

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК 616.61-072.7-036.11-006.446:616.419-089.843

Аннотация

диссертационной работы

на соискание академической степени доктора философии PhD
по специальности 8D10102 – «МЕДИЦИНА»

**«Клинико-функциональное состояние почек у больных острым
лейкозом после трансплантации костного мозга»**

Научный консультант:	д.м.н., профессор Айнабекова Б.А.
Научный консультант:	к.м.н., ассоциированный профессор В.М. Кемайкин
Зарубежный консультант:	д.м.н., профессор П.А. Воробьев (г. Москва, Россия)
Исполнитель:	Мурзахметова А.О.

Астана 2024

Актуальность исследования

За последние десятилетия в лечении больных острым лейкозом достигнуты существенные результаты благодаря оптимизации химиотерапевтических протоколов лечения, проведению сопроводительной терапии и трансплантации костного мозга [Rose-Inman H., 2017]. Трансплантация костного мозга (ТКМ) представляет собой единственный шанс продления жизни и спасительную терапию для больных острым лейкозом, после которой, к сожалению, могут отмечаться осложнения, обусловленные самой процедурой трансплантации [Coppell J.A., 2010; Hingorani S., 2016; Tuzovic M., 2019...]. По данным мировых исследований, у больных, перенесших ТКМ, повреждения почек развиваются в ранний и поздний посттрансплантационный периоды, клинически проявляющиеся острым почечным повреждением с возможностью трансформации в хроническую болезнь почек [Wanchoo R., 2019; Jagus D., 2018; Krishnappa V., 2016...]. В США, по данным двух систематических обзоров S.R. Kanduri и группы соавт. было определено, что у 58% больных с гемобластомами после ТКМ отмечалось восстановление почечных функций после эпизода острого почечного повреждения, а 10% больных нуждались в проведении заместительной почечной терапии [Kanduri S.R., 2020].

Результаты исследования Sangeeta R. Hingorani и группой соавт. в США с участием 1635 пациентов с гемобластомами показали, что у 23% больных после ТКМ развилась хроническая болезнь почек [Hingorani S., 2007; Hingorani S., 2018]. В мире имеется достаточное количество исследований по изучению влияния ТКМ у больных с различными видами гемобластозов, однако в Центральной Азии и странах СНГ работ по изучению нарушений функций почек в зависимости от вида трансплантации и вида острого лейкоза нет. В связи с этим, целью настоящего исследования является оценка клинико-функционального состояния почек у больных острым лейкозом после ТКМ.

Цель исследования: Изучить клинико-функциональное состояние почек у больных острым лейкозом до и после трансплантации костного мозга с разработкой модели прогнозирования острого почечного повреждения и оценкой выживаемости больных.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-лабораторных данных до и после ТКМ у больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).
2. Исследовать функциональное состояние почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.
3. Разработать модель прогнозирования острого почечного повреждения (ОПП) и провести анализ выживаемости больных острым лейкозом, перенесших острое почечное повреждение после ТКМ.
4. Проанализировать выживаемость больных острым лейкозом после ТКМ.

Объект исследования:

В исследование был включен 181 пациент с ОЛЛ и ОМЛ после трансплантации костного мозга.

Дизайн исследования: проспективное когортное исследование.

Методы исследования:

– клинические методы: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование по органам и системам;

– лабораторные методы исследования;

– общий анализ крови;

– общий анализ мочи;

– биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, калий, натрий, мочевая кислота, щелочная фосфатаза);

– расчет скорости клубочковой фильтрации;

– определение бета-2 микроглобулина (В2М) в моче;

– определение альбумин-креатининового соотношения (АКС);

– ультразвуковое исследование почек;

– статистический метод обработки полученных данных.

Научная новизна: Впервые проведена оценка влияния аллогенной и гаплоидентичной ТКМ на клиническое течение и показатели белково-электролитного обмена у больных острым лейкозом.

Впервые у больных острым лейкозом проведена оценка влияния ТКМ на функции почек в динамике через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга.

Впервые в Республике Казахстан рассчитано уравнение прогностической вероятности развития ОПП и анализ выживаемости больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.

Практическая значимость:

Результаты проведенного исследования позволят гематологам и нефрологам учитывать возможные периоды ухудшения функции почек после аллогенной и гаплоидентичной ТКМ у больных острым лейкозом.

Результаты данной работы позволят учитывать возможность влияния аллогенной и гаплоидентичной ТКМ на функции почек у больных острым лейкозом.

Исследование почечных маркеров, таких как В2М, АКС, позволит дополнить методы диагностики тубулярной и гломерулярной функции почек у больных острым лейкозом после ТКМ.

По результатам исследования разработанная прогностическая модель позволит рассчитать вероятность развития ОПП после ТКМ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. После гаплоидентичной трансплантации костного мозга у больных ОЛЛ и ОМЛ через 100 дней после трансплантации отмечено достоверное снижение функции почек, уровня общего белка и альбумина.

2. У больных острым лейкозом показатели В2М и АКС после ТКМ имели достоверное повышение по сравнению с данными до трансплантации, при этом достоверное повышение АКС у больных ОЛЛ имело место после

аллогенной и после гаплоидентичной трансплантации, в то время как у больных ОМЛ выявлено только после гаплоидентичной ТКМ.

3. У больных острым лейкозом ОПП после гаплоидентичной ТКМ развивалось в 3 раза чаще, чем у больных острым лейкозом после аллогенной трансплантации, также после гаплоидентичной ТКМ выявлена более худшая выживаемость больных независимо от вида лейкоза.

ВЫВОДЫ:

1. Пациенты с ОЛЛ ($32,1 \pm 8,7$ лет) и ОМЛ ($33,8 \pm 10,6$ лет) были молодого возраста, практически равнозначны по гендерному соотношению (при ОЛЛ м-51,6%, ж-48,4% и при ОМЛ м-52,9%, ж-47,1%). У больных с острым лимфобластным лейкозом преобладал подтип В2 (38,71%) с осложнением в виде нейролейкоза ($p=0,02$), у больных с ОМЛ - М1-М2 (32,77%), и чаще имело развитие сепсиса ($p=0,013$) и отсутствие ремиссии ($p=0,002$).

2. У больных с ОЛЛ, перенесших ТКМ, выявлено более длительное нейтрофильное приживление после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($U=307,5$, $Z=2,437$, $p=0,015$). Анализ уровня общего белка был достоверно ниже через 1 год ($p=0,022$), а уровень альбумина был достоверно ниже через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации (U 100 дней=274, $Z=-1,967$, $p=0,05$) у больных ОЛЛ. У больных ОМЛ было достоверное снижение общего белка после гаплоидентичной трансплантации через 30 дней ($p=0,019$) и 100 дней ($\chi^2=20,802$, $df=3$, $p=0,0001$).

3. У больных ОМЛ через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после гаплоидентичной ТКМ было выявлено достоверное повышение уровня креатинина ($\chi^2=10,304$, $df=3$, $p=0,0126$), мочевины ($\chi^2=11,636$, $df=3$, $p=0,009$) и мочевой кислоты ($\chi^2=11,894$, $df=3$, $p=0,008$) со снижением скорости клубочковой фильтрации ($\chi^2=11,704$, $df=3$, $p=0,008$), в то время как у больных ОЛЛ наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации ($U=271,5$, $Z=-1,976$, $p=0,048$).

4. У больных острым лейкозом показатели В2М (ОМЛ $U=113$, $Z=-2,692$, $p=0,007$; ОЛЛ $U=99$, $Z=-2,678$, $p=0,007$) и АКС (ОМЛ $U=104$, $Z=-2,984$, $p=0,003$; ОЛЛ $U=121$, $Z=2,147$, $p=0,032$) после трансплантации имели достоверное повышение по сравнению с данными до ТКМ.

5. При исследовании влияния вида трансплантации имело место достоверное повышение АКС у больных ОЛЛ после аллогенной ($Z=-2,032$, $p=0,042$) и после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-2,810$, $p=0,005$), в то время как у больных ОМЛ было выявлено повышение этого показателя после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-3,064$, $p=0,002$).

6. У больных острым лейкозом ОПП после гаплоидентичной трансплантации костного мозга выявлено в 3,8%, в то время как после аллогенной трансплантации в 1,1%. Предсказанная вероятность развития ОПП в качестве переменных креатинина до трансплантации и вида гаплоидентичной ТКМ имеет статистически значимый результат ($AUC=0,730$, $p=0,009$).

7. Частота летального исхода составила 45,2% у пациентов с ОЛЛ и 33,6% у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Изучение трехлетней

выживаемости больных не показало достоверных различий от вида острого лейкоза ($\chi^2=2,048$, $df=1$, $p=0,152$) и в зависимости от вида трансплантации ($\chi^2=1,689$, $df=1$, $p=0,194$), но выявлена худшая выживаемость больных после гаплоидентичной ТКМ независимо от вида лейкоза.

Практические рекомендации

1. Всем больным острым лейкозом рекомендуется обследование почечной функции через 100 дней после трансплантации костного мозга, и у больных, перенесших гаплоидентичную трансплантацию, дополнительно через 30 дней.
2. У пациентов после гаплоидентичной ТКМ возможно нарушение функции почек не только через 100 дней, но и через 30 дней с возможным развитием острого почечного повреждения с худшей выживаемостью больных.
3. Повышение уровня бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения в ранний период после ТКМ может быть предикторами нарушения функции почек у больных острым лейкозом.

Апробация работы

Диссертационная работа прошла апробацию на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии (протокол №10А от 29 июля 2023 года). Основные результаты исследования и положения диссертации доложены в выступлениях: на XVI Научно-практической конференции внутренних болезней Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2022) с публикацией материала в Российском журнале «Клиническая геронтология» (Москва, 2022), на Национальном нефрологическом конгрессе Фонда РК (Алматы, 2022), на 10-й международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире» (Астана, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 статья в издании, имеющем 34 перцентиль (Q4) по CiteScore в базе Scopus, 4 статьи опубликованы в отечественных изданиях, рекомендованных ККСОН МОН РК и 1 оригинальная статья опубликована в международном журнале. Получены 3 авторских свидетельства (№23020, №33509, №23185).

Личный вклад диссертанта

Работа выполнена в соответствии с направлением развития науки в области «Науки о жизни и здоровье» утвержденным Высшей научно-технической комиссией при Правительстве РК. Диссертант самостоятельно осуществляла рекрутинг пациентов, анкетирование участников исследования, обобщала полученные результаты исследования, проводила статистическую обработку данных, осуществляла написание статей под руководством научного руководителя и консультантов.

Объем структура и диссертации

Диссертация состоит из 116 страниц компьютерного текста, которая включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, заключения и общих выводов. В работе имеются 18 таблиц и 41 рисунок. Список использованной литературы содержит 235 источников.