концентрация препарата в крови – $5,01 \pm 2,65$ нг/мл. У 7 из 8 пациентов данной группы терапию оценили как эф-

Рисунок 3

Суммарная характеристика выраженности проявлений заболевания у 7 пациентов с АЛПС, переведенных с терапии стандартной дозой на терапию SRL в поддерживающей дозе

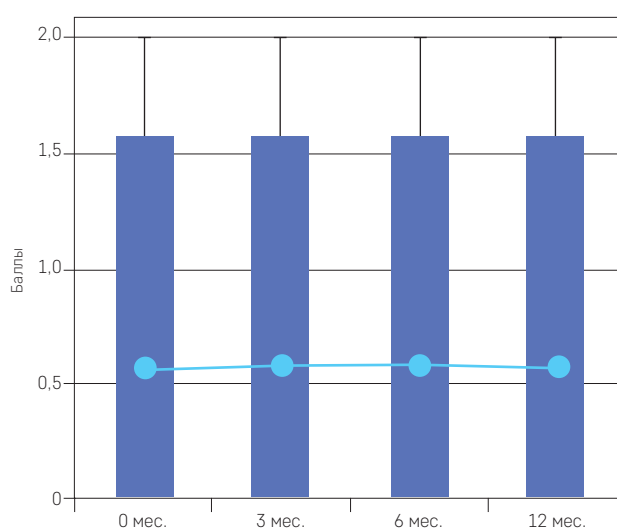
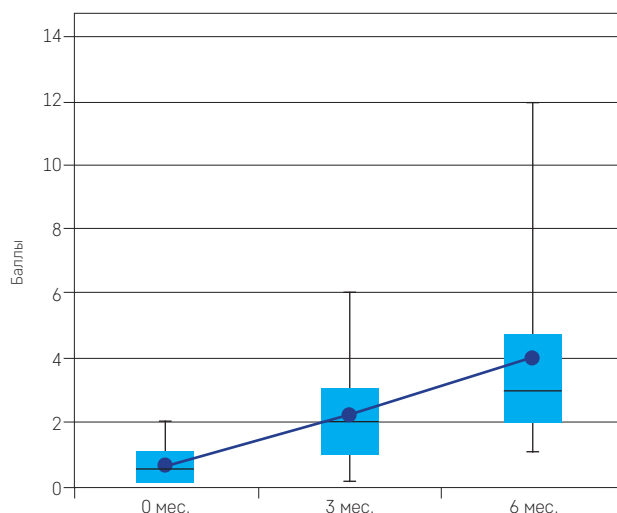


Рисунок 4

Характеристика выраженности проявлений заболевания у 8 пациентов с АЛПС после отмены терапии SRL



фективную. Пациент № 21 до 6-го мес. получал SRL в виде монотерапии, а с 6-го мес. дополнительно применяли высокодозный внутривенный иммуноглобулин в связи с развившейся АИГА, затем инициировали терапию ритуксимабом из-за нарастающей лимфопрролиферации; SRL отменили в связи с неэффективностью. Этот пациент был исключен из дальнейшего анализа.

У остальных пациентов второй группы на фоне терапии низкой дозой сиролимуса через 6 мес. отметили значительное сокращение лимфопрролиферации и симптомов гемопатии, а полное разрешение симптомов – к 12 мес. терапии (снижение суммарной тяжести с $10,43 \pm 3,15$ до $2,71 \pm 1,11$ балла через 6 мес. и до $1 \pm 1,26$ балла через 12 мес. ($p < 0,05$). На фоне терапии выраженность лимфопрролифера-

Рисунок 5

Динамика содержания ДНТ в периферической крови у пациентов с АЛПС до терапии и через 12 мес. терапии SRL ($p < 0,001$)

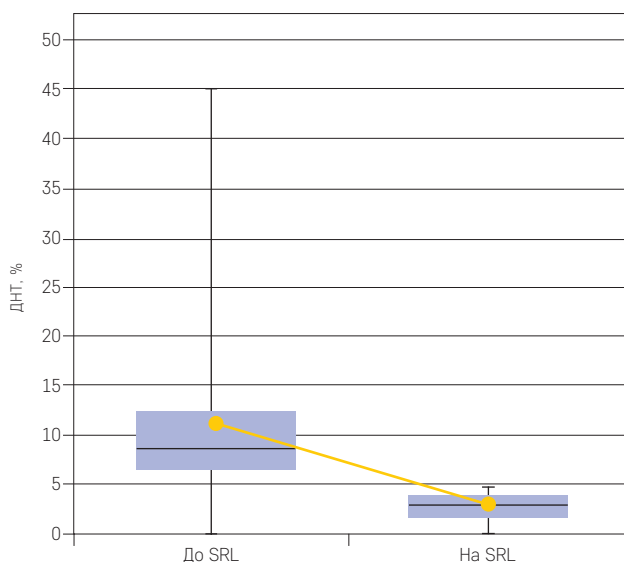
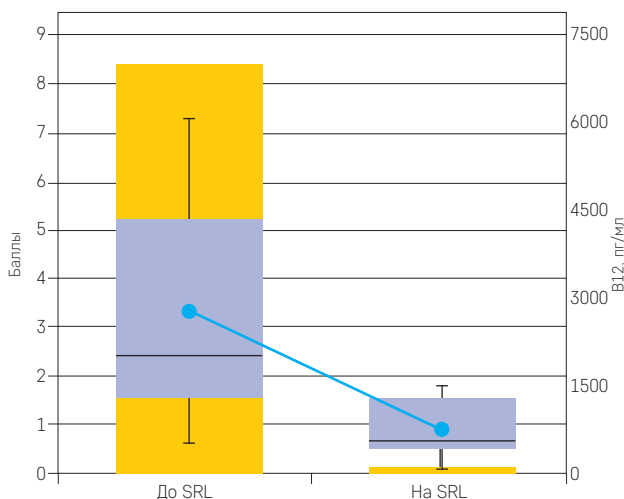


Рисунок 6

Концентрация витамина В12 у пациентов с АЛПС до терапии (n = 19) и через 12 мес. терапии SRL (n = 15, $p < 0,001$)



ции достоверно уменьшилась с $4,0 \pm 2,45$ до $1,15 \pm 0,45$ балла через 6 мес. и до $0,67 \pm 0,82$ балла через 12 мес. ($p < 0,05$). Выраженность гемопатий на фоне терапии также достоверно уменьшилась – с $6,43 \pm 2,7$ до $0,71 \pm 0,49$ балла через 6 мес. и до $0,33 \pm 0,52$ балла через 12 мес. ($p < 0,05$) (рис. 2 B). Через 12 мес. терапии показатели активности заболевания в первой и второй группах не отличались ($p > 0,05$).

Изменение режима дозирования SRL.

По достижении ремиссии 7 пациентов первой группы были переведены на поддерживающую дозу SRL: средняя доза препарата составила у них $1,06 \pm 0,29$ мг/м², средняя концентрация сиролимуса в крови – $4,35 \pm 2,26$ нг/мл. Максимальное время наблюдения в этой группе – $15,57 \pm 4,47$ мес.

При оценке проявлений заболевания в максимальный срок 12 мес. в данной группе не отмечено нарастания клинической симптоматики (рис. 3). По достижении ремиссии у 8 пациентов терапия была отменена. Средний период наблюдения в этой группе составил $6,5 \pm 1,04$ мес. За время наблюдения у всех пациентов отмечено нарастание симптомов АЛПС (как лимфопрролиферации, так и цитопений) с $0,68 \pm 0,69$ балла в момент отмены (суммарно) до $3,59 \pm 4,02$ балла через 6 мес. (суммарно) (рис. 4); у 5 пациентов терапия SRL на сегодняшний день возобновлена.

Оценка биомаркеров. Оценка ДНТ – один из важных диагностических критериев АЛПС [16]. Выраженное повышение ДНТ ($> 6\%$) было отмечено у большинства пациентов исследуемой группы (за исключением двух пациентов с мутациями в гене *Casp10*). На фоне терапии отмечено достоверное снижение значения ДНТ (рис. 5) – с $11,55 \pm 9,54$ до $3,27 \pm 2,01\%$ ($p < 0,001$).

Повышение содержания общего витамина В12 в сыворотке крови – дополнительный критерий АЛПС, в большей степени он коррелирует с выраженностью лимфопрролиферации [17]. Концентрация В12 исследована у 19 пациентов до начала терапии SRL и у 15 – через 1 год терапии. На фоне терапии отмечено достоверное снижение концентрации витамина В12 – с 2815 ± 1906 до 747 ± 444 пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 6).

Токсичность/безопасность. Терапию SRL пациенты переносили хорошо, без выраженных лабораторных и других изменений. У 7 пациентов (№ 5, 7, 8, 10, 16, 18, 20) отмечены преходящие проявления афтозного стоматита, не потребовавшие снижения дозы SRL или отмены препарата. Эритематозная сыпь наблюдалась у двух пациентов (№ 8, 10) и также носила преходящий характер. У пациента № 8 на фоне терапии отмечали учащение инфекций верхних дыхательных путей; спустя 1 год от инициации приема SRL была достигнута ремиссия, пациента перевели на поддерживающую дозу пре-

парата – 1,4 мг/м²/сут, что сопровождалось уменьшением частоты инфекций. У пациента № 5 на фоне применения рапамуна развилась ветряная оспа, которая осложнилась течением менингита, вызванного *H. zoster*. Точно не известно, были ли эти события взаимосвязаны. На время лечения менингита SRL был отменен без ухудшения статуса по АЛПС, далее возобновлен в полной дозе. Менингит у пациента разрешился без неврологических осложнений.

Из значимых сопутствующих патологий у пациента № 20 диагностирован хронический гепатит В в стадии минимальной активности. На фоне терапии сиролимуном не отмечено отрицательной динамики в течении гепатита В.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование показало эффективность и безопасность лечения сиролимуном в группе детей с АЛПС. В целом терапия была оценена как эффективная у 20 из 22 пациентов: разрешение гемопатий отмечено уже через 6 мес. применения SRL; достижение полной ремиссии (включая купирование лимфо-пролиферации) – через 12 мес. Помимо клинической эффективности, терапия сиролимуном у пациентов нашей группы способствовала практически полной нормализации таких биомаркеров АЛПС, как ДНТ и сывороточный общий витамин В12. Терапия сопровождалась хорошей переносимостью препарата и минимальной токсичностью. Из побочных эффектов, наиболее вероятно связанных с назначением препарата, отмечены учащение респираторных инфекций, сыпь и афтозный стоматит. У 9 из 22 пациентов при контроле концентрации препарата в сыворотке возникла необходимость в коррекции дозы, что свидетельствует о необходимости мониторинга концентрации препарата при его назначении. К сожалению, отмена SRL после достижения пациентами ремиссии приводит к постепенному рецидиву заболевания – в большинстве случаев, как показывает наш опыт, в течение полугода.

ВЫВОДЫ

Предшествующие публикации [5, 18] в основном описывают эффективность стандартных доз сиролимуса в лечении АЛПС. Наше исследование продемонстрировало как эффективность перехода на поддерживающую дозу сиролимуса после курса терапии в стандартной дозе, так и эффективность изначально низких (1–2 мг/м²) доз препарата в группе педиатрических пациентов. Исходя из этого, мы рекомендуем в дальнейшем использовать низкие дозы сиролимуса для лечения пациентов с АЛПС. Подбор минимально достаточной дозы препарата требует дальнейших исследований. Как показывает наш опыт и данные литературы [19], удаление селезенки (так же, как и применение ряда иммуносупрессивных препаратов, ВВИГ и ГКС) не является терапевтической опцией для пациентов с АЛПС и приводит к рецидиву заболевания. Таким образом, при выборе терапии у пациента с иммунной цитопенией и лимфо-пролиферацией необходима осторожность в отношении АЛПС и исключение/подтверждение данного синдрома с целью назначения адекватной терапии заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.А. Шве́ц <http://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
Е.В. Дерипапа <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Е.А. Викторова <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>
Е.А. Деордиева <http://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
И.И. Калинина <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
У.Н. Петрова <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
А.В. Пшонкин <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Н.Б. Кузьменко <http://orcid.org/0000-0002--1669-8621>
А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
А.Ю. Щербина <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Sneller M.C., Wang J., Dale J.K., Strober W., Middelton L.A., Choi Y., et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89 (4): 1341–8.
- Straus S.E., Sneller M., Lenardo M.J., Puck J.M., Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 130 (7): 591–601.
- Bedere N., Su H.C., Lenardo M.J. Genetic disorder of programmed cell death in the immune system. *Annu. Rev. Immunol* 2006; 24: 321–52.
- Швец О.А., Щербина А.Ю. Аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 34–40.
- Teachey D.T., Greiner R., Seif A., Attiye E., Bleesing J., Choi J., et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2009; 145 (1): 101–6.
- Abraham R.T., Wiederrecht G.J. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev*

- Immunol 1996; 14: 483–510.
7. Shaw R.J., Cantley L.C. Ras, PI(3)K and mTOR signaling controls tumor cell growth. *Nature* 2006; 441: 424–30.
 8. Marx S.O., Jayaraman T., Go L.O., Marks A.R. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76 (3): 412–7.
 9. Kim D.H., Sarbassov dos D., Ali S.M., Latek R.R., Guntur K.V., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Sabatini D.M. GbetaL, a positive regulator of the rapamycin-sensitive pathway required for the nutrient-sensitive interaction between raptor and mTOR. *Mol Cell* 2003; 11: 895–904.
 10. Costa M.A., Simon D.I. Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2005; 111 (17): 2257–73.
 11. Rensing-Ehl A., Völkl S., Speckmann C., Lorenz M.R., Ritter J., Janda A., Abinun M., et al. Abnormally differentiated CD4+ or CD8+ T cells with phenotypic and genetic features of double negative T-cells in human Fas deficiency. *Blood* 2014; 124 (6): 851–60.
 12. Volkl S., Rensing-Ehl A., Allgäuer A., et al. Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2016; 128 (2): 227–38.
 13. Janda A., Schwarz K., van der Burg M., et al. Disturbed B-lymphocyte selection in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2016; 127 (18): 2193–202.
 14. Klemann C., Esquivel M., Magerus-Chatinet A., Lorenz M.R., Fuchs I., Neveux N., Castelle M., et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica* 2017; 102 (2): e52–e56.
 15. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: <http://esid.org/WorkingParties/Registry/DiagnosisCriteria>.
 16. Oliveira J.B., Blessing J.J., Dianzani U., Fleisher T.A., Jaffe E.S., Lenardo M.J., Rieux-Laucat F., et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116 (14): e35–40.
 17. Швец О.А., Дерипапа Е.В., Захарова В.В., Абрамов Д.С., Деордиева Е.А., Викторова Е.А., Абрамова И.Н. и др. Клинико-лабораторные особенности пациентов с аутоиммунным лимфо-пролиферативным синдромом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 27–34.
 18. Bride K.L., Vincent T., Smith-Whitley K., et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood* 2016; 127 (1): 17–28.
 19. Price S., Shaw P.A., Seitz A., Joshi G., Davis J., Niemela J.E., et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123 (13): 1989–99.