

НАО «Медицинский университет Астана»

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

На правах рукописи

МУРЗАХМЕТОВА АЙГЕРИМ ОРАЗБАЕВНА

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

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор
Б.А. Айнабекова

Научный консультант
кандидат медицинских наук,
ассоциированный профессор
В.М. Кемайкин

Зарубежный консультант
доктор медицинских наук,
П.А. Воробьев

Республика Казахстан
Астана 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	8
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	12
1.1 Особенности распространённости и клинические особенности течения острых лейкозов.....	12
1.2 Состояние почечной функции у больных острым лейкозом.....	16
1.3 Современные методы лечения острого лейкоза и влияние на функции почек.....	20
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Объекты исследования	30
2.2 Дизайн исследования.....	31
2.3 Клинико-лабораторная диагностика у больных острым лейкозом.....	32
2.4 Трансплантация костного мозга у исследованных больных острым лейкозом.....	35
2.5 Методы исследования функций почек у больных острым лейкозом.....	37
2.6 Методы статистического анализа данных.....	38
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1 Характеристика исследуемых больных острым лейкозом до трансплантации костного мозга.....	40
3.2 Клинико-лабораторные данные исследуемых больных острым лейкозом до трансплантации костного мозга.....	42
3.3 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.....	46
3.3.1 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга.....	46
3.3.2 Осложнения после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом.....	54
3.3.3 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга.....	58
3.3.4 Осложнения после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом.....	65
3.4 Осложнение острое почечное повреждение у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.....	68
3.4.1 Прогнозирование и выживаемость больных острым лейкозом, осложненным острым почечным повреждением.....	69

3.5 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у исследуемых больных острым лейкозом.....	71
3.5.1 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у больных острым миелобластным лейкозом.....	71
3.5.2 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у больных острым лимфобластным лейкозом.....	81
3.6 Выживаемость больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.....	90
3.6.1 Выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом.....	90
3.6.2 Выживаемость больных острым лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	101
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторские свидетельства.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акты внедрения.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Заключение Этической комиссии НАО МУА.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Особенности применения циклоспорина и такролимуса у больных острым лейкозом после ТКМ.....	125

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: Закон Республики Казахстан. О науке: принят 21 мая 2022 года, №123-VII. Закон Республики Казахстан. О персональных данных и их защите: принят 21 мая 2013 года, №94-V.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI ЗРК.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта организации оказания нефрологической помощи населению в Республике Казахстан: утв. 14 октября 2022 года, №ҚР ДСМ-114.

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта организации оказания гематологической помощи взрослому населению Республики Казахстан: утв. 20 декабря 2021 года, №ҚРДСМ-130.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных): утв. 20 октября 2020 года, №ҚР ДСМ - 142/2020.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил поиска и активации доноров гемопоэтических стволовых клеток, в том числе из международных регистров и транспортировки гемопоэтических стволовых клеток до реципиента: утв. 9 октября 2020 года, №ҚР ДСМ-119/2020.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил прохождения прижизненным донором органов (части органа) и (или) тканей (части ткани) всестороннего медицинского обследования: утв. 24 ноября 2020 года, №ҚР ДСМ-201/2020.

Аллогенная родственная трансплантация костного мозга: клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства: утв. Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года, №6.

Гаплоидентичная трансплантация костного мозга: клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства: утв. Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года, №6.

Острый лимфобластный лейкоз у взрослых: клинический протокол диагностики и лечения: утв. Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года, №6.

Острый миелобластный лейкоз у взрослых: клинический протокол диагностики и лечения: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 11 января 2019 года, №51.

Острая почечная недостаточность (острое почечное повреждение): клинический протокол диагностики и лечения: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 24 июня 2021 года, №141.

Хроническая болезнь почек у взрослых: клинический протокол диагностики и лечения: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2021 года, №154.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Аллогенная трансплантация костного мозга – трансплантация костного мозга с использованием костного мозга донора.

Гаплоидентичная трансплантация костного мозга – трансплантация костного мозга с использованием не полностью совместимого донорского костного мозга.

Реципиент трансплантации костного мозга – пациент, получающий донорский костный мозг.

Ремиссия – состояние кроветворной ткани, где в пунктате костного мозга имеется не более 5% бластных клеток.

Рецидив – состояние кроветворной ткани, когда в пунктате костного мозга обнаруживается более 5% бластных клеток.

Резистентная форма – форма острого лейкоза при отсутствии ремиссии после завершения двух курсов интенсивной индукционной терапии.

Реакция «трансплантат против хозяина» – отторжение донорских стволовых клеток организмом реципиента.

Кондиционирование – интенсивная терапия химиопрепаратами перед трансплантацией костного мозга.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) – это количество миллилитров плазмы крови, профильтровавшейся во всех клубочках почек за одну минуту.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ТКМ	– трансплантация костного мозга
ОЛ	– острый лейкоз
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ПХТ	– полихимиотерапия
ХБП	– хроническая болезнь почек
ОПП	– острое почечное повреждение
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
В ₂ М	– бета-2 микроглобулин
АКС	– альбумин-креатининовое соотношение
МПО	– миелопероксидаза
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ГСК	– гемопоэтические стволовые клетки
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЕВМТ	– European Group for blood and Marrow Transplantation
FAB	– франко-американско-британская классификационная система
FISH	– флюоресцентная in situ гибридизация
HLA	– система лейкоцитарных антигенов человека

ВВЕДЕНИЕ

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 [1].

Во многих странах мира, в том числе и в Казахстане, трансплантация костного мозга проводится больным острым лейкозом из высокой группы риска с тенденцией увеличения количества трансплантаций во всем мире, что продемонстрировано многочисленными исследованиями [2].

Трансплантация костного мозга представляет собой единственный шанс продления жизни и спасительную терапию для больных острым лейкозом, после которой, к сожалению, могут отмечаться осложнения, обусловленные самой процедурой трансплантации [3–8].

Почки, как ключевой орган клиренса продуктов обмена, при трансплантации костного мозга подвержены ряду прямых и системных нефротоксических воздействий, начиная с момента подготовки больного к трансплантации и на протяжении всего периода после трансплантации.

По данным мировых исследований, у больных, перенесших трансплантацию костного мозга, повреждения почек развиваются в ранний и поздний посттрансплантационный периоды, клинически проявляющиеся острым почечным повреждением с возможностью трансформации в хроническую болезнь почек [9–14].

В США, по данным двух систематических обзоров S.R. Kanduri и группы соавт. было определено, что у 58% больных с гемобластомами после трансплантации костного мозга отмечалось восстановление почечных функций после эпизода острого почечного повреждения, а 10% больных нуждались в проведении заместительной почечной терапии [15]. Авторы полагают, что частота острого повреждения почек среди пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, остается высокой и является одной из причин смертности больных [14].

Результаты исследования Sangeeta R. Hingorani и группой соавт. в США с участием 1635 пациентов с гемобластомами показали, что у 23% больных после трансплантации костного мозга развилась хроническая болезнь почек [16][17]

Согласно систематическому обзору, проведенному M.J. Ellis и группой соавт., хроническая болезнь почек развивается примерно у 16,6% пациентов с гемобластомами, перенесших трансплантацию костного мозга [18].

Схожие результаты развития хронической болезни почек после трансплантации костного мозга у больных с гемобластомами описаны Shimo T. [19] и Jo T. [20] из Японии, Kęrska-Dzilińska M. из Польши и Karyne Pelletier из Канады [21].

В мире имеется достаточное количество исследований по изучению влияния трансплантации костного мозга у больных с различными видами

гемобластозов, однако в Центральной Азии и странах СНГ работ по изучению нарушений функций почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга нет.

В связи с этим, целью настоящего исследования является оценка клинико-функционального состояния почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.

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 трансплантации костного мозга у больных острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом.
2. Исследовать функциональное состояние почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.
3. Разработать модель прогнозирования острого почечного повреждения и провести анализ выживаемости больных острым лейкозом, перенесших острое почечное повреждение после трансплантации костного мозга.
4. Проанализировать выживаемость больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.

Объект исследования:

В исследование был включен 181 пациент с острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозом 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 в моче;
- определение альбумин-креатининового соотношения;
- ультразвуковое исследование почек;
- статистический метод обработки полученных данных.

Научная новизна

Впервые проведена оценка влияния аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга на клиническое течение и показатели белково-электролитного обмена у больных острым лейкозом.

Впервые у больных острым лейкозом проведена оценка влияния трансплантации костного мозга 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 острого повреждения почек 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 трансплантации костного мозга у больных острым лейкозом.

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

Исследование почечных маркеров, таких как бета-2 микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение, позволит дополнить методы диагностики тубулярной и гломерулярной функции почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.

По результатам исследования разработанная прогностическая модель позволит рассчитать вероятность развития острого почечного повреждения после трансплантации костного мозга у больных острым лейкозом.

Основные положения, вынесенные на защиту:

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

2. У больных острым лейкозом показатели бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения после трансплантации костного мозга имели достоверное повышение по сравнению с данными до трансплантации, при этом достоверное повышение альбумин-креатининового соотношения у больных острым лимфобластным лейкозом имело место после аллогенной и после гаплоидентичной трансплантации, в то время как у больных острым миелобластным лейкозом выявлено только после гаплоидентичной трансплантации.

3. У больных острым лейкозом острое почечное повреждение после гаплоидентичной трансплантации костного мозга развивалось в 3 раза чаще, чем у больных острым лейкозом после аллогенной трансплантации, также после гаплоидентичной трансплантации костного мозга выявлена более худшая выживаемость больных независимо от вида лейкоза.

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).

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 КОКСОН МОН РК и 1 статья опубликована в международном журнале.

Результаты исследования были доложены на XVI Научно-практической конференции внутренних болезней Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2022) с публикацией материала в Российском журнале «Клиническая геронтология» (Москва, 2022).

Результаты исследования были также доложены на Национальном нефрологическом конгрессе Фонда РК (Алматы, 2022) и на 10-й международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире» (Астана, 2022).

По теме диссертации получены 3 свидетельства, охраняемых авторским правом Республики Казахстан (Приложение А).

Результаты работы апробированы и внедрены в отделении трансплантации костного мозга Национального научного онкологического центра г. Астана, в городской поликлинике Viamedis г. Степногорск и в городской поликлинике Viamedis г. Кокшетау (Приложение Б).

Объем и структура 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.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Особенности распространённости и клинические особенности течения острых лейкозов

Во всем мире острый лейкоз является одним из распространенных заболеваний кроветворной системы, занимая 15-е место среди наиболее диагностируемых заболеваний и 11-е место среди причин смертности от всех злокачественных опухолей [22].

Данные по распространённости отдельных видов острых лейкозов четко описаны в зарубежных странах на основании открытых онкологических регистров. Среди известных мировых онкологических регистров выделяют Шведский регистр острых лейкозов (Swedish Acute Leukemia Registry Group), содержащий динамичные данные о больных острым лейкозом, начиная с 1997 года. По данным на 2006 год, в шведский регистр были внесены данные 3318 больных острым миелобластным лейкозом в возрасте 60-79 лет и 472 больных в возрасте 36-69 лет больных острым лимфобластным лейкозом [23].

Один из крупных онкологических регистров в мире представлен в Соединенных Штатах Америки (US National Cancer Institute SEER), функционирующий с 1973 года с регистрацией больных острым лейкозом из 17 штатов. По данным Американского регистра известно, что в 2018 году было выявлено 19520 новых случаев острого миелобластного лейкоза с 5-летней выживаемостью 45,6% пожилых больных по сравнению с 7,1% молодыми больными. При этом было зарегистрировано 5960 новых случаев больных острым лимфобластным лейкозом с 5-летней выживаемостью 35,8% взрослых лиц с уменьшением выживаемости пациентов по мере старения [24].

По результатам исследования Американского онкологического сообщества, ожидаемое количество новых случаев острого миелобластного лейкоза к 2023 году составит около 20380 больных и 6540 больных острым лимфобластным лейкозом [25].

Данные регистра сообщают, что ежегодно в Америке диагностируются около 18000 новых случаев острого лейкоза, при этом наибольшее количество больных имеют миелоидный вариант острого лейкоза.

Схожая частота по распространённости острого миелобластного лейкоза описана в Датском регистре и регистре Великобритании.

В национальном регистре острых лейкозов Дании зарегистрировано более 3500 больных острым миелобластным лейкозом и 300 больных острым лимфобластным лейкозом. При этом количество больных острым лейкозом увеличивается с ежегодным выявлением около 250 новых случаев острого миелобластного лейкоза и 25 новых случаев острого лимфобластного лейкоза [26].

По данным общества по исследованию рака в Великобритании (Cancer Research UK), заболеваемость острыми лейкозами составляет менее 1% от

общего числа случаев рака. Ежегодное выявление больных острым миелобластным лейкозом в среднем составляет около 3089 случаев с пиком заболеваемости у пожилых больных и с тенденцией роста заболеваемости за последние 20 лет. При этом выявление больных острым лимфобластным лейкозом имеет стабильное течение с ежегодной регистрацией около 791 нового случая с пиком заболеваемости у больных детского возраста [27].

По данным Международного Европейского онкологического общества, который охватывает почти 30% населения Европы с регистрацией 80167 больных острым лейкозом, известно, что число больных острым лимфобластным лейкозом составляет 66371 случай с высокой заболеваемостью в подростковом возрасте и число больных острым миелобластным лейкозом - около 21796 случаев с пиком заболеваемости в возрасте от 45 до 54 лет [28].

Результаты исследования Куи-Wон Jung по изучению Корейского онкологического регистра, функционирующего с 1980 года, показывают, что в 2022 году острый лейкоз является наиболее распространенной формой рака у населения с регистрацией его новых случаев у 3983 человек [29].

В Российской Федерации, по данным на 2007 год, общее число больных острым лейкозом составило 4177 случаев, из которых 3330 человек - больных острым миелобластным лейкозом и больных острым лимфобластным лейкозом - 847 человек, что схоже с данными зарубежных регистров [30].

По данным ежегодного отчета онкологической службы Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, показатели заболеваемости больных гемобластомами в Казахстане имеют тенденцию к росту, где в 2020 году число случаев с впервые установленными гемобластомами составило 9 случаев на 100 тысяч населения, с приростом от 8,3 до 9,1% по сравнению с прошлым годом [31]. Частота гемобластозов в Казахстане за 2019-2020 год представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Частота гемобластозов в Казахстане за 2019-2020 гг.

Регион	Частота гемобластозов	
	2019 год, %	2020 год, %
Северо-Казахстанская область	21,5	14,7
Павлодарская область	13	12,8
Карагандинская область	12,9	15,8
Костанайская область	12,1	10,6
Восточно-Казахстанская область	11,5	13,1
Западно-Казахстанская область	11,1	10,1
г. Алматы	8	11
Мангистауская область	6,3	6
Алматинская область	6,3	6,7
Жамбылская область	5,7	5,5
г. Шымкент	5,6	7,2
Кызылординская область	4,2	6,4

По данным ежегодного отчета онкологической службы Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии показано, что в Казахстане наибольшая частота гемобластозов была выявлена в Северо-Казахстанской области, что может быть связано с влиянием предприятий уранодобывающей и химической промышленности в данной области [32,33].

Но в Казахстане статистические данные по отдельным формам острых лейкозов в открытой печати не представлены, а заболеваемость острыми лейкозами включена в общие данные по заболеваемости гемобластозов.

Клинические особенности течения острых лейкозов. По данным литературы клинические проявления острого лейкоза variabelны и обусловлены принадлежностью бластных клеток костного мозга к той или иной линии кроветворения и степенью дифференцировки [34].

Основные клинические синдромы острого лейкоза связаны с развитием опухолевого процесса в костном мозге и подавлением соседних мегакарицитарного и эритроидного ростков костного мозга, что связано с развитием анемического, геморрагического синдрома, гиперпластического синдрома у больных острым лейкозом [35].

Клинические проявления острого лейкоза во многом зависят от сроков диагностики заболевания, периода течения заболевания и сроков начала лечения.

Одним из проявлений острого лейкоза являются изменения в ротовой полости в виде язвенно-некротического поражения слизистой оболочки и гиперплазии десен, особенно, у больных острым миелобластным лейкозом [36,37].

Кроме того, ортодонтальные осложнения, связанные с лечением острого лейкоза, способствуют гипоплазии эмали, аномалии зубов, что требует регулярного наблюдения стоматолога [38].

Büchner S. A и группа соавт. сообщают, что специфические повреждения кожи при остром лейкозе variabelны с образованием папул, генерализированных кожных высыпаний и эритродермии [39]. У больных острым лейкозом чаще всего встречаются неспецифические повреждения кожи [40], связанные с воздействием проведенной химиотерапии [41].

Известно, что больные острым лейкозом, особенно при рецидиве заболевания имеют лейкозную инфильтрацию желудочно-кишечного тракта с повреждением пищевода, подвздошной кишки и проксимального отдела толстой кишки. При этом лейкоцитарная инфильтрация желудочно-кишечного тракта у больных острым лейкозом имеет обычно бессимптомное течение или проявляется стертыми неспецифическими жалобами в виде болевого синдрома в брюшной полости, диареей или желудочным кровотечением [42].

Поражение легких при остром лейкозе встречается в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания острого лейкоза и чаще отмечается при остром миелобластном лейкозе [43].

Клиническое течение острого лейкоза при повреждении сердца в результате инфильтрации лейкоцитарными клетками у больных острым лейкозом

чаще всего имеет бессимптомное течение с развитием патологии сердца в большей степени у больных острым миелобластным лейкозом [44].

Данные систематического обзора Luo Z. и группы соавт. сообщают, что начальные симптомы кардиальных повреждений при остром лейкозе проявляются в виде тампонады сердца, гипертрофии миокарда и острым инфарктом миокарда, что приводит многих больных к кардиологу [45].

Кроме того, в литературе описаны случаи повреждения костно-суставной системы у больных острым лейкозом, проявляющиеся в виде остеоартралгий [46,47]. Авторы сообщают, что повреждения костно-суставной системы чаще наблюдаются при остром лимфобластном лейкозе в виде припухлости суставов и болевого синдрома, что затрудняет первичную диагностику заболевания.

Следует отметить, что вовлечение центральной нервной системы у больных острым лейкозом связано с неблагоприятным прогностическим исходом [54]. Клиническое течение поражения нервной системы у больных острым лейкозом зависит от лейкоэмической инфильтрации количества пораженных участков с большей частотой развития у больных острым лимфобластным лейкозом [49].

Так, при поражении черепно-мозговых нервов у больных острым лейкозом наблюдаются такие симптомы, как онемение лица, двоение в глазах, потеря зрения и дисфагия [50]. Повреждение лейкозными клетками спинного мозга у больных острым лейкозом вызывает развитие болевого синдрома, слабости в нижних и верхних конечностях, чувства онемения [57].

Мировые исследования последних десяти лет, по-прежнему демонстрируют высокую смертность у больных острым лейкозом [52,53].

По данным Глобального онкологического отчета за 2020 год в 185 странах мира, известно, что острый лейкоз занимает 15-е место среди наиболее частых причин заболеваемости раком и 11-е место среди связанной смертности во всем мире [54]. При этом худшее течение острого лейкоза наблюдается среди лиц мужского пола и у больных, проживающих в сельской местности, по сравнению с больными, проживающих в городе [55].

Известно, что заболеваемость острым миелобластным лейкозом и лимфобластным лейкозом встречается с разной частотой в зависимости от возраста больных.

Так, в Китае, по данным Mengbao Du и группы соавт., изучение заболеваемости лейкоза в 204 странах мира показало, что к 2030 году ожидается рост заболеваемости лейкозом с большей распространенностью у пожилых людей острого миелобластного лейкоза, в то время как острый лимфобластный лейкоз больше наблюдается у молодых лиц [56].

По данным Ahmedin Jemal, в США ежегодно у 18000 человек диагностируется острый лейкоз, из которых более 12000 приходится на острый миелобластный лейкоз и около 5000 больных имеют неуточненную форму лейкоза. При этом смертность больных острым лейкозом составляет в среднем 10000 человек, что составляет примерно 2% смертей от всех видов онкологических заболеваний [57].

По данным Katz A.J. и группы соавт., заболеваемость острым лимфобластным лейкозом на пяти континентах была выше в Северной и Южной Америке и ниже в Азии и Восточной Европе.

При этом авторы подчеркивают, что заболеваемость острым лимфобластным лейкозом у детей в 4 раза выше по сравнению со взрослым населением, у которого, к тому же, наблюдается низкая выживаемость [58].

Некоторые мировые исследования подчеркивают серьезность заболевания острым лейкозом с указанием на стареющее население в странах.

Так, по результатам исследования Ming Yi, заболеваемость острым миелобластным лейкозом имеет неблагоприятный прогноз у лиц пожилого возраста, требующий внимания со стороны государства в связи со старением населения [59].

Согласно данным Американского регистра, в 2019 году более 10000 больных острым миелобластным лейкозом имели летальный исход, что составило 62% среди всех больных лейкозами [60].

Однако, несмотря на распространенность острого лейкоза во всем мире, некоторые исследователи отмечают улучшение выживаемости больных острым лейкозом благодаря современным методам лечения в области онкогематологии.

Так, Dianne Pulte и группа соавт. сообщают, что за последние 20 лет в западных странах общая выживаемость больных острым лейкозом имеет тенденцию к улучшению с изменением показателей 5-летней выживаемости с 31,6 до 39% для больных острым лимфобластным лейкозом и с 15,5 до 22,5% для больных острым миелобластным лейкозом, во многом за счет усовершенствования сопроводительной терапии и расширения показаний к трансплантации костного мозга [61].

Таким образом, клиническая симптоматика острого лейкоза вариабельна и изучена многими исследователями. Результаты мировых исследований по-прежнему демонстрируют высокую смертность среди больных острым лейкозом.

По данным литературного обзора в настоящее время острый лейкоз является широко распространённым заболеванием кроветворной системы в развитых странах мира, таких как Америка, Швеция, Дания, Корея и Китай, которые представлены по отдельным формам острого лейкоза у взрослых больных, в том числе у лиц пожилого возраста. Но в Казахстане статистические данные острого миелобластного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза в открытой печати не представлены, и имеющиеся данные включены в общие данные по заболеваемости гемобластозов.

1.2 Состояние почечной функции у больных острым лейкозом

Диагностика функционального состояния почек у больных острым лейкозом имеет важное значение для своевременной оценки нарушения работы почек, степени повреждений и назначении подходящей терапии.

Известно, что пациенты в тяжелом состоянии могут иметь изменения массы тела, что может влиять на экскрецию сывороточного креатинина [62–64].

В Германии, Christina T. Rieger и группа соавт. показали, что пациенты после аллогенной трансплантации костного мозга имели изменение веса со снижением более или равной 5% от исходного, связанное с посттрансплантационными осложнениями органов желудочно-кишечного тракта [65].

Sascha Dietrich показал, что у больных острым миелобластным лейкозом снижение веса до трансплантации костного мозга коррелирует с рецидивом заболевания после трансплантации [66].

Но следует отметить, что по данным литературы, введение некоторых доз химиотерапевтических препаратов у онкологических больных определяется на основании уровня креатинина в сыворотке крови, на показатели которых, кроме изменения массы тела, влияют такие факторы, как гендерная принадлежность, возраст и статус питания [67].

При этом последующий расчет скорости клубочковой фильтрации с использованием сывороточного креатинина показывает неточные данные, ввиду чего при расчете скорости клубочковой фильтрации предпочтение отдается использованию уравнения Сотрудничества по эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-ЕП), по сравнению с уравнением Кокрофта-Голта [68,69].

Среди лабораторных показателей у больных острым лейкозом встречаются изменения белковых фракций.

По мнению авторов Kumar R. и Koskelo E., данные изменения у больных острым лейкозом связаны с ускорением катаболизма общего белка при индукционной терапии, снижении веса и недостаточности питания [70,71].

В исследовании Rashidi A. у больных острым миелобластным лейкозом наблюдалось развитие осложнения реакция «трансплантат против хозяина» при снижении уровня альбумина [72].

В Корее данные исследования Se Won Oh и группы соавт. показали, что у пациентов с гиперфильтрацией почек наблюдалось повышение щелочной фосфатазы [73].

Среди других лабораторных показателей у больных острым лейкозом имеются изменения электролитов в крови, обусловленные самим заболеванием, воздействием химиотерапии и развитием осложнений.

По данным некоторых исследований, одним из распространенных электролитных нарушений у больных острым лейкозом является гипокалиемия. В серии случаев, описанных Lantz B. и группой соавт., уровень калия у 22 больных острым лейкозом был значительно ниже по сравнению со здоровыми пациентами [74].

Некоторые авторы связывают развитие гипонатриемии у больных острым лейкозом со снижением объема жидкости ввиду сниженного аппетита, рвоты, диареи, трудности приема пищи в результате осложнений после трансплантации костного мозга [75].

В числе других диагностических методов исследований почек авторами была изучена роль бета-2 микроглобулина, как маркера тубулярной функции почек, что подтверждают ряд исследований.

По данным исследований, бета-2 микроглобулин представляет собой низкомолекулярный белок, присутствующий в норме в низких концентрациях в сыворотке крови и свободно фильтрующийся в гломерулярном клубочке, и который в последующем полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев [76–79].

Julia M. Hofstra при исследовании 57 больных идиопатической мембранозной нефропатией показала, что бета-2 микроглобулин предсказывал прогрессирование и ремиссию заболевания почек [80].

В Китае Shen X. и группа соавт. при исследовании 2153 пациентов с IgA-нефропатией показали, что высокие показатели бета-2 микроглобулина в моче были связаны с прогрессированием почечной недостаточности [81].

Guder W.G. и Hofmann W. полагают, что у больных идиопатической мембранозной нефропатией бета-2 микроглобулин представляет собой маркер тубулярных повреждений почек [82].

При этом Christos P. Argyropoulos и группа соавт. сообщают, что у больных IgA-нефропатией, показатели бета-2 микроглобулина отражают не только тубулярные повреждения почек, но и свидетельствуют о гломерулярном повреждении почек [83].

Xun Liu [84] Lesley A. Inker [85] и Foster M.C. [86] полагают, что расчеты скорости клубочковой фильтрации с использованием данных бета-2 микроглобулина у больных с заболеванием почек имеют преимущества ввиду того, что бета-2 микроглобулин менее зависит от возраста, половой и расовой принадлежности по сравнению с уравнением скорости клубочковой фильтрации с использованием сывороточного креатинина.

Результаты исследования Hang Fang [87] и Meredith C. Foster [88] продемонстрировали, что высокий уровень бета-2 микроглобулина связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высокой смертностью у исследуемых больных.

Однако исследований, посвященных изучению бета-2 микроглобулина, как маркера почечной функции, у больных острым лейкозом нам не удалось найти, и имеющиеся данные представлены по общим видам гемобластозов.

Результаты D.R. Norfolk с изучением 26 пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга, показали, что концентрация уровня бета-2 микроглобулина в крови снижалась после проведения режима кондиционирования с последующим восстановлением к исходному уровню после проведения трансплантации. При этом повышение уровня бета-2 микроглобулина было связано с развитием как острой, так и хронической реакции «трансплантат против хозяина» [89].

В Австрии результаты исследования D. Niederwieser и группы соавт. свидетельствуют, что показатели уровня бета-2 микроглобулина при проведении

режима кондиционирования были повышены и при развитии бактериальных, вирусных осложнений, а также при реакции «трансплантат против хозяина» [90].

Исследование F.F. Duraj с изучением 77 реципиентов трансплантации костного мозга показало, что больные с повреждением почек, а именно при циклоспорин индуцированной нефротоксичности, имели более высокие показатели бета-2 микроглобулина в сравнении с данными до трансплантации. Кроме того, уровень бета-2 микроглобулина был заметно выше при инфекционных осложнениях и осложнении в виде острой реакции «трансплантат против хозяина». Авторы отметили, что показатели креатинина у исследуемых больных имели корреляционную связь с показателями бета-2 микроглобулина в крови [91].

Схожие результаты выявили японские исследователи. Так, результаты T. Ashida с исследованием 26 больных гемобластозами, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, показали, что на фоне снижения функций почек при развитии инфекционных осложнений и острой реакции «трансплантат против хозяина» наблюдалось достоверное повышение уровня бета-2 микроглобулина в сравнении с дотрансплантационными показателями. При этом авторы подчеркнули, что раннее повышение уровня бета-2-микроглобулина является полезным в ранней диагностике почечных нарушений после аллогенной трансплантации костного мозга по сравнению с более поздним повышением уровня креатинина у исследуемых больных [92].

Результаты исследования Leblond V. и группы соавт. показали, что исследование бета-2 микроглобулина не имеет значимых изменений в оценке функций почек через 2 года после трансплантации костного мозга [93].

Помимо лабораторных изменений в крови, в некоторых работах описаны исследования почечных нарушений у больных после трансплантации костного мозга на основании анализа мочи с определением уровня протеинурии [94,95].

Известно, что заболевания почек характеризуются альбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации [96].

В Японии Morito T. и группа соавт. выявили динамичное повышение микроальбуминурии у больных после аллогенной трансплантации костного мозга с последующим нарушением функций почек [97].

Результаты исследования Sangeeta R. Hingorani и группа соавт. показали, что распространённость микроальбуминурии до трансплантации костного мозга, через 100 дней и через 1 год составила 37, 64 и 50% [98].

В двух исследованиях Momoki K. автор определил, что у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, протеинурия представляла собой значительный риск развития нефропатии [99].

Но следует отметить, что диагностика почечных нарушений с помощью нефробиопсии у больных острым лейкозом, особенно после трансплантации костного мозга, проводится крайне редко, ввиду развития тяжелой тромбоцитопении, сопутствующих осложнений и общего отягчающего состояния больных [100,101]. Имеющиеся единичные результаты исследований Megan L. Troxell и Anthony Chang из США с проведением нефробиопсии

показали, что наиболее частым гломерулярным поражением у больных лейкозом после трансплантации костного мозга, является мембранозная нефропатия и болезнь минимальных изменений [102,103].

Таким образом, результаты литературного обзора показали, что больные острым лейкозом имеют изменения функционального состояния почек, связанные с самой терапией острого лейкоза и осложнениями после трансплантации костного мозга. По мнению зарубежных ученых, использование стандартных методов определения функционального состояния почек у больных острым лейкозом, таких как расчет скорости клубочковой фильтрации, является несовершенным, а проведение нефробиопсии крайне редким.

1.3 Современные методы лечения острого лейкоза и влияние на функции почек

Известно, что основным лечением острого лейкоза является проведение комбинированной химиотерапии с курсами высокодозной индукционной и консолидирующей терапии и в последующем, в течение нескольких лет, длительной поддерживающей терапии [104–106].

Несмотря на положительный эффект химиотерапии, токсичность химиотерапевтических препаратов у большинства больных острым лейкозом приводит к развитию осложнений со стороны органов, в том числе и со стороны почек [107,108].

Результаты исследования в Германии Olivier Vallo и группы соавт. показали, что при исследовании 401 больного острым миелобластным лейкозом во время проведения индукционной химиотерапии у 18% больных развилось осложнение в виде острого повреждения почек, ассоциированного с низкими показателями достижения полной ремиссии и более высокой смертностью исследуемых больных [109].

При исследовании функции почек среди 112 больных острым миелобластным лейкозом ученым из Индии A. Kumar и группой соавт. было определено, что проведение индукционной терапии привело у 42 % больных к развитию почечных нарушений и у 11,6% пациентов к летальному исходу, ассоциированного с острым почечным повреждением [110].

Rengin Elsuret и Anushree C. Shirali полагают, что ведущая роль в повреждении почечной функции при остром лейкозе принадлежит тубулоинтерстициальному повреждению паренхимы почек в результате токсического действия химиопрепаратов [111,112]. Помимо того, у некоторых больных риск острого повреждения почек возрастает в результате токсичности циклофосфида ввиду развития осложнения циклофосфидом ассоциированного геморрагического цистита [113,114].

Chen.C. описал клинический случай острого почечного повреждения у больного острым лимфобластным лейкозом при применении высоких доз метотрексата, что привело к повышению уровня креатинина в два раза [115]. Схожий клинический случай описан Haruka Morota [116] и Takeshi Isoda [117] и Tracy Wiczer [118].

Кроме того, в литературе описаны результаты токсического действия метотрексата у больных острым лейкозом детского возраста, демонстрирующие нефротоксичность данного препарата [119–121].

Напротив, исследование Federico Pea показало, что у больных острым лейкозом из группы низкого риска, противоопухолевое действие антрациклинового антибиотика даунорубицина в дозе 60 мг/м² не показало серьезной нефротоксичности у исследуемых больных [122].

По данным исследований, эффективность проведения химиотерапии у больных острым лейкозом предполагает выживаемость больных в среднем 1-2 года [123] и проведение трансплантации костного мозга в отличие от химиотерапевтического лечения увеличило возможность выживаемости больных острым лейкозом в 5-10-15 лет [124,125].

Таким образом, нарушения функций почек при полихимиотерапии у больных острым лейкозом часто могут являться следствием неизбежного противоопухолевого терапевтического лечения, вызывая тубулоинтерстициальные повреждения почек. По данным мировых исследований у некоторых больных острым лейкозом нефротоксическое воздействие химиотерапии приводит к летальному исходу ассоциированному с острым почечным повреждением.

Следует признать, что одним из последних достижений в мире при лечении острого лейкоза представляет собой трансплантация костного мозга. Трансплантация костного мозга является общепризнанным и широко используемым методом терапии в области онкогематологии, продлевающим жизнь многим онкологическим больным.

За последние 10 лет отмечается 3-кратный прирост выполненных трансплантаций в 655 центрах из 48 стран мира [126]. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT), в 1990 году было выполнено 4200 трансплантаций, в 2010 году – 30000 трансплантаций, а в 2013 году количество трансплантаций костного мозга достигло около 1 миллиона [2]. При этом общий риск смертности после трансплантации костного мозга за последние 40 лет имеет тенденцию к снижению: 29,7% с 1980 по 1989 годы, 24,4% с 1990 по 1999 годы, 14,8% с 2000 по 2009 годы и 12,2% с 2010 по 2016 годы [127].

В Казахстане лечение больных острым лейкозом проводится согласно протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Казахстан [105,106], которые согласуются с алгоритмами лечения больных острым лейкозом в других зарубежных странах [128,129]. В Казахстане трансплантация костного мозга больным с гемобластозами, в том числе больным острым лейкозом, проводится с 2010 года, и к настоящему времени количество выполненных трансплантаций достигло более пятисот процедур [130,131].

По данным литературы, подготовка больных к проведению процедуры трансплантации костного мозга включает в себя несколько этапов предварительного лечения, целью которых является создание кондиций

(условий) для введения и последующего успешного приживления донорских гемопоэтических стволовых клеток [132].

Гемопоэтические стволовые клетки являются одним из вариантов мультипотентных тканевых стволовых клеток, и их деление способствует образованию коммитированных олигопотентных предшественников миелоидной и лимфоидной линии, вследствие чего образуются линейно-рестриктированные предшественники зрелых клеток крови [133]. В зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток, выделяют аутологичную трансплантацию (стволовые клетки получены от самого больного между курсами химиотерапии), аллогенную трансплантацию (стволовые клетки получены от родственного или неродственного донора, 100% совместимого HLA-системой) [134], гаплоидентичную трансплантацию (стволовые клетки от частично совместимого донора от 50 до 99% совместимого HLA-системой) [135] и сингенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (стволовые клетки получены от генетически и иммунологически идентичного донора).

Известно, что при проведении режима кондиционирования больным острым лейкозом проводят курсы длительной высокодозной химиотерапии с использованием иммуносупрессивных препаратов, в результате чего происходит уничтожение собственных стволовых клеток с замещением их на донорские стволовые клетки в костном мозге [136].

К сожалению, в настоящее время при проведении трансплантации костного мозга общепризнанной классификации режима кондиционирования не существует. При этом за последние десятилетия, химиотерапевтические протоколы у больных острым лейкозом имеют тенденцию к совершенствованию, благодаря интенсификации режима кондиционирования и дифференцированного подхода к лечению различных иммунологических вариантов острых лейкозов, что в итоге позволило расширить показания к проведению трансплантации костного мозга, в том числе больным старшего возраста [137,138].

Так, по степени миелотоксического действия режимов кондиционирования выделяют: режим кондиционирования MAC (миелоаблативный режим, при котором в течение 1-3 недель развивается глубокая необратимая панцитопения и миелоабляция, BU 16 mg/m² + Су 120 mg/kg), режим кондиционирования NMA (немиелоаблативный режим кондиционирования с развитием неглубокой и непродолжительной цитопении) и режим кондиционирования RIC (режим кондиционирования пониженной токсичности, Flu 150 mg/m² + Bu 8 mg/kg) [139].

По данным ученых из Израиля Arnon Nagler и Avichai Shimoni, в схеме режима кондиционирования компоненты лекарственной терапии, дни приема препаратов и дозировка препаратов в протоколах лечения острых лейкозов различных стран может различаться.

При этом авторы подчеркивают, что проведение режима кондиционирования, несомненно, зависит от типа донорских гемопоэтических стволовых клеток. Так, режим кондиционирования при аутологичной

трансплантации состоит только из полихимиотерапии и может включать облучение, в то время как при аллогенной трансплантации от неродственных или родственных доноров режим кондиционирования включает химиотерапию с использованием антитимоцитарного глобулина (АТГ). Авторы полагают, что при выборе оптимального режима кондиционирования для конкретного пациента важно учитывать тип донора, возраст, сопутствующие заболевания и риск развития органоспецифической токсичности [140].

Результаты исследования в Японии при сравнении обновленного режима кондиционирования на основании таких препаратов, как флударабин, бусульфан, мелфалан, и традиционной схемы лечения на основании препаратов флударабин, бусульфан, у 846 больных, где 71% больных составили пациенты с ОМЛ, показали лучшую пятилетнюю выживаемость (34% против 30%) у первой группы больных, связанную с более низкой частотой развития рецидивов заболевания [141].

По результатам проведенного в Европе исследования, при котором сравнивался режим кондиционирования на основании комбинации препаратов тиотепы, бусульфана и флударабина и комбинации препаратов с тресульфаном, у 1123 пациентов с ОМЛ и гаплоидентичной ТКМ не показали статистически значимых различий при изучении рецидивов заболевания и общей выживаемости [142].

Следует отметить, что одним из главных условий успешного проведения трансплантации костного мозга является выбор оптимального донора с подбором антигенов HLA-комплекса [143].

По данным международных рекомендаций при выборе вида трансплантации костного мозга предпочтение отдается аллогенной трансплантации, ввиду высокой вероятности совместимости по HLA системе и приживления костного мозга [144,145].

Однако в случае отсутствия совместимого донора, трансплантация костного мозга проводится от частично совместимого донора (гаплоидентичная трансплантация), что при этом создает преимущества в более быстром нахождении донора и отсутствии ожидания самой трансплантации [146].

В Испании Mi Kwon и группа соавт. также указывают, что несмотря на отсутствие подходящего совместимого донора, многие больные с неизлечимыми формами гемобластозов имеют шанс на лечение, благодаря последним достижениям в области гаплоидентичной трансплантации костного мозга [147].

В США Stefan O Ciurea и группа соавт. полагают, что проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга больным с гемобластомами требует улучшенных стратегий контроля над посттрансплантационными осложнениями, такими как реакция «трансплантат против хозяина», связанная с высокой смертностью [148].

Необходимо добавить, что одним из важных принципов успешной трансплантации костного мозга является проведение сопроводительной терапии. Основной целью данной терапии у реципиентов ТКМ является предупреждение

и уменьшение осложнений при трансплантации костного мозга. Прежде всего, эти меры касаются предупреждения развития инфекционных осложнений.

Так, за последнее время в мире определены четкие меры по профилактике инфекционных осложнений у больных, перенесших ТКМ, которые включают в себя: профилактику развития стоматита (обработка полости рта антисептиками до восстановления гемопоэза и исключения травматизации слизистой оболочки ротовой полости), профилактику бактериальных инфекций (антибактериальная профилактика со дня инфузии гемопоэтических стволовых клеток до восстановления нейтрофилов или начала лечения фебрильной нейтропении) [149–151], профилактику вирусных инфекций (проведение профилактической противовирусной терапии), профилактику гриппа (химиопрофилактика гриппа во время сезонной вспышки гриппа и вакцинация независимо от истории вакцинации у больных с существенно ослабленным иммунитетом), профилактику инвазивных микозов (профилактическое лечение инвазивных микозов препаратами флуконазол, интраконазол, микафунгин, вориконазол, позаконазол), профилактику пневмоцистной пневмонии (профилактическое лечение Триметоприм/сульфаметоксазол длительностью до 6 месяцев после ТКМ).

Благодаря проведению сопроводительной терапии ранняя летальность была снижена с 20-40% в 90-х годах до 5-10% в 2012 году, что привело с одной стороны, к увеличению выживших больных, перенесших трансплантацию костного мозга, и с другой стороны, к росту количества больных, имеющих отдаленные последствия трансплантации костного мозга. В связи с этим в рекомендациях зарубежной литературы авторы придают важное значение мониторингу общего состояния у больных в период до трансплантации, в процессе трансплантации и в период после трансплантации костного мозга, с необходимостью междисциплинарного взаимодействия врачей других специальностей, врачей первичного звена, сестринского дела и специалистов в области психического здоровья.

Таким образом, по данным обзора литературы, при лечении острых лейкозов процедура трансплантации костного мозга является одним из последних достижений в современной медицине. Во многих странах мира по-прежнему проводятся исследования, направленные на совершенствование протоколов лечения и ведения при трансплантации костного мозга. Благодаря широкому изучению и внедрению обновленных рекомендаций при трансплантации костного мозга, общепризнанные схемы лечения при проведении режима кондиционирования трансплантации до сих пор не утверждены. При этом последние достижения трансплантации костного мозга демонстрируют расширение показаний для проведения трансплантации и более высокую выживаемость по сравнению с данными прошлых лет.

Однако, в результате интенсивного воздействия на органы и ткани высокодозной химиотерапии пациенты с острым лейкозом, перенесшие трансплантацию костного мозга, вынуждены сталкиваться с рядом осложнений, влияющих на течение и исход основного заболевания.

По литературным данным, осложнения, связанные с трансплантацией костного мозга, могут развиваться в ранний посттрансплантационный период (возникают в первые 100 дней после трансплантации) и в поздний посттрансплантационный период (возникают через 100 дней после трансплантации) [152].

Ранний период после трансплантации костного мозга является наиболее уязвимым периодом для больных острым лейкозом ввиду аплазии костного мозга после введения режима кондиционирования и развития миелотоксического агранулоцитоза во время процесса приживления костного мозга [153]. Больные после трансплантации костного мозга, особенно в ранний период после трансплантации, предрасположены к развитию тяжелых иммунодефицитных состояний и гранулоцитопении с развитием бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [8,154].

Кроме того, в первые 100 дней после трансплантации большинство пациентов подвержены поражениям желудочно-кишечного тракта [7], дисфункции органов со стороны печеночной [3], сердечно-сосудистой [155,156] и легочной систем [6].

Осложнения позднего периода у больных острым лейкозом связаны с развитием рецидива заболевания и с развитием вторичных злокачественных новообразований [157].

Одним из серьезных осложнений после трансплантации костного мозга являются острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина», развивающиеся как в ранний, так и в поздний период после трансплантации костного мозга [158–161].

В настоящее время осложнение в виде реакции «трансплантат против хозяина» остается одним из тяжелых и грозных посттрансплантационных осложнений у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга [162,163]. Вероятность осложнения по типу реакции «трансплантат против хозяина» возрастает при проведении трансплантации от неродственного совместимого донора [164,165].

Таким образом, по данным обзора литературы, несмотря на достижения в области трансплантации костного мозга, к сожалению, больные, перенесшие трансплантацию, сталкиваются с неизбежными посттрансплантационными осложнениями, в числе которых встречаются нарушения функции почек [4,166].

Функциональная система почек у больных острым лейкозом претерпевает значительные воздействия, начиная с момента подготовки больных к трансплантации и на протяжении всего периода после трансплантации костного мозга [167].

Одним из первых исследований по изучению повреждений почек у больных с гемобластомами после трансплантации костного мозга были получены Zager R.A., в котором было определено, что у 5-15% больных с гемобластомами после трансплантации костного мозга возникает острая почечная недостаточность и у 5-20% больных развивается хроническая почечная недостаточность [168].

В США, по данным двух систематических обзоров S.R. Kanduri и группы соавт., было определено, что 58% больных с гемобластомами после трансплантации костного мозга имели восстановление функций почек после эпизода острого почечного повреждения и 10% больных нуждались в проведении заместительной почечной терапии [15]. Авторы полагают, что частота острого повреждения почек среди пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, остается высокой и связана с повышенной краткосрочной и долгосрочной смертностью больных [14].

Схожие результаты исследования были получены другими зарубежными авторами Wu N.L. и Parikh, C.R. [169].

Кроме того, по данным зарубежных источников, у больных с гемобластомами описаны случаи развития хронической болезни почек после трансплантации костного мозга.

В США результаты исследования Sangeeta R. Hingorani и группы соавт. с участием 1635 пациентов с гемобластомами показали, что 23% больных после трансплантации костного мозга имели хроническую болезнь почек [16].

В другом исследовании Sangeeta R. Hingorani полагает, что больные с гемобластомами после трансплантации костного мозга со сниженной скоростью клубочковой фильтрации имеют высокий риск смертности и степень риска увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [17].

Схожие результаты развития хронической болезни почек после трансплантации костного мозга у больных с гемобластомами описаны Shimoï T. и Jo T. из Японии, Kępska-Dzilińska M. из Польши и Karyne Pelletier из Канады.

Согласно систематическому обзору, проведенному M.J. Ellis и группой соавт., хроническая болезнь почек развивается у большинства пациентов с гемобластомами, перенесших трансплантацию костного мозга, с выживаемостью данных больных через 100 дней после трансплантации костного мозга [18]. Авторы пришли к мнению, что выжившие больные после трансплантации костного мозга с развитием хронической болезни почек подвержены дальнейшему прогрессированию заболевания почек ввиду рецидива основного заболевания, нефротоксического воздействия химиопрепаратов и развития реноваскулярной гипертензии.

В США результаты исследования M. Kumar и группы соавт. с изучением 55 детей в течение 150 дней после трансплантации костного мозга показали, что у детей развились почечные нарушения в виде глюкозурии и гематурии, у одного ребенка в первые 100 дней развилось осложнение острое почечное повреждение и другие исследуемые больные имели гиперфильтрацию почек [170].

В Великобритании P. Glynn и группа соавт. при ретроспективном исследовании 70 больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом выявили, что показатели креатинина во время трансплантации, через год и в период с 12 до 128 месяцев после трансплантации в условиях ремиссии острого лейкоза имели повышение креатинина выше 120 мкмоль/л у 2,9 и 4,3% пациентов. При этом количество больных острым

лейкозом с нарушениями функции почек возросло при рецидиве острого лейкоза [171].

По данным литературы, одним из факторов риска развития почечных нарушений у больных после трансплантации костного мозга является возраст пациентов.

Известно, что у лиц пожилого возраста наблюдается снижение почечного резерва со снижением фильтрационной способности почек [172,173] и проведение трансплантации костного мозга у пожилых больных увеличивает риск почечных нарушений [174][175].

Кроме того, выживаемость больных старшего возраста с острым миелобластным лейкозом [176–180] и острым лимфобластным лейкозом [181–183], перенесших трансплантацию костного мозга, до сих пор остается низкой, что описано рядом исследований.

В Германии исследование Munker R. и группы соавт. показало, что у 50% больных наблюдалось повреждение почек в результате проведенной химиотерапии и трансплантации костного мозга, тогда как при проведении химиотерапии количество больных с нарушением функции почек составило только 30% больных [184].

Известно, что при лечении больных острым лейкозом с момента подготовки больных к трансплантации и на протяжении всего периода после трансплантации костного мозга используется высокодозная химиотерапия иммуносупрессивными препаратами, которые к сожалению, обладают нефротоксическими побочными эффектами [130,131].

Данные систематического обзора da Silva J.V. и группы соавт. из Бразилии показали, что у больных с гемобластомами после аллогенной трансплантации костного мозга, в числе которых были пациенты с острым миелобластным лейкозом, наблюдались нефротоксические побочные эффекты при использовании циклоспорина в сочетании с амфотерицином В или аминогликозидами [185].

Результаты исследования Sanchez L. и группы соавт. из Франции определили, что у больных после трансплантации костного мозга наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации при применении циклоспорина, метотрексата, трамадола и винкристина, что свидетельствовало о нефротоксичности лекарственной терапии [186].

По данным литературы, осложнение в виде тромботической микроангиопатии является одним из факторов риска повреждения почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга [187], где в основе патогенеза лежит эндотелиальная дисфункция микроциркуляторного сосудистого русла [188].

В США, по данным недавнего систематического обзора Christopher E. Dandoy, было определено, что частота почечных нарушений, ассоциированных с тромботической микроангиопатией, остается высокой, включая острое и хроническое повреждение почек [189].

В США в исследовании, проведенной Epperla N. и группой соавт., было выявлено, что среди 23665 реципиентов трансплантации костного мозга трехлетняя кумулятивная заболеваемость тромботической микроангиопатией составила 3% и была связана с более высокой смертностью и потребностью в заместительной почечной терапии [190].

В США, по данным Merve Postalcioğlu и группы соавт., было выявлено, что у больных после трансплантации костного мозга через 6 месяцев кумулятивная частота нарушений функции почек и потребность в заместительной почечной терапии была самой высокой среди пациентов с тромботической микроангиопатией по сравнению с пациентами без данного осложнения [191].

По мнению Akiko Mii и группы соавт., у больных после трансплантации костного мозга почечные повреждения, ассоциированные с тромботической микроангиопатией, связаны с развитием осложнения реакция «трансплантат против хозяина», при котором успешные результаты лечения были достигнуты при использовании увеличенной дозы преднизолона [192].

По данным исследований, осложнение в виде синдрома лизиса опухоли неизбежно влияет на функции почек у больных после трансплантации костного мозга, что приводит к электролитным нарушениям, преципитации кристаллов мочевой кислоты и обструктивному нефрокальцинозу [193–195].

Joanna Matuszkiewicz-Rowinska полагает, что синдром лизиса опухоли у реципиентов трансплантации костного мозга приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, к снижению выведения избытка мочевой кислоты в сыворотке крови, что приводит к двойному токсическому повреждению почек и потребности раннего проведения заместительной почечной терапии [196].

Среди наиболее серьезных факторов риска у больных после трансплантации костного мозга, имеющих влияние на функции почек, является развитие осложнения реакция «трансплантат против хозяина».

В мировой литературе описаны исследования, демонстрирующие почечные нарушения, ассоциированные с осложнением реакции «трансплантат против хозяина» [197–201].

По данным некоторых литературных обзоров, у больных, перенесших трансплантацию костного мозга с развитием такого осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина», повреждения почек развиваются как в ранний, так и в поздний период после трансплантации [9,202,203].

В исследовании, проведенном Amin R. и соавт., на модели животных показано, что патогенез почечных нарушений при развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» подобен патогенезу при остром почечном нарушении с повреждением проксимального почечного канальца [204].

В Греции Sakellari. I и группа соавт. показали, что развитие хронической болезни почек у больных, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, было ассоциировано с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» [205].

В Испании Pilar Fraile и группа соавт. определили, что среди 583 больных, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, у 1,03% больных в течение 7 лет наблюдения развилась хроническая болезнь почек [206].

При этом Pelletier K. с группой соавт. из Канады показали, что у 408 исследуемых больных с гемобластозами развитие хронической болезни почек после аллогенной трансплантации отрицательно повлияло на прогноз заболевания [21].

Таким образом, факторов риска, предрасполагающих к развитию почечных нарушений у больных острым лейкозом, перенесших трансплантацию костного мозга, множество, и важную роль имеет раннее определение факторов риска с последующей целенаправленной терапией для предотвращения тяжелого повреждения почек [207].

К сожалению, результаты исследований почечных нарушений после трансплантации костного мозга представлены только по общим видам гемобластозов.

Наше исследование обосновано тем, что почечные нарушения по отдельным формам острого лейкоза в зависимости от вида трансплантации костного мозга не изучены в странах СНГ и центральной Азии, а в зарубежных странах представлены в единичных случаях.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Данное исследование было проведено на базе Национального научного онкологического центра Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана (руководитель центра онкогематологии Кемайкин В.М., заведующий отделением трансплантации костного мозга Колесников А.В.).

В начале работы у всех пациентов с острым лейкозом было получено добровольное согласие на участие в научном исследовании. Исследование не противоречило принципам Хельсинской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом НАО «МУА», заседание №13, от 18.03.2021 г., (Приложение В). Все пациенты, включенные в данное исследование, после проведенной разъяснительной беседы, заполнили информированное согласие с последующим присвоением регистрационного индивидуального кода.

В период с сентября 2021 года по декабрь 2023 года производился рекрутинг 181 пациента, госпитализированных в отделение трансплантации костного мозга Национального научного онкологического центра с верифицированным диагнозом острый лимфобластный лейкоз и острый миелобластный лейкоз.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 18 до 65 лет;
- пациенты со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин/1,73м² до трансплантации костного мозга;
- пациенты с верифицированным диагнозом острый лимфобластный лейкоз и острый миелобластный лейкоз.

Критериями исключения были:

- возраст менее 18 лет и более 65 лет;
- наличие хронической болезни почек;
- наличие заболеваний печени (печеночная недостаточность вследствие острого гепатита, как вирусного, так и токсического с повышенной концентрацией сывороточного билирубина более чем в 15 раз от верхней границы нормы, повышением активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы и показателем протромбинового индекса менее 70%).

С учетом критериев включения и исключения в исследование был включен 181 пациент, из которых 62 пациента были с диагнозом острый лимфобластный лейкоз и 119 пациентов с диагнозом острый миелобластный лейкоз.

В результате проведенного анализа все больные острым лейкозом, перенесшие трансплантацию костного мозга, были распределены на две подгруппы в зависимости от перенесенного вида трансплантации (аллогенная трансплантация и гаплоидентичная трансплантация костного мозга).

2.2 Дизайн исследования

Схема проведения исследования представлена в дизайне исследования (рисунок 1), демонстрирующий основные методы исследования.

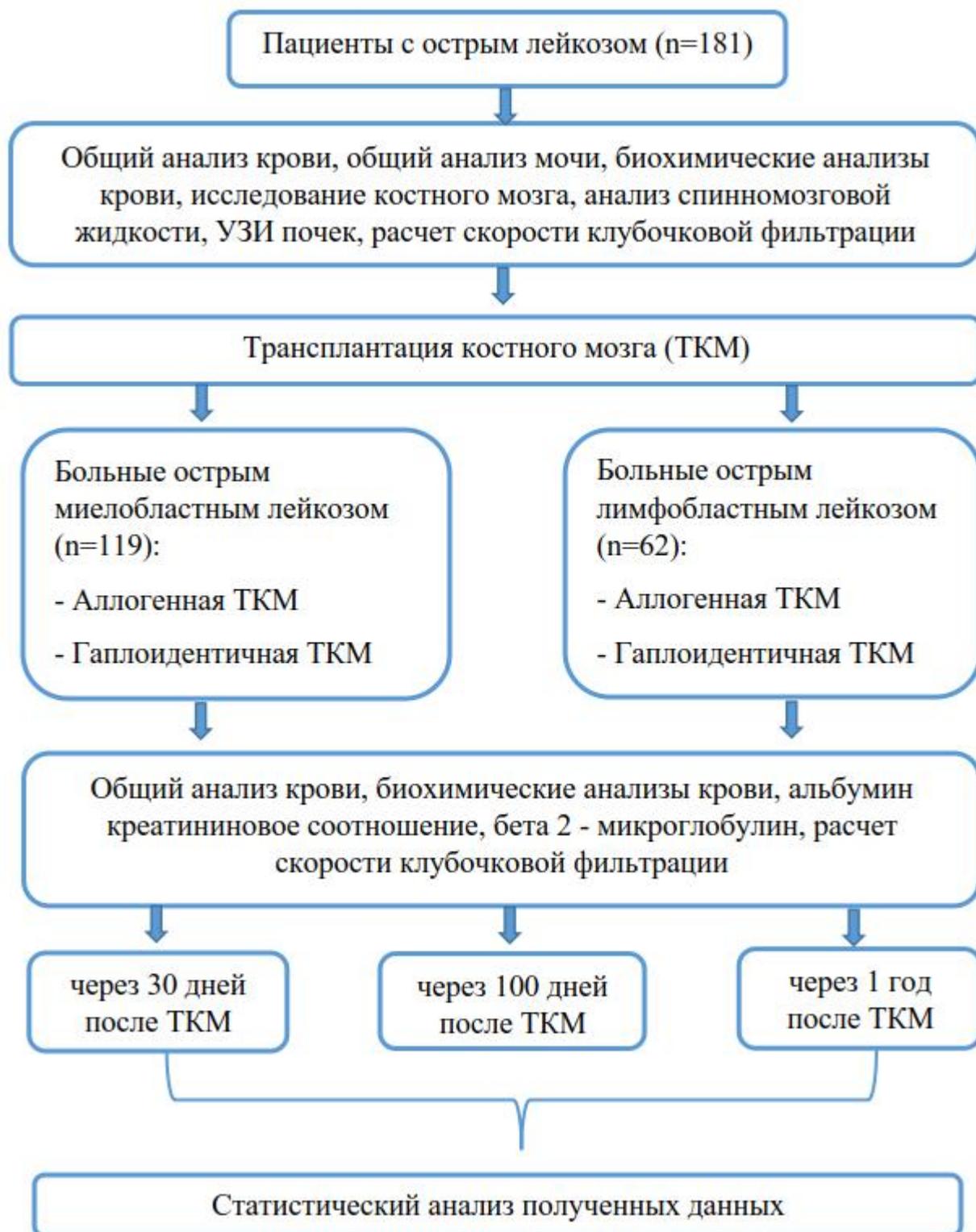


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Регистрация исследуемых больных проводилась на 30-й день после трансплантации, на 100-й день после трансплантации и через 1 год после

трансплантации костного мозга. Анализ данных исследуемых больных острым лейкозом проводился согласно дизайну исследования.

В процессе исследования из 181 больного острым лейкозом выбыли из исследования 45 больных в связи с летальным исходом после трансплантации костного мозга.

Так, на 30-й день после трансплантации костного мозга из исследования выбыли 9 больных (ОЛЛ - 4, ОМЛ - 5) и группу исследования составили 172 пациента с острым лейкозом (ОЛЛ - 58, из них после аллогенной трансплантации 30 пациентов, после гаплоидентичной трансплантации 28 пациентов; ОМЛ - 114, после аллогенной трансплантации 64 пациента, после гаплоидентичной трансплантации 50 пациентов).

На 100-й день после трансплантации костного мозга из исследования выбыли 9 пациентов и группу исследования составили 163 больных острым лейкозом (ОЛЛ - 55, после аллогенной трансплантации 29 пациентов, после гаплоидентичной трансплантации 26 пациентов; ОМЛ - 108, после аллогенной трансплантации 61 пациент, после гаплоидентичной трансплантации 47 пациентов).

Через 1 год после трансплантации костного мозга количество выбывших пациентов с острым лейкозом составило 27 больных, что составило группу исследования из 136 пациентов (ОЛЛ - 47, после аллогенной трансплантации 28 пациентов, после гаплоидентичной трансплантации 19 пациентов; ОМЛ - 89, после аллогенной трансплантации 50 пациентов, после гаплоидентичной трансплантации 39 пациентов).

2.3 Клинико-лабораторная диагностика у больных острым лейкозом

Лабораторная диагностика острых лейкозов у исследуемых больных базировалась на исследованиях общего анализа крови, исследовании костного мозга (цитологическое исследование костного мозга, цитохимическое исследование бластных клеток, иммунофенотипирование на проточном цитофлуориметре, стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно-генетическое исследование методом FISH), анализа спинномозговой жидкости и проведения HLA-типирования.

Общий анализ крови. Исследование общего анализа крови у исследуемых больных острым лейкозом проводилось в анализе периферической крови с подсчетом количества лейкоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и бластных клеток.

Исследования костного мозга. Цитологическое исследование костного мозга. Важной частью диагностики острого лейкоза у исследуемых больных было проведение цитологического анализа костного мозга, полученного путем пункции костного мозга. Морфологическая оценка пунктата костного мозга проводилась с подсчетом бластных клеток, их размеров, формы, наличия зернистости. Диагноз острый лейкоз устанавливался при обнаружении более 20% бластных клеток, согласно FAB-классификации.

Цитохимический анализ. Исследование костного мозга у исследуемых больных с помощью цитохимического анализа проводилось на основании ферментативной реакции. Так, диагноз острый лейкоз подтверждался при положительной или отрицательной реакции на миелопероксидазу, гликоген, α -нафтилэстераза, судан черный.

Иммунофенотипический анализ. Подтверждение и определение варианта острого лейкоза у исследуемых больных проводилось с помощью иммунофенотипирования клеток костного мозга или периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. В данном анализе определялись специфичные антигены, характерные для острого лейкоза, такие как В-лимфобласты и Т-лимфобласты, выявляемые в зависимости от выраженности их экспрессии. Так, характерные антигены для ОЛЛ - лимфобластов были представлены CD 10+, CD 19+, CD7 9a+, cCD 22+, sCD 22+, CD 24+, PAX+, Td T+, CD 34+, CD 20+ и Т-лимфобластов: CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+. Специфичные антигены для ОМЛ были представлены CD11 CD13 CD14 CD15 CD33 CD34 HLA-DR CD41 CD42b антигенами.

Стандартное цитогенетическое исследование. Выявление генетических нарушений острого лейкоза у исследуемых больных проводилось с помощью стандартного цитогенетического исследования. Данное исследование являлось методом, позволяющим анализировать весь хромосомный набор клетки целиком. С этой целью у исследуемых больных острым лейкозом на основании клеток периферической крови проводилось исследование кариотипа лейкоэмических клеток. Выявленные хромосомные аномалии были подразделены на количественные или структурные типы с указанием транслокации генов, гиперплоидии или гипоплоидии.

Молекулярно-генетическое исследование методом FISH. Выявление генетических нарушений острого лейкоза у исследуемых больных проводилось с помощью молекулярно-генетического исследования костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации FISH (BCR/ABL,MLL).

Выявление генетических аномалий проводилось на основании хромосомных нарушений, транслокации или инверсии генов. FISH-исследование костного мозга проводилось в тех случаях, когда в результате стандартного цитогенетического исследования не было получено митозов, а также в ситуациях, когда был выявлен нормальный кариотип, но при этом имелись яркие клинико-лабораторные симптомы, которые могли служить для определения тактики терапии.

Анализ спинномозговой жидкости. С целью исключения или подтверждения вовлечения центральной нервной системы у исследуемых больных острым лейкозом проводилась спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости. Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости проводилось с подсчетом клеток в счетной камере и при обнаружении более 5% бластов констатировалась нейролейкемия.

HLA-типирование. У всех исследуемых больных острым лейкозом и также донорам проводилось HLA-типирование. Основной целью выполнения HLA-типирования был поиск потенциального донора костного мозга и последующее определение проведения вида трансплантации костного мозга.

Классифицирование исследованных больных острым лимфобластным лейкозом проводилось на основании иммунофенотипической классификации Европейской группы по описанию лейкозов от 1995 года (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL) (таблица 2).

Таблица 2 – Иммунофенотипическая классификация острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

Иммунологическая подгруппа острого лимфобластного лейкоза	Иммунофенотипические особенности
В-линейные ОЛЛ	CD19+ и/или CD79 α + и/или CD22+
В-I (pro-B)	Нет В-клеточных дифференцировочных антигенов (только HLA-DR, TdT, CD34)
В-II (common B)	CD10+
В-III (pre-B)	cyIg μ +
В-IV (mature B)	cyIg or sIgк+ или л+ или sIgM+
Т-линейные ОЛЛ	Цитоплазматический или поверхностный CD3+
Т-I (pro-T)	CD7+
Т-II (pre-T)	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Т-III (cortical T)	CD1a+
Т-IV (mature T)	TCR α/β + TCR γ/δ +

Таблица 3 – Фенотипическая характеристика FAB подтипов острого миелобластного лейкоза (ОМЛ)

Подтип острого миелобластного лейкоза	Наиболее распространенный фенотип
M ₀	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, CD7-/+ , TdT-/+
M ₁	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+ , CD117+, CD7-/+ , TdT-/+ , CD15-/+
M ₂	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117+, CD34+, TdT-/+ , CD15+, CD65+/- , CD11b+/-
M ₃	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+
M ₄	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD15+, CD14-/+ , CD34-/+ , CD38+, CD4-/+ , CD11b+/- , CD64+
M ₅	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD15+, CD14-/+ , CD36+, CD11b+/- , CD11c, CD4-/+
M ₆	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD34-/+ , CD38+, CD71+, CD235+
M ₇	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD34-/+ , CD38+, CD61+, HLA-DR+/- , CD41+, CD42b+

В соответствии с таблицей 3, классифицирование исследованных больных острым миелобластным лейкозом было проведено на основании иммунофенотипической классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 года.

2.4 Трансплантация костного мозга у исследованных больных острым лейкозом

В принятии решения о проведении трансплантации костного мозга учитывались такие общие критерии, как возраст больного, сопутствующие заболевания, вероятность ответа на терапию, срочность трансплантации и риск развития рецидива заболевания. Данные обстоятельства являлись важным моментом, как для врача, так и для пациента, ввиду того, что во многих случаях перечисленное могло повлиять на достижение ремиссии заболевания. Кроме того, одним из главных условий успешного проведения трансплантации костного мозга был выбор оптимального донора: родственного или неродственного. Подбор осуществлялся по набору антигенов HLA-комплекса, наследуемой генетической системой, одной из главных функций которой является распознавание и отторжение чужеродных тканей и органов.

Процедура проведения аллогенной трансплантации костного мозга и гаплоидентичной трансплантации костного мозга не имела различий, кроме выбора донора по HLA-системе. Так, больным острым лейкозом со 100% совместимыми донорами по HLA-системе проводилась аллогенная трансплантация и пациентам с 50 до 99% совместимыми донорами проводилась гаплоидентичная трансплантация.

Одним из принципов проведения трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым лейкозом являлось приживление донорских клеток реципиенту. При этом для успешного приживления соблюдались такие условия, как подавление иммунитета реципиента, подготовка организма для введения донорских клеток и уничтожение остаточной болезни. Данное состояние достигалось путем использования режимов кондиционирования пониженной интенсивности. Согласно протоколам лечения Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Острый лимфобластный лейкоз» и «Острый миелобластный лейкоз» [105,106], режимы кондиционирования предусматривали введение химиопрепаратов в определенные дни до трансплантации костного мозга: режим кондиционирования RIC: Flu/BU (флударабин 30 мг/м²/сут на 5, 6, 7, 8, 9 и 10-й день до трансплантации, бусульфан 4 мг/кг/сут на 4, 5, 6 и 7-й день до трансплантации костного мозга), режим кондиционирования RIC: Flu/Mel (флударабин 30 мг/м² на 6, 5, 4, 3 и 2-й день до трансплантации, мелфалан 140 мг/м² на 2-й день до трансплантации костного мозга), режим кондиционирования VFM (бусульфан 4 мг/кг на 4, 5, 6 и 7-й день до трансплантации, циклофосфан 60 мг/кг/сут на 2-й и 3-й день до трансплантации, мелфалан 140 мг/м² на 1-й день до трансплантации костного мозга), режим кондиционирования Су/Flu (циклофосфамид 750 мг/м² на 3, 4, 5 и

6-й день до трансплантации, флударабин 30 мг/м² на 3, 4, 5 и 6-й день до трансплантации костного мозга).

Проведение режима кондиционирования в полном объеме снижало риск отторжения донорских клеток, приводя к минимуму эффект реакции «трансплантат против хозяина». Таким образом, все больные острым лейкозом получали режим кондиционирования до трансплантации костного мозга.

Процедура трансплантации костного мозга. После проведения режима кондиционирования у исследуемых больных острым лейкозом, в «нулевой» день, соответственно весу пациента, проводилась трансфузия взвеси гемопоэтических стволовых клеток. Перед инфузией гемопоэтических стволовых клеток больным, через основной ход центрального венозного катетера, проводилась премедикация: преднизолон (или метилпреднизолон) 1 мг/кг внутривенно или дексаметазон 4 мг внутривенно; ондансетрон 8-16 мг внутривенно. При эмоциональной лабильности пациента дополнительно вводился диазепам 10 мг внутривенно, медленно.

Начальная скорость введения гемопоэтических стволовых клеток составляла 3-5 мл/мин (4-5 минут), с последующим возможным увеличением скорости до максимальных цифр. При введении более 200 мл взвеси гемопоэтических стволовых клеток, наличии анти-А или анти-В антител у реципиента (титр более 1:16), большой или двунаправленной (комбинированной) несовместимости по системе АВО предварительно проводилась гидратация – 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в со скоростью 1 мл/мин одновременно с инфузией гемопоэтических стволовых клеток, 2 мл/мин через 30 минут и при хорошей переносимости – 3 мл/мин. В процессе инфузии за больным мониторирировались цифры артериального давления, диурез, насыщение артериальной крови кислородом, температура тела. Первая порция мочи после процедуры направлялась на общеклиническое исследование. В случае выявления эритроцитурии, клинических признаков гемолиза (боли в поясничной области, животе, озноб, олигурия, анурия) дополнительно проводилось исследование уровня креатинина, мочевины, ЛДГ, электролитов, гаптоглобина, прямой и непрямой пробы Кумбса.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга. С целью лечения осложнений после трансплантации, всем больным острым лейкозом проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» иммуносупрессорами, обладающими нефротоксичными эффектами: Циклоспорин и Такролимус. Введение циклоспорина проводилось на 1-й день до трансплантации костного мозга со стартовой дозой 2,5 мг/кг^{x2} раза в сутки, внутривенно. Далее на 4-й день до трансплантации костного мозга доза циклоспорина редуцировалась до 1,5 мг/кг^{x2} раза в сутки. Начальная доза такролимуса составляла 0,03 мг/кг в сутки. Дальнейшая доза циклоспорина и такролимуса корректировалась в зависимости от концентрации в крови (целевой уровень циклоспорина 150-400 нг/мл; такролимуса 5-15 нг/мл). Длительность приема такролимуса проводилась до 180 дней после трансплантации костного мозга, с возможным продлением

препарата ввиду наличия осложнения реакция трансплантация костного мозга у исследуемых больных. Перевод на пероральный прием проводился с 14 дня после трансплантации костного мозга в дозе 5 мг/кг ^{x2} раза в сутки при отсутствии таких осложнений, как выраженный мукозит, симптомы острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника. Профилактическое лечение РТПХ глюкокортикостероидами использовалось в качестве альтернативы при развитии выраженных побочных эффектов и/или наличии противопоказаний к использованию других препаратов. При лечении использовались препараты Преднизолон или Метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, внутривенно. В случае использования препаратов более 14 дней, отмена глюкокортикостероидов проводилась постепенно.

2.5 Методы исследования функций почек у больных острым лейкозом

При исследовании функционального состояния почек у исследованных больных острым лейкозом определялся общий анализ крови, уровни общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов до трансплантации, через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга [208].

Оценка фильтрационной функции почек у всех больных проводилась на основании расчёта скорости клубочковой фильтрации с помощью уравнения, одобренного Сотрудничеством в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и уравнения Кокрофта-Голта с использованием таких показателей, как возраст, гендерная принадлежность, уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л), расы, роста (см) и веса больных (кг) [25, р. 7-29].

Исследование канальцевой функции почек у больных острым лейкозом проводилось с помощью определения альбумин-креатининового соотношения и уровня бета-2 микроглобулина в моче. Исследование бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения проводилось в день сбора утренней мочи до и через 30 дней после трансплантации костного мозга. Концентрация бета-2 микроглобулина в моче определялась на биохимическом анализаторе с помощью латекс-иммунотурбидиметрического метода с аналитической чувствительностью 99,7%. Показатели концентрации бета-2 микроглобулина в моче в пределах нормы принимались <0,3 мг/л [209,210]. Определение альбумин-креатининового соотношения (АКС) в моче проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе с интерпретацией результатов на основании степени альбуминурии: нормальная АКС <30 мг/г, умеренно повышена АКС 30–299 мг/г, резко повышена АКС ≥ 300 мг/г [211].

При исследовании результатов общего анализа мочи (число в поле зрения, данные представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$) с наличием, лейкоцитов ($M=1; 1; 4$), гематурии ($M=1; 0; 3$), протеинурии г/л ($M=0,001; 0; 0,1$) до трансплантации костного мозга были единичны и не имели достоверных различий у исследуемых больных острым лейкозом.

При проведении ультразвукового исследования почек у исследуемых больных до трансплантации костного мозга, средний размер почек, как у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, так и у пациентов с острым миелобластным лейкозом были в пределах нормы. Показатели длины обеих почек у исследуемых больных острым лейкозом в среднем колебались $101,6 \pm 8,9$ мм, показатели ширины $42,7 \pm 7,1$ мм и толщина паренхимы почек составила $16,4 \pm 2,9$ мм.

2.6 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ измерений проводился согласно общепринятым стандартам в программе SPSS Statistics Version 26 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). В Microsoft Excel была создана база данных и импортирована в статистическую программу. Данные исследования включали в себя как количественные, так и качественные признаки.

Распределение количественных признаков определялось с помощью описательной статистики путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем асимметрии и эксцесса; а также графическим методом, с помощью построения гистограмм и квантильных диаграмм (Q – Qplots) и проводилось вычисление критерия Shapiro – Wilk. Нормальность распределения количественных признаков, таких как: возраст, пол, длительность нейтрофильного приживления, лабораторных общеклинических и биохимических показателей определялась при расчете описательной статистики, выявилось отсутствие нормального распределения, в связи с чем дальнейшая статистическая обработка данных количественных переменных проводилась с использованием критериев для ненормального распределения.

Сравнение независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия – U критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Сравнение зависимых выборок в динамике, таких как до проведения трансплантации костного мозга, через 30 дней после трансплантации, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Значение $p \leq 0,125$ считалось статистически значимым.

Апостериорные сравнения двух групп зависимых выборок проводились с помощью критерия Вилкоксона. Апостериорные сравнения четырех подгрупп зависимых выборок проводились с помощью критерия Фридмана с критическим значением $p \leq 0,125$.

Для описания качественных переменных данные рассчитывались с частотой встречаемости данного признака и расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) в программе CIA.

Оценка качественных переменных проводилось с использованием критерия Хи - квадрат (χ^2) Пирсона, согласно четырехпольным таблицам, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Качественные переменные при составлении базы данных были закодированы как 1 и 0, где 1 было наличие признака и 0 было отсутствие признака.

Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной взаимосвязи оценивалась согласно градации Чеддока, где 0,1-0,3 соответствовало слабой, 0,3-0,5 умеренной, 0,5-0,7 заметной, 0,7-0,9 высокой и 0,9-1,0 весьма высокой корреляционной силе.

Для расчета вероятности развития острого почечного повреждения использовалась формула (1):

$$P = 1/(1+e^{-z}) \quad (1)$$

где $z = B + x_1 \times a_1 + x_2 \times a_2$.

Производился расчет чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогностической ценности положительных и отрицательных результатов.

Для оценки качества построенной модели прогноза был применен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC).

Чувствительность и специфичность методов диагностики проводилось при помощи построения характеристических ROC-кривых, с расчетом AUC-площади. AUC, равная:

0,9-1,0 – соответствует отличному качеству диагностического теста;

0,8-0,9 – высокому качеству;

0,7-0,8 – хорошему качеству;

0,6-0,7 – среднему качеству;

0,5-0,6 – неудовлетворительному качеству диагностического теста.

Оценка функции выживаемости проводилась с помощью построения таблицы времени жизни (таблица дожития) и описательного метода множительной оценки Каплана - Мейера (Kaplan-Meier) для цензурированных данных. Общая выживаемость в двух группах за весь период наблюдения была оценена с помощью лог-ранк теста (Log Rank Test). Вычисления теста проводились с помощью χ^2 .

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика исследуемых больных острым лейкозом до трансплантации костного мозга

Согласно поставленной цели и задачам диссертационной работы, нами был исследован 181 больной острым лейкозом.

В общую группу пациентов с острым лейкозом вошло 62 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 119 пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ).

По данным мировой статистики, количество больных острым миелобластным лейкозом среди взрослого населения больше по сравнению с больными острым лимфобластным лейкозом, что сопоставимо с количественными данными нашего исследования [212].

Анализ анамнестических данных больных острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозом показал, что исследуемые пациенты были молодого возраста, доля мужчин и женщин статистически не различалась, $p > 0,05$. При анализе структуры этнической принадлежности преобладающая часть исследуемых пациентов была казахской национальности (таблица 4).

Обращает внимание, что регионы проживания пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом были идентичны, однако большая часть пациентов проживала в Южно-Казахстанской области, что может быть связано с влиянием предприятий химической, металлургической и текстильной промышленности в данной области [213].

При оценке трудовой занятости больных острым лейкозом было выяснено, что большая часть исследуемых лиц составили нетрудоустроенные пациенты, не имеющие в анамнезе постоянного места работы (таблица 4).

Таблица 4 – Данные пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ)

Переменная	Острый лимфобластный лейкоз (n=62)		Острый миелобластный лейкоз (n=119)		p	
	медиана/ N;%	квартиль Q1- Q3/95%ДИ	медиана/N; %	квартиль Q1- Q3/95%ДИ		
1	2	3	4	5	6	
Возраст, лет	32	25-38	33	25-41	0,449	
Имт, кг/м ²	23,2	20,1-27,4	23,6	20,6-27,1	0,919	
Пол	мужской	32; 51,6	39,4-63,6	63; 52,9	44-61,7	0,865
	женский	30; 48,4	36,4-60,6	56; 47,1	38,3-56	
Национальность	казахской национальности	49; 79	67,4-87,3	87; 73,1	64,5-80,3	0,618
	славянской национальности	12; 19,4	11,4-30,9	28; 23,5	16,8-31,9	
	кавказской национальности	1; 1,6	0,3-8,6	4; 3,4	1,3-8,3	

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
Место жительства	Северо-Казахстанская область	15; 24,2	15,2-36,2	27; 22,7	16,1-30,1	0,941
	Восточно-Казахстанская область	4; 6,5	2,5-15,4	13; 10,9	6,5-17,8	
	Южно-Казахстанская область	30; 48,4	36,4-60,6	53; 44,5	35,9-53,5	
	Западно-Казахстанская область	9; 14,5	7,8-25,3	16; 13,4	8,4-20,7	
	Центральный Казахстан	4; 6,5	2,5-15,4	10; 8,4	4,6-14,8	
Место работы	Нетрудоустроенные лица (инвалиды)	43; 69,4	57-79,4	92; 77,3	69-83,9	0,489
	Студент	4; 6,5	2,5-15,4	5; 4,2	1,8-9,5	
	Менеджер	7; 11,3	5,6-21,5	5; 4,2	1,8-9,5	
	Водитель	2; 3,2	0,9-11	2; 1,7	0,5-5,9	
	Рабочие профессии	2; 3,2	0,9-11	7; 5,9	2,9-11,6	
	Управленческая деятельность	2; 3,2%	0,9-11	5; 4,2	1,8-9,5	
	Медицинская сестра	0;	0	2; 1,7	0,5-5,9	
	Учитель	2; 3,2	0,9-11	1; 0,8	0,1-4,6	

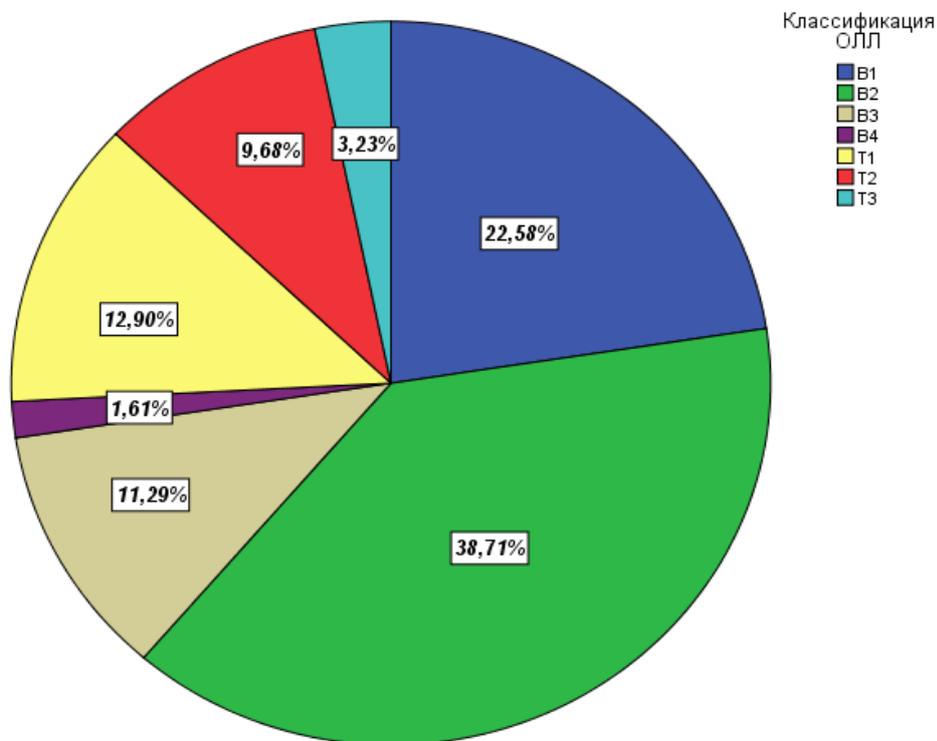


Рисунок 2 – Распределение исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом по иммунофенотипической классификации

В соответствии с рисунком 2, при изучении иммунофенотипической структуры у исследованных больных острым лимфобластным лейкозом было выявлено, что большая часть пациентов составили подтипы В2 (38,71%) и В1 (22,58%).

Анализ иммунофенотипической классификации исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом показал, что количество больных из подгрупп М1-М2 составило 32,77%.

Подгруппа М1-М2 у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом была выделена в связи с тем, что по иммунофенотипической классификации четко подразделить на подгруппы М1 и М2 не удалось. Данные цитогенетических подгрупп визуализируются на рисунке 3.

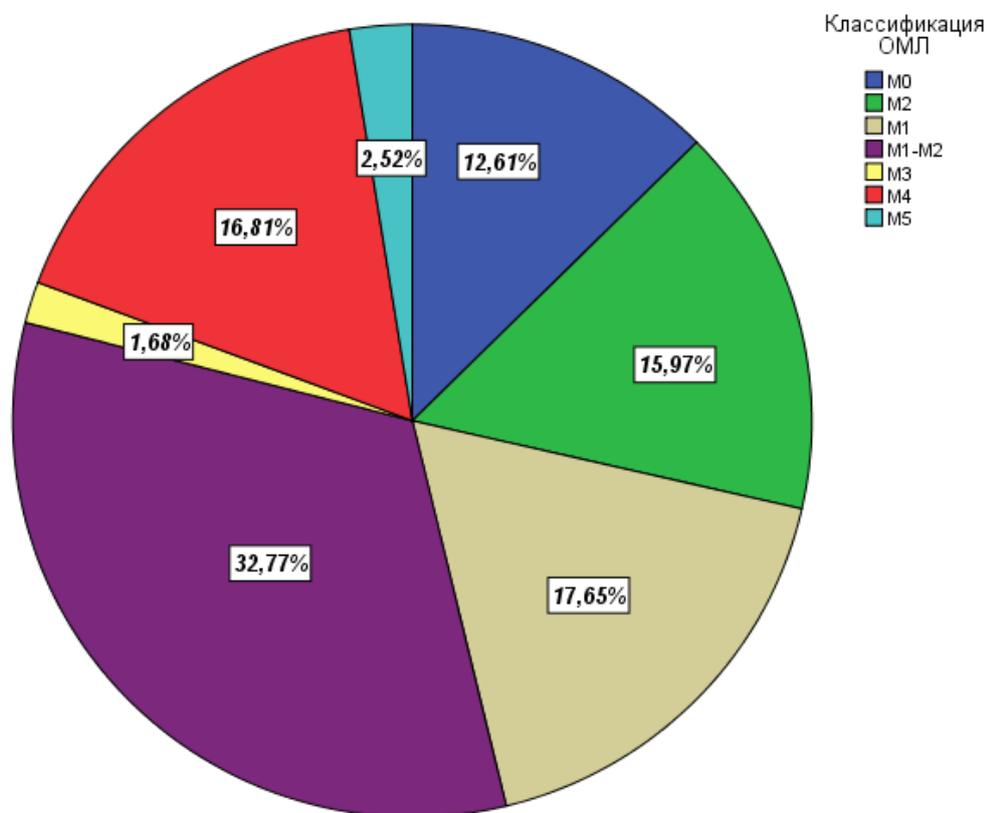


Рисунок 3 – Распределение исследуемых больных острым миелобластным лейкозом по иммунофенотипической классификации

При этом частота встречаемости подгрупп М1, М2 и М4 была практически одинакова: М1 - 17,65%, М2 - 15,97%, М4 - 16,81%. Реже у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом встречались подтипы как М3 - 1,68% и М5 - 2,52%.

3.2 Клинико-лабораторные данные исследуемых больных острым лейкозом до трансплантации костного мозга

Первичный осмотр исследуемых больных показал, что у пациентов, как с острым лимфобластным лейкозом, так и с острым миелобластным лейкозом,

присутствовали такие синдромы, как лимфопролиферативный синдром, интоксикационный синдром, астенический синдром, диспепсический синдром, геморрагический и болевой синдром, частота которых представлена на рисунке 4.

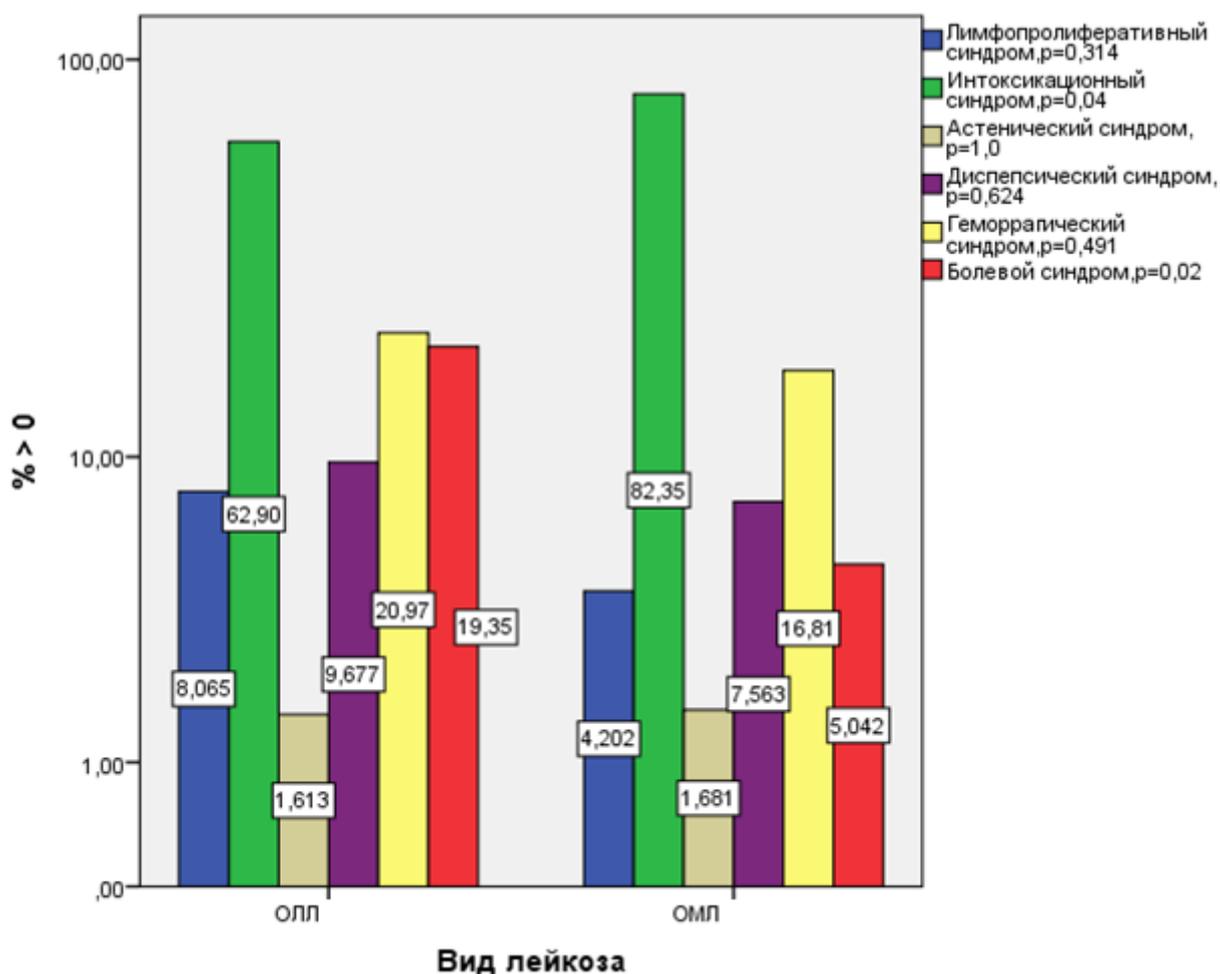


Рисунок 4 – Выявленные клинические синдромы у исследованных больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом до трансплантации костного мозга

Следует обратить внимание, что у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом ($\chi^2=9,324$, $df=1$, $p=0,02$), также, как в группе с острым миелобластным лейкозом ($\chi^2=8,381$, $df=1$, $p=0,04$), преобладали жалобы интоксикационного синдрома в виде лихорадки, потливости и слабости, обусловленные образованием и увеличением количества продуктов распада бластных клеток [214].

На втором месте, по частоте жалоб у исследуемых больных острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозом, были проявления геморрагического характера в виде десневых, носовых кровотечений, кровоизлияний на коже и слизистой оболочки желудка и кишечника ($p=0,491$), обусловленные повреждением сосудов лейкозными клетками, развитием тромбоцитопении и гипофибриногенемии у исследуемых больных [215].

Болевой синдром у исследуемых больных обеих групп проявлялся в виде жалоб на боли в суставах и костях ($p=0,02$), что обусловлено развитием воспалительного процесса костно-суставной системы и развитием периферической нейропатии в результате воздействия высокодозной химиотерапии [216,217].

В дальнейшем мы оценили лабораторные данные у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом до трансплантации костного мозга. Была проведена сравнительная оценка общего анализа крови и биохимических показателей крови, таких, как общий белок, альбумин, калий, натрий, мочевины, мочевая кислота и уровень креатинина с расчётом скорости клубочковой фильтрации. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ лабораторных данных у пациентов с острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом до трансплантации костного мозга

Переменная	Острый лимфобластный лейкоз (n=62)		Острый миелобластный лейкоз (n=119)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Гемоглобин (г/л)	80,6	74,8-86,4	79,3	74,8-83,9	0,733
Лейкоциты ($10^9/л$)	6,4	4,25-8,58	5,1	4,04-6,48	0,377
Лимфоциты (%)	26,20	15,35-36,90	29,44	23,17-35,73	0,585
Нейтрофилы (%)	17,23	9,82-26,12	20,92	15,46-27,0	0,485
Бласты (%)	49,07	35,79-62,04	37,59	28,54-47,96	0,167
Общий белок (г/л)	64,02	61,71-66,41	64,35	62,94-65,88	0,806
Альбумин (г/л)	38,25	37,96-40,50	38,75	37,52-39,94	0,614
Калий (ммоль/л)	3,96	3,82-4,10	4,02	3,91-4,11	0,498
Натрий (ммоль/л)	138,6	137,8-139,5	138,5	137,9-139,1	0,939
Креатинин (мкмоль/л)	57,9	53,7-62,03	56,7	54,3-59,36	0,598
Мочевина (ммоль/л)	3,57	3,22-3,88	3,9	3,62-4,23	0,189
Мочевая кислота (мкмоль/л)	240,5	219,1-264,4	265,6	247,4-286,8	0,131
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	123,1	118,4-127,4	123,3	119,9-126,6	0,929
СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	146,41	136,1-158,1	146,06	139,3-153,3	0,955

Сравнительный анализ общеклинических и биохимических данных исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом до трансплантации костного мозга не показал статистически достоверных различий, $p>0,05$.

Следует отметить, что по данным таблицы 5, у больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом при поступлении в стационар до трансплантации костного мозга, показатели белково-электролитного обмена были в пределах нормальных значений и показатели почечной функции, также как уровень скорости клубочковой фильтрации, были сохранены.

Также был проведен анализ осложнений у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом до трансплантации костного мозга, который показал наличие осложнений у 45,2% пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у 66,4% - с острым миелобластным лейкозом (рисунок 5).

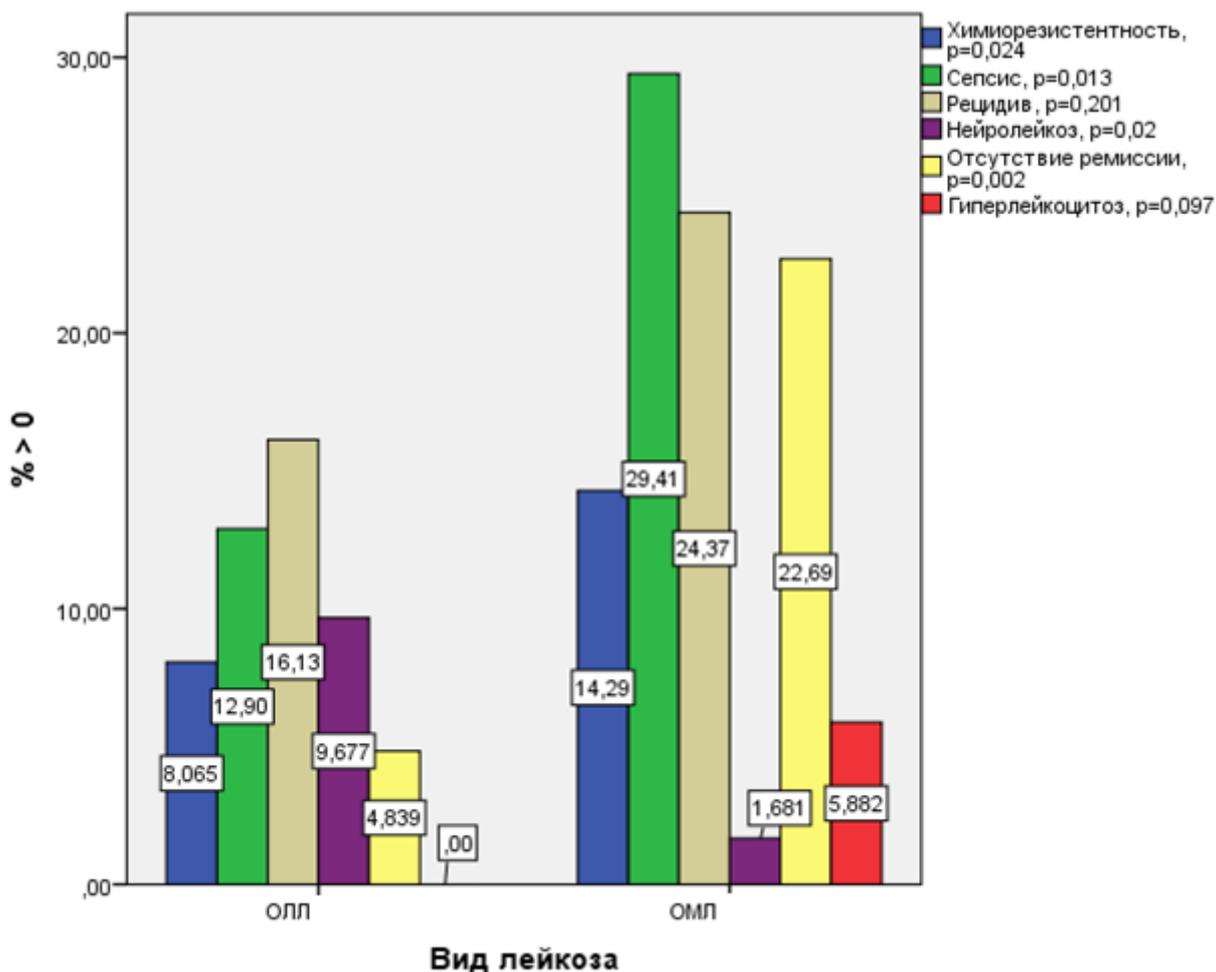


Рисунок 5 – Сравнительный анализ частоты осложнений у пациентов с острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом до трансплантации костного мозга

Осложнения до трансплантации костного мозга у исследуемых больных были представлены химиорезистентностью, развитием сепсиса, развитием рецидива заболевания, нейролейкозом, отсутствием ремиссии заболевания и гиперлейкоцитозом. Данные представлены на рисунке 5.

Обращает внимание, что до трансплантации костного мозга в группе исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом статистически значимо преобладало такое осложнение, как нейролейкоз ($\chi^2=6,170$, $df=1$, $p=0,02$, $ОШ=0,160$, 95% ДИ $0,031-0,816$), обусловленное более частым поражением центральной нервной системы, ввиду проникновения лимфобластов через гематоэнцефалический барьер [218,219].

При этом у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом в два раза чаще имело место развитие такого осложнения, как сепсис ($\chi^2=6,133$, $df=1$, $p=0,013$, ОШ=2,813, 95% ДИ 1,213-6,519), обусловленное угнетением защитных противомикробных механизмов, воздействием иммуносупрессии, высокой восприимчивостью к инфекциям [220], и в пять раз чаще отсутствовали эпизоды ремиссии на фоне предшествующего лечения ($\chi^2=9,383$, $df=1$, $p=0,002$, ОШ=5,772, 95% ДИ 1,676-19,881).

Таким образом, на основании изучения клинико-anamнестических и лабораторных данных было определено, что исследуемые больные острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом были молодого возраста, преимущественно казахской национальности, большинство из которых проживали в южной части Казахстана, что могло быть связано с неблагоприятными региональными условиями.

При изучении иммунофенотипической классификации острого лейкоза была выявлена высокая частота таких подгрупп, как М1, промежуточной М1-М2 подгрупп острого миелобластного лейкоза [221,222] и В2, В1 подгрупп острого лимфобластного лейкоза, что сопоставимо с частотой данных иммунофенотипических подгрупп в других зарубежных исследованиях [223].

У исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом ($\chi^2=9,324$, $df=1$, $p=0,02$), также, как в группе с острым миелобластным лейкозом ($\chi^2=8,381$, $df=1$, $p=0,04$), на первом месте присутствовали жалобы в виде интоксикационного синдрома и на втором месте были проявления геморрагического характера и болевого синдрома.

Кроме того, нами не было выявлено статистически достоверных различий в общеклинических и биохимических результатах до трансплантации костного мозга между пациентами с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом (таблица 5).

Также нами было отмечено, что исследуемые больные острым миелобластным лейкозом по сравнению с больными острым лимфобластным лейкозом имели большую частоту развития осложнений до трансплантации костного мозга, таких как гиперлейкоцитоз, сепсис, химиорезистентность, рецидив заболевания и отсутствие ремиссии (рисунок 5).

3.3 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга

3.3.1 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга

В дальнейшем, всем пациентам с острым лейкозом, включенным в исследование, была проведена трансплантация костного мозга. Последующий сравнительный анализ клинических и лабораторных данных проводился отдельно у пациентов с острым миелобластным лейкозом и отдельно у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от вида трансплантации костного мозга.

Согласно дизайну исследования, больных острым миелобластным лейкозом составило 119 человек, из которых 65 больным была проведена аллогенная трансплантация костного мозга и 54 пациентам гаплоидентичная трансплантация костного мозга.

Таким образом, первую подгруппу составили 65 пациентов с острым миелобластным лейкозом, получивших аллогенную трансплантацию, во вторую подгруппу вошли 54 пациента с острым миелобластным лейкозом, перенесшие гаплоидентичную трансплантацию.

При изучении влияния трансплантации костного мозга у пациентов с острым миелобластным лейкозом, нами была проведена оценка нейтрофильного приживления, ввиду высокой клинической значимости данного показателя о приживлении донорского костного мозга [224].

Оценка нейтрофильного приживления проводилась при повышении уровня лейкоцитов более 1,0 тыс/мкл в течение трех последовательных дней после трансплантации с регистрацией выхода и входа из миелотоксического агранулоцитоза. День выхода из миелотоксического агранулоцитоза считался днем приживления стволовых клеток.

Результаты нейтрофильного приживления у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показали отсутствие значимых различий в зависимости от вида трансплантации, $U=1545$, $Z=-1,124$, $p=0,261$. Таким образом, медиана нейтрофильного приживления в группе после аллогенной трансплантации составила 19 суток ($Q1-16,5$, $Q3-21$) и в группе после гаплоидентичной трансплантации 20 суток ($Q1-17$, $Q3-22$).

В дальнейшем, мы провели сравнительный анализ лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной трансплантации костного мозга и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Сравнительный анализ лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом проводился через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга.

Следует отметить, что по данным сравнительного анализа лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом через 30 дней было выявлено достоверное снижение уровня общего белка в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, $U = 1316,5$, $Z = -2,342$, $p = 0,019$. Данные результатов представлены в таблице 6.

Сравнительный анализ лабораторных данных исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показал статистически достоверное снижение уровня общего белка через 30 дней в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, тогда как показатели гемоглобина, лейкоцитов, альбумина, калия и натрия не имели статистически значимых различий в обеих подгруппах.

Таблица 6 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом через 30 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		P
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 30 дней после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	88	72-99,75	78	68-90,5	0,085
	Лейкоциты (10^9 /л)	2,65	1,08-6,175	4,3	2,25-7,575	0,833
	Общий белок (г/л)	62,25	57-69	57,79	52-68	0,019*
	Альбумин (г/л)	39,09	35-44,225	37,2	32,65-44	0,066
	Калий (ммоль/л)	3,9	3,8-4,2	3,9	3,75-4,15	0,857
	Натрий (ммоль/л)	137,1	133,5-140	136,6	133-139,5	0,683
* – статистически значимый результат						

Дальнейший анализ лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показал, что через 100 дней показатели гемоглобина, лейкоцитов, общего белка, альбумина, калия и натрия не имели статистически значимых различий после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом через 100 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		P
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 100 дней после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	109	97,25-128	104,5	81,75-120,5	0,309
	Лейкоциты (10^9 /л)	4,61	3,2-6,4	4,4	2,825-7,247	0,627
	Общий белок (г/л)	62,95	57,25-68	60,44	53,25-67	0,487
	Альбумин (г/л)	40,7	36,2-44,8	38,4	33-43	0,113
	Калий (ммоль/л)	4,8	3,7-4,9	3,9	3,7-4,2	0,414
	Натрий (ммоль/л)	138	136-140	138,4	136-140,5	0,681

Анализ лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом через 1 год также не показал статистически значимых различий по уровню гемоглобина, лейкоцитов, общего белка, альбумина, калия и натрия после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом через 1 год после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		P
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 1 год после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	125	113-138	129	109-141	0,633
	Лейкоциты (10^9 /л)	6,45	4,525-7,05	6,0	4,6-8,1	0,303
	Общий белок (г/л)	67,1	62,475-74	69,59	59,5-74	0,234
	Альбумин (г/л)	41,9	37,25-47	40,7	33-47	0,697
	Калий (ммоль/л)	4,0	3,75-4,35	4,1	4,0-4,5	0,425
	Натрий (ммоль/л)	139,1	138-141	138,5	137-141	0,915

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга показал достоверное снижение уровня общего белка через 30 дней в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, тогда как показатели гемоглобина, лейкоцитов, общего белка, альбумина, калия и натрия не имели статистически значимых различий через 100 дней и через 1 год в обеих подгруппах.

В дальнейшем, у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом нами был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей в отдельности по критерию Фридмана, в динамике временного интервала от исходного до 1 года после трансплантации, между пациентами после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Изменения лабораторных показателей по критерию Фридмана изучались через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга в сравнении с лабораторными показателями исследуемых больных до трансплантации.

Так, анализ показателей гемоглобина у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, отразил прирост его уровня через 30 дней и через 100 дней с максимальными значениями уровня гемоглобина к концу года по сравнению с данными гемоглобина до трансплантации, что продемонстрировано на рисунке 6.

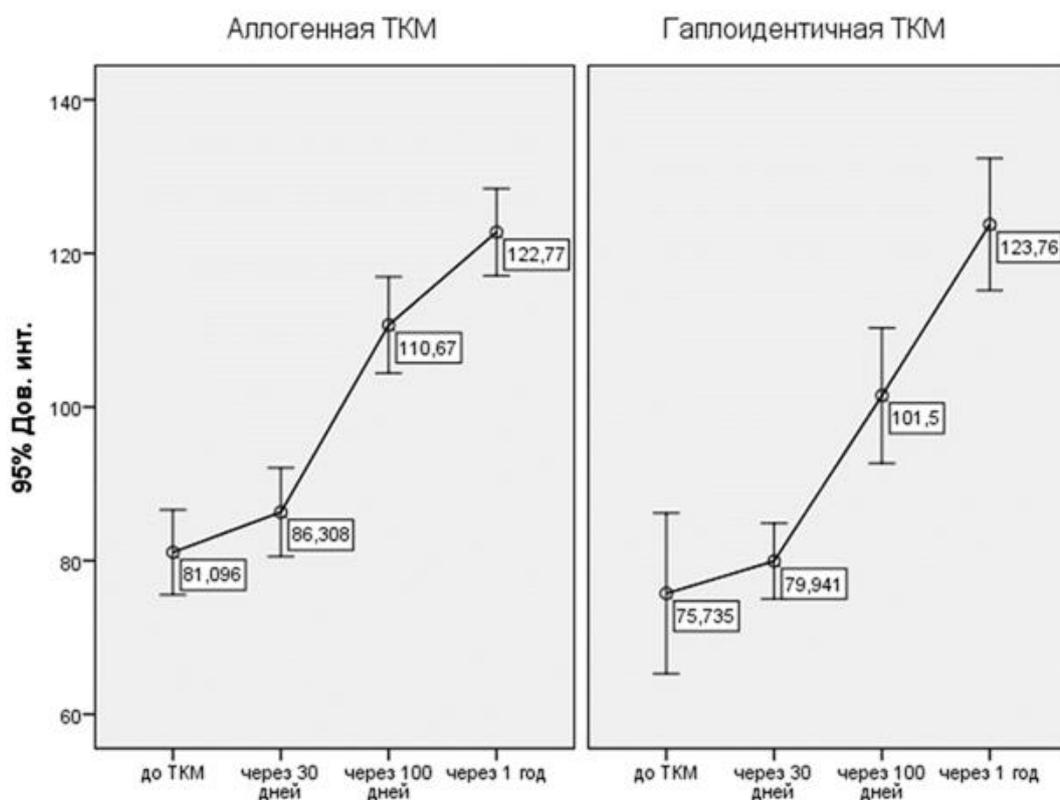


Рисунок 6 – Динамика показателей гемоглобина (г/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

При анализе уровня гемоглобина были выявлены достоверные различия по критерию Фридмана, как у пациентов после аллогенной трансплантации ($\chi^2=78,820$, $df=3$, $p=0,0001$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=49,172$, $df=3$, $p=0,00001$).

При исследовании уровня лейкоцитов в крови у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом было выявлено статистически достоверное повышение его уровня после аллогенной трансплантации ($\chi^2=21,770$, $df=3$, $p=0,000073$) и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=11,831$, $df=3$, $p=0,008$).

Кроме того, следует отметить, что у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации, по сравнению с пациентами после аллогенной трансплантации костного мозга, наблюдался более резкий прирост уровня лейкоцитов в крови через 30 дней после трансплантации с постепенным выравниваем его уровня к концу года в обеих подгруппах, что может быть обусловлено лучшим приживлением стволовых гемопоэтических стволовых клеток [225]. Данные визуализированы на рисунке 7.

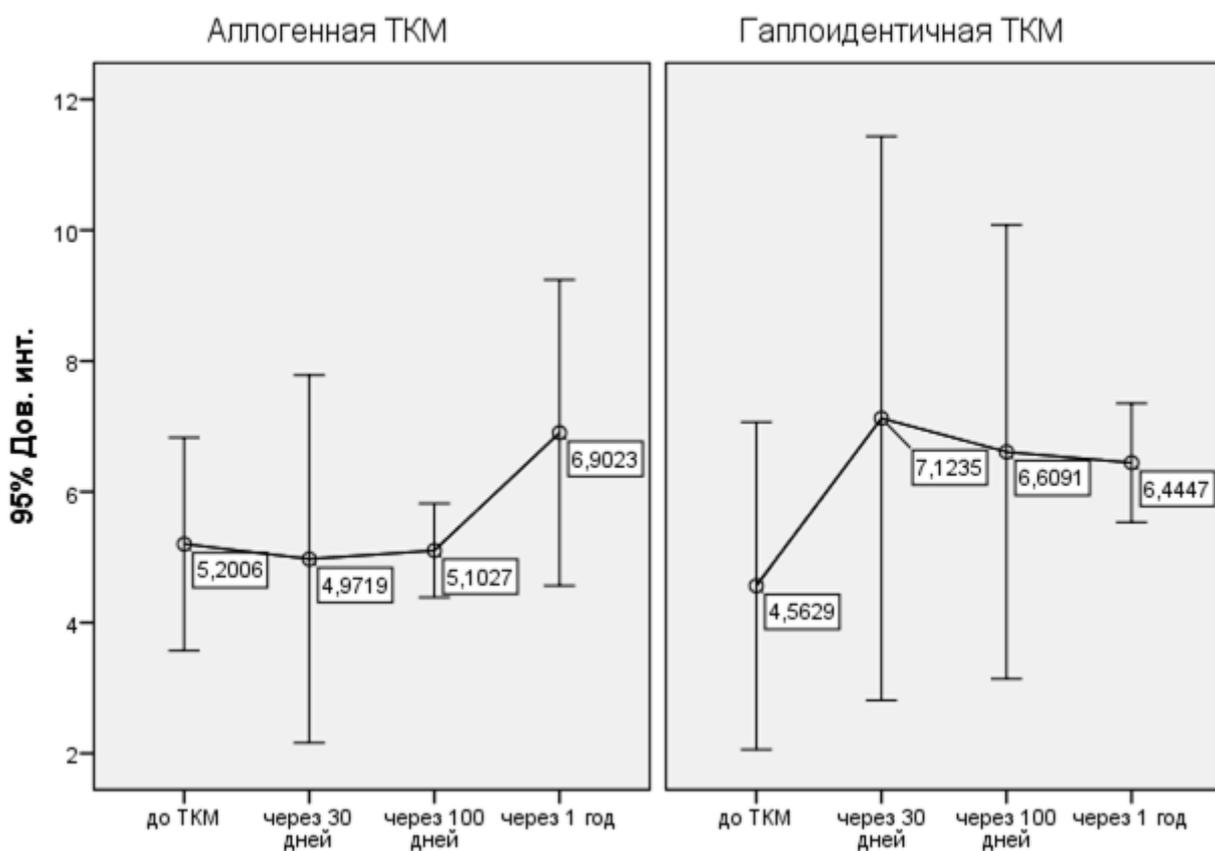


Рисунок 7 – Динамика показателей лейкоцитов ($10^9/л$) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

При анализе показателей общего белка у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом было выявлено, что лица, перенесшие гаплоидентичную трансплантацию костного мозга, на 30-й и 100-й день наблюдения имели достоверное снижение общего белка в динамике по критерию Фридмана ($\chi^2=20,802$, $df=3$, $p=0,0001$), в то время как у пациентов после аллогенной трансплантации, несмотря на некоторое снижение общего белка, достоверного изменения выявлено не было ($p=0,044$).

Данные визуализированы на рисунке 8, где отражено значительное снижение уровня белка в динамике у пациентов с острым миелобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

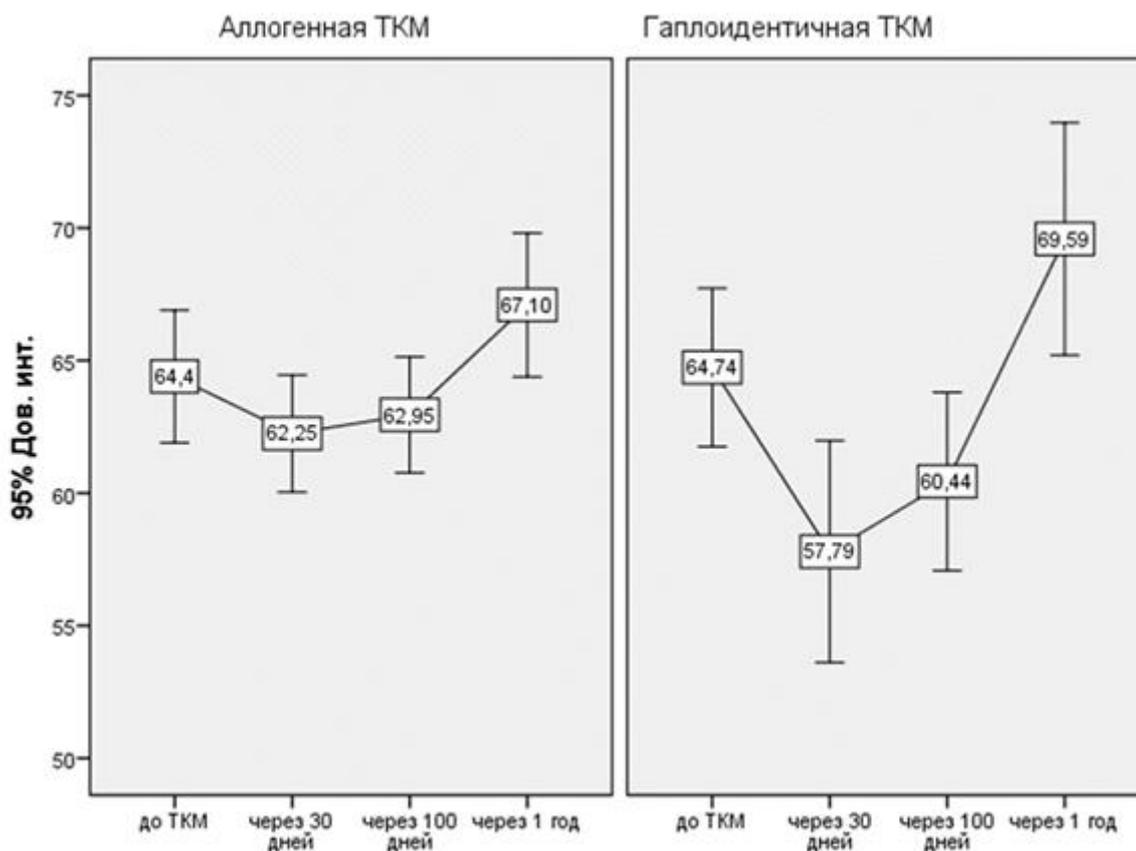


Рисунок 8 – Динамика показателей общего белка (г/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

При проведении апостериорного сравнения уровня общего белка у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом на всех отрезках времени были выявлены статистически значимые отличия уровня общего белка. Так, показатели у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом до трансплантации и через 30 дней после трансплантации имели уровень значимости $p=0,00029$, до трансплантации и через 100 дней $p=0,050$, до трансплантации и через 1 год $p=0,035$.

При этом показатели через 30 дней и через 100 дней после трансплантации, через 30 дней и через 1 год после трансплантации, через 100 дней и через 1 год после трансплантации у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом, также достоверно отличались друг от друга ($p=0,048$, $p=0,0001$, $p=0,001$).

Полученные изменения уровня общего белка у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом свидетельствовали о повышенном катаболизме общего белка, обусловленном снижением веса после трансплантации, что также отмечено другими авторами [71].

Схожая тенденция отмечалась при изучении уровня альбумина, который незначительно, но все же был ниже среди пациентов после гаплоидентичной трансплантации, особенно через 30 дней после трансплантации костного мозга, $p=0,066$ (рисунок 9).

Полученные результаты, возможно, свидетельствовали о реакции изменения альбумина на фебрильную нейтропению в ранний период после трансплантации костного мозга, что также было изучено в зарубежных исследованиях [226].

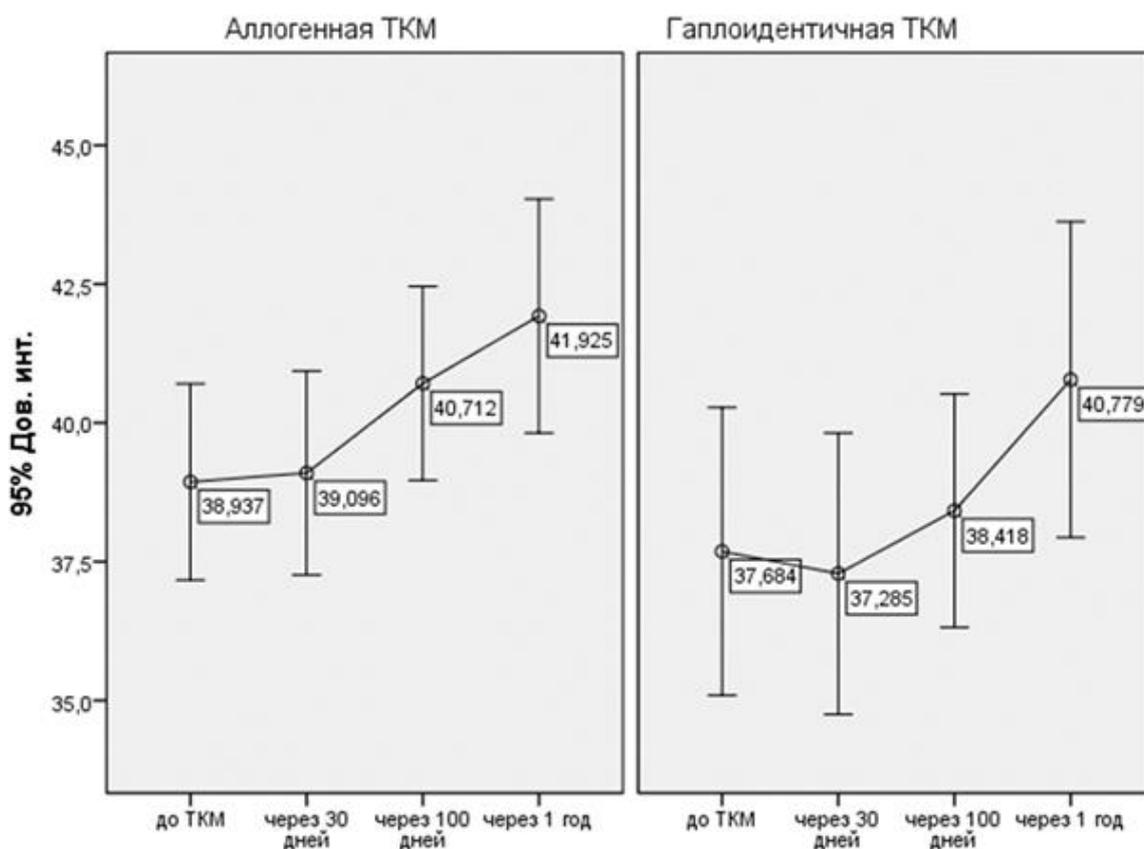


Рисунок 9 – Динамика показателей альбумина (г/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Учитывая, что у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга часто отмечались диспепсические

нарушения в виде тошноты и рвоты, нами был проведен анализ уровня калия и натрия плазмы крови [75,227]. Сравнение уровня калия по критерию Фридмана в подгруппе больных после аллогенной трансплантации ($p=0,554$) и в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($p=0,046$) показало отсутствие статистически значимых результатов (рисунок 10).

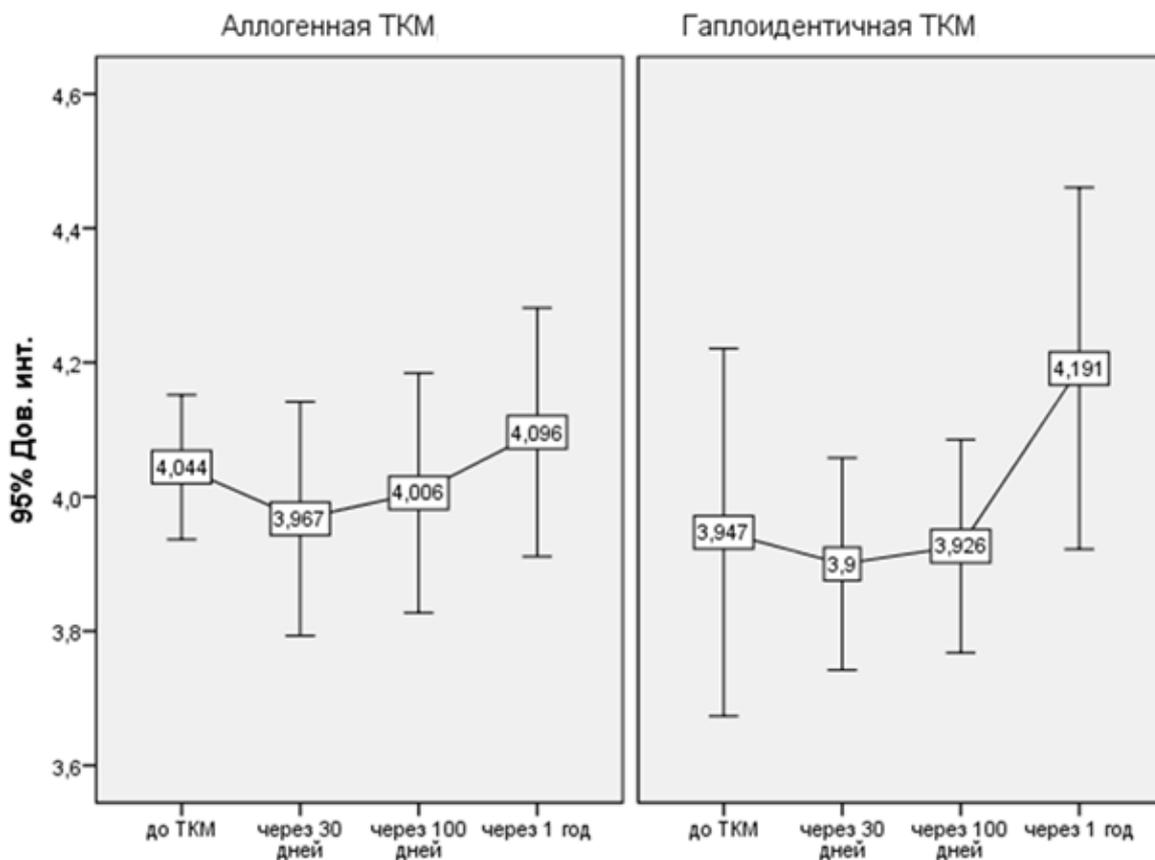


Рисунок 10 – Динамика уровня калия (ммоль/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Однако сравнительный анализ по критерию Фридмана у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом показал, что при гаплоидентичной трансплантации костного мозга уровень натрия в динамике достоверно различался ($\chi^2=14,579$, $df=3$, $p=0,002$) и в сравнении с показателем до трансплантации был наиболее низким через 30 дней после трансплантации ($p=0,005$) и наиболее высоким через 1 год после трансплантации костного мозга ($p=0,046$).

Развитие гипонатриемии у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, возможно, было связано со снижением объема жидкости ввиду сниженного аппетита, рвоты, диареи и трудностей приема пищи в результате осложнений после гаплоидентичной трансплантации костного мозга [75]. При этом у исследуемых пациентов после аллогенной трансплантации костного

мозга достоверных изменений не было, $p=0,068$. Данные представлены на рисунке 11.

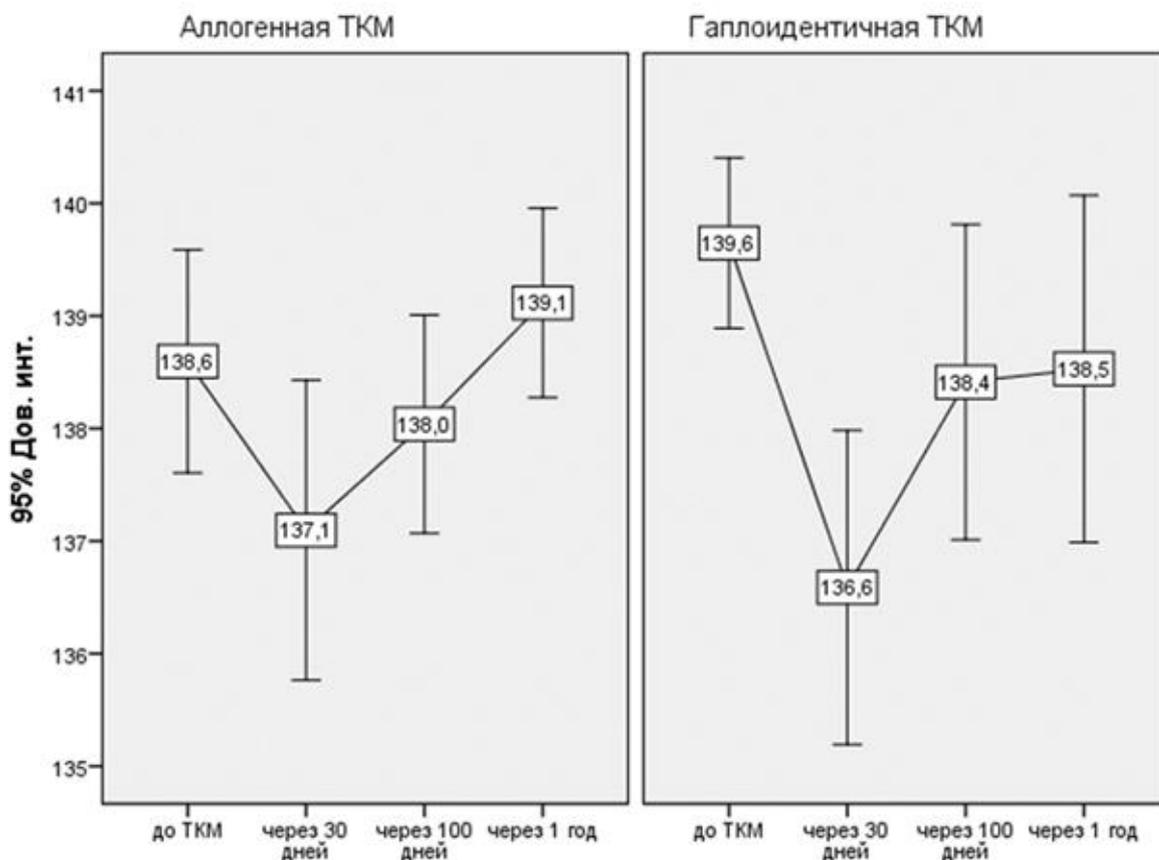


Рисунок 11 – Динамика уровня натрия (ммоль/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом показал, что в подгруппе пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию костного мозга, по сравнению с пациентами после аллогенной трансплантации, было достоверное снижение уровня общего белка через 30 дней и через 100 дней после трансплантации, и снижение уровня натрия через 30 дней после трансплантации костного мозга.

3.3.2 Осложнения после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом

В дальнейшем, в группе больных острым миелобластным лейкозом мы исследовали осложнения после трансплантации костного мозга.

Анализ данных показал, что из всех 119 исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом у 101 больного развились осложнения после трансплантации костного мозга. Так, среди 101 больного с осложнениями после трансплантации, 55 больных составили подгруппу после аллогенной

трансплантации (84,61%) и 46 пациентов составили подгруппу после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (85,18%), $p=0,931$.

Анализируя виды развившихся осложнений у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом было выявлено, что частота реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисфункции трансплантата, развитие сепсиса, случаев рецидива после трансплантации, а также случаев геморрагического цистита в обеих подгруппах не имели статистически значимых различий. Данные визуализированы на рисунке 12.

При этом случаи развития сепсиса, дисфункции трансплантата и случаев геморрагического цистита, как визуализировано на рисунке 12, чаще встречались после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

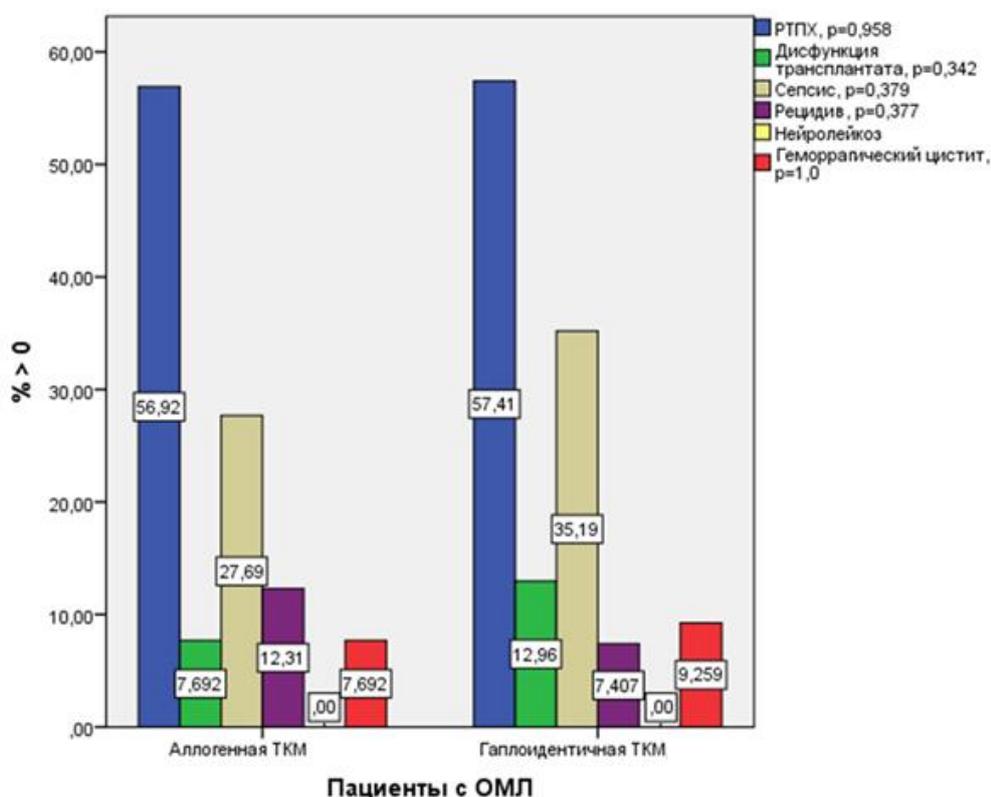


Рисунок 12 – Частота осложнений у больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Следует отметить, среди всех 119 исследуемых больных острым миелобластным лейкозом у 18 больных отсутствовали вышеуказанные осложнения, из которых в 10 случаях (15,3%) были пациенты после аллогенной трансплантации и 8 случаях (14,8%) - после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Наиболее частым осложнением, вне зависимости от вида трансплантации, было развитие реакции «трансплантат против хозяина», который имел каждый второй пациент с острым миелобластным лейкозом, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Учитывая данные зарубежных исследований и большую частоту данного осложнения, мы провели дополнительный анализ данных в зависимости от развития либо отсутствия осложнения реакция «трансплантат против хозяина» среди исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом [228]. Результаты исследования показали, что у 68 исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга развилось осложнение реакция «трансплантат против хозяина», в то время как у 51 больного с острым миелобластным лейкозом данного осложнения не наблюдалось.

Сравнительный анализ по уровню креатинина показал наличие достоверных различий креатинина (креатинин до трансплантации $p=0,003$, креатинин после трансплантации $p=0,128$, креатинин через 100 дней после трансплантации $p=0,007$, креатинин через 1 год после трансплантации $p=0,004$) и показателей скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ через 1 год после трансплантации костного мозга в зависимости от развития осложнения реакция «трансплантат против хозяина» (скорость клубочковой фильтрации до трансплантации $p=0,160$, скорость клубочковой фильтрации после трансплантации $p=0,233$, скорость клубочковой фильтрации через 100 дней после трансплантации $p=0,065$, скорость клубочковой фильтрации через 1 год после трансплантации $p=0,022$). Однако следует отметить, что уровень креатинина у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом с развитием осложнения реакция «трансплантат против хозяина» был достоверно ниже, в сравнении с уровнем креатинина у пациентов без осложнения реакция «трансплантат против хозяина», что визуализируется на рисунке 13.

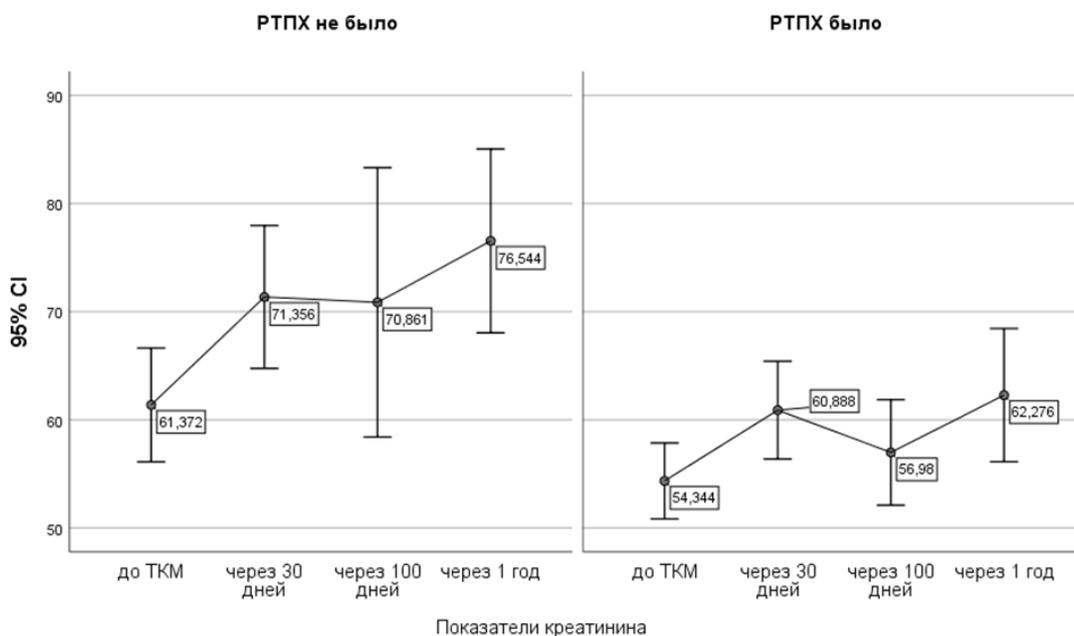


Рисунок 13 – Уровень креатинина (мкмоль/л) у больных острым миелобластным лейкозом в зависимости от наличия или отсутствия осложнения реакция «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга

В связи с выраженными различиями уровня креатинина в подгруппе больных с осложнением реакция «трансплантат против хозяина» и без, нами были проанализированы изменения массы тела у исследуемых пациентов до и после проведения трансплантации костного мозга, что, вероятно, могло явиться причиной вышеупомянутого снижения уровня креатинина у пациентов на фоне развития осложнения реакция «трансплантат против хозяина».

Анализ данных показал, что у 36 исследуемых пациентов имело место снижение массы тела в диапазоне от 1 до 17 килограммов через 30 дней после трансплантации костного мозга. Учитывая такой значительный разброс снижения веса у больных острым миелобластным лейкозом, нами было решено преобразовать количественную переменную в дихотомическую. Точкой отсечения было выбрано снижение массы тела на 10% и более от исходной. Таким образом, количество пациентов с потерей веса в 10% и более от исходного веса составило 14 пациентов с острым миелобластным лейкозом, из которых 13 пациентов имели осложнение реакция «трансплантат против хозяина» и 1 пациент был без данного осложнения.

Так, результаты исследования показали, что пациенты с острым миелобластным лейкозом, страдающие развитием осложнения реакция «трансплантат против хозяина», имели достоверное снижение массы тела через 30 дней после трансплантации костного мозга ($\chi^2=8,264$, $df=1$, $p=0,004$), в сравнении с пациентами без развития данного осложнения после трансплантации. С целью выявления взаимосвязи этих изменений с уровнем креатинина нами был проведен корреляционный анализ по Спирмену (рисунок 14).

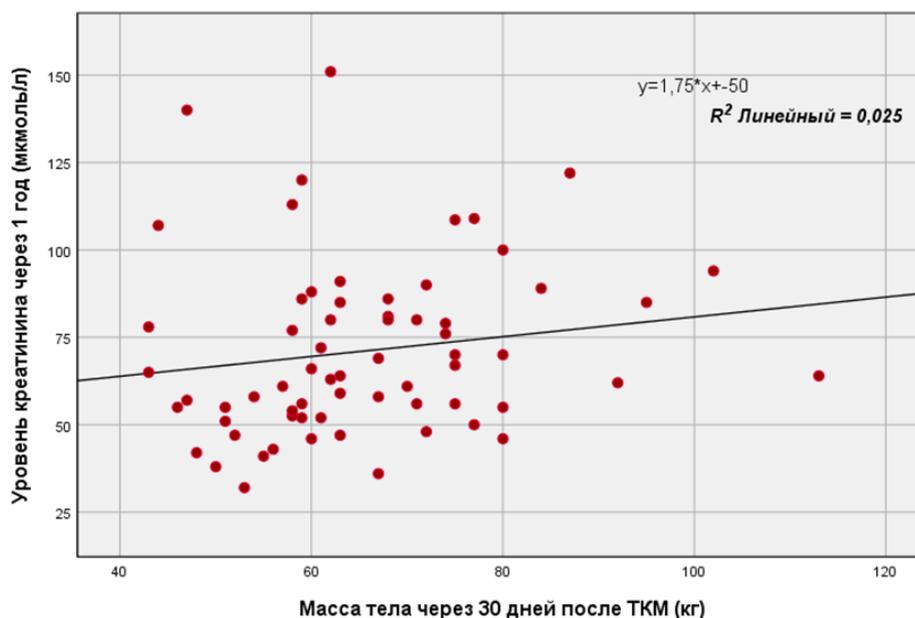


Рисунок 14 – Корреляционный анализ по Спирмену у пациентов с острым миелобластным лейкозом

Данные корреляционного анализа по Спирмену показали положительную корреляционную взаимосвязь уровня креатинина с массой тела после трансплантации костного мозга (сила корреляционной связи $\rho=0,245$, $p=0,046$, коэффициент детерминации 2,5%). Полученные результаты согласуются с данными литературы, где описывают взаимосвязь веса, в том числе мышечной массы с уровнем креатинина [229].

Таким образом, изучение осложнений после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом не показали достоверных различий. Следует отметить, что случаи развития сепсиса, дисфункции трансплантата и случаев геморрагического цистита, как визуализировано на рисунке 14, чаще встречались после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

При этом результаты исследования показали, что исследуемые пациенты с острым миелобластным лейкозом, страдающие развитием осложнения реакция «трансплантат против хозяина», имели достоверное снижение массы тела через 30 дней после трансплантации костного мозга ($\chi^2=8,264$, $df=1$, $p=0,004$), в сравнении с пациентами без развития данного осложнения после трансплантации, что в свою очередь могло повлиять на экскрецию сывороточного креатинина и скрыто протекающих почечных нарушений.

3.3.3 Динамика клинико-лабораторных показателей у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга

В дальнейшем, согласно дизайну исследования, нами были проанализированы лабораторные данные исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом, перенесших трансплантацию костного мозга.

Всем 62 пациентам с острым лимфобластным лейкозом, включенным в исследование, была проведена трансплантация костного мозга и в последующем был проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных данных в зависимости от вида трансплантации костного мозга.

Так, 33 пациента с острым лимфобластным лейкозом, которым была проведена аллогенная трансплантация костного мозга, составили первую подгруппу, и 29 пациентов, которым была проведена гаплоидентичная трансплантация костного мозга, составили вторую подгруппу сравнения.

Всем исследуемым пациентам с острым лимфобластным лейкозом, также как у пациентов с острым миелобластным лейкозом, проводилась оценка нейтрофильного приживления после трансплантации костного мозга.

Полученные результаты у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом имели статистически значимые различия среди пациентов после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Так, в подгруппе исследуемых пациентов после аллогенной трансплантации медиана данных нейтрофильного приживления составила 15 суток (Q1-10, Q3-19), в то время как у пациентов после гаплоидентичной трансплантации

медиана дня приживления составила 19 суток (Q1-16, Q3-21, U=307,5, Z=-2,437, p=0,015).

Согласно дизайну исследования, как было упомянуто ранее, лабораторные данные у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом изучались через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга с оценкой таких показателей, как уровень гемоглобина, лейкоцитов, общего белка, альбумина, калия и натрия.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом через 30 дней после трансплантации костного мозга не отразил статистически значимых различий. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 30 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 30 дней после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	88,6	72-107	88,6	68-102,5	0,949
	Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,5	1,3-6,7	3,2	0,5-5,4	0,498
	Общий белок (г/л)	65,9	55,1-70	64,4	56,4-69,1	0,370
	Альбумин (г/л)	40,83	34,5-45	38,96	30,6-44,5	0,597
	Калий (ммоль/л)	3,9	3,4-4,1	3,96	3,4-4,1	0,984
	Натрий (ммоль/л)	137,4	134,5-139	137,11	134,5-140	0,446

Однако результаты сравнительного анализа лабораторных показателей через 100 дней показали статистически значимые различия между исследуемыми больными, перенесшими аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга.

Пациенты, перенесшие гаплоидентичную трансплантацию, имели достоверное снижение уровня альбумина и более высокие показатели уровня гемоглобина по сравнению с больными после аллогенной трансплантации костного мозга. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 100 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 100 дней после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	98,8	81,5-121	116,8	101,2-136,5	0,014*
	Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,7	4,1-9,1	5,9	4,0-6,9	0,992
	Общий белок (г/л)	60,2	54,5-65,7	58	56,2-68,7	0,421
	Альбумин (г/л)	40,15	35-45,75	37,55	29-25-44,5	0,050*
	Калий (ммоль/л)	4,18	3,8-4,5	4,01	3,9-4,5	0,836
	Натрий (ммоль/л)	137,68	135,2-140	136,79	136-140,7	0,798

* – статистически значимый результат

Анализ результатов у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом спустя 1 год после трансплантации показал, что в подгруппе больных, перенесших гаплоидентичную трансплантацию, сохранились значимые различия уровня гемоглобина, что в настоящий момент является недостаточно изученной областью в онкогематологии (таблица 11) [230].

При этом спустя 1 год у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом, в сравнении с данными через 100 дней, продолжалось снижение уровня альбумина после гаплоидентичной трансплантации и в дополнение уровень общего белка через 1 год стал также снижаться после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Это подтверждается сравнением по критерию Манна-Уитни, где уровень общего белка через 1 год у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации был выше по сравнению с уровнем общего белка у пациентов после гаплоидентичной трансплантации ($U=126$, $Z=-2,219$, $p=0,022$).

Данные изменения показателей альбумина и общего белка через 1 год после трансплантации костного мозга у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом, возможно, являются результатом усиленного катаболизма после гаплоидентичной трансплантации, что также отмечено в исследованиях других авторов [71]. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 1 год после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 1 год после ТКМ	Гемоглобин (г/л)	116,3	107,7-125,2	125,9	111-144,2	0,026*
	Лейкоциты (10^9 /л)	5,3	3,7-5,9	11,6	3,0-12,5	0,433
	Общий белок (г/л)	69,9	64,0-75,7	62,3	50,4-72	0,022*
	Альбумин (г/л)	40,36	35,1-47	33,98	24,7-41,7	0,048*
	Калий (ммоль/л)	3,8	3,5-4,2	4,22	3,9-4,5	0,076
	Натрий (ммоль/л)	138,8	136,5-141	137,21	135-140,2	0,173
* – статистически значимый результат						

В дальнейшем, нами был проведен анализ лабораторных показателей у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом в динамике временного интервала от исходного до 1 года после трансплантации костного мозга.

Согласно дизайну исследования, лабораторные данные пациентов с острым лимфобластным лейкозом изучались по критерию Фридмана, через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга в сравнении с показателями до трансплантации.

Так, анализ уровня гемоглобина, как визуализировано на рисунке 20, показал, что у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации

костного мозга, наблюдалась тенденция к повышению его уровня в течение года. Сравнительный анализ по критерию Фридмана также показал достоверные различия уровня гемоглобина после аллогенной трансплантации ($\chi^2=17,780$, $df=3$, $p=0,000488$), и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=34,714$, $df=3$, $p=0,0001$). Данные представлены на рисунке 15.

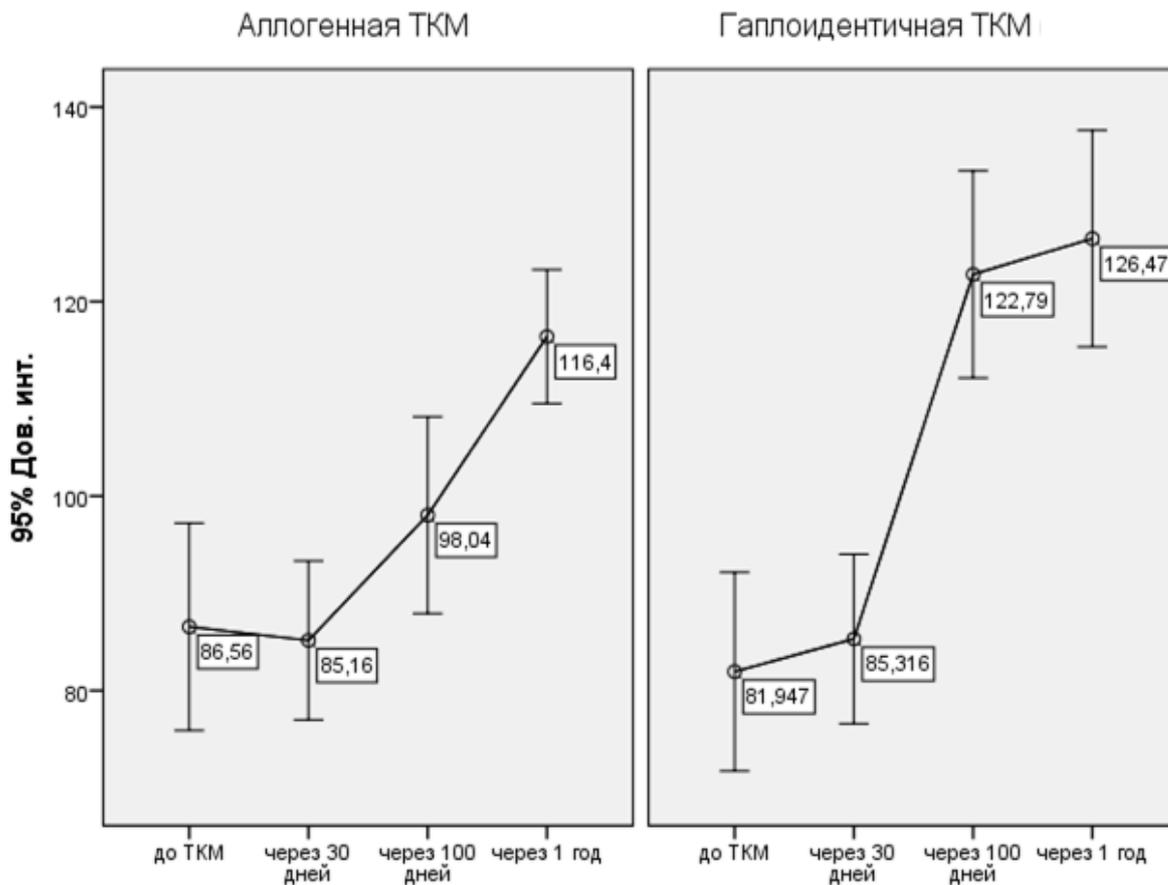


Рисунок 15 – Показатели гемоглобина (г/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Результаты исследования уровня лейкоцитов у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом показали статистически значимые различия после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=12,270$, $df=3$, $p=0,007$) по сравнению с данными пациентов после аллогенной трансплантации ($\chi^2=5,488$, $df=3$, $p=0,139$), (рисунок 16).

При этом, как визуализировано на рисунке 16, у исследуемых пациентов после гаплоидентичной трансплантации наблюдался более высокий прирост уровня лейкоцитов к концу года по сравнению с больными после аллогенной трансплантации, что может быть обусловлено лучшим приживлением гемопоэтических стволовых клеток.

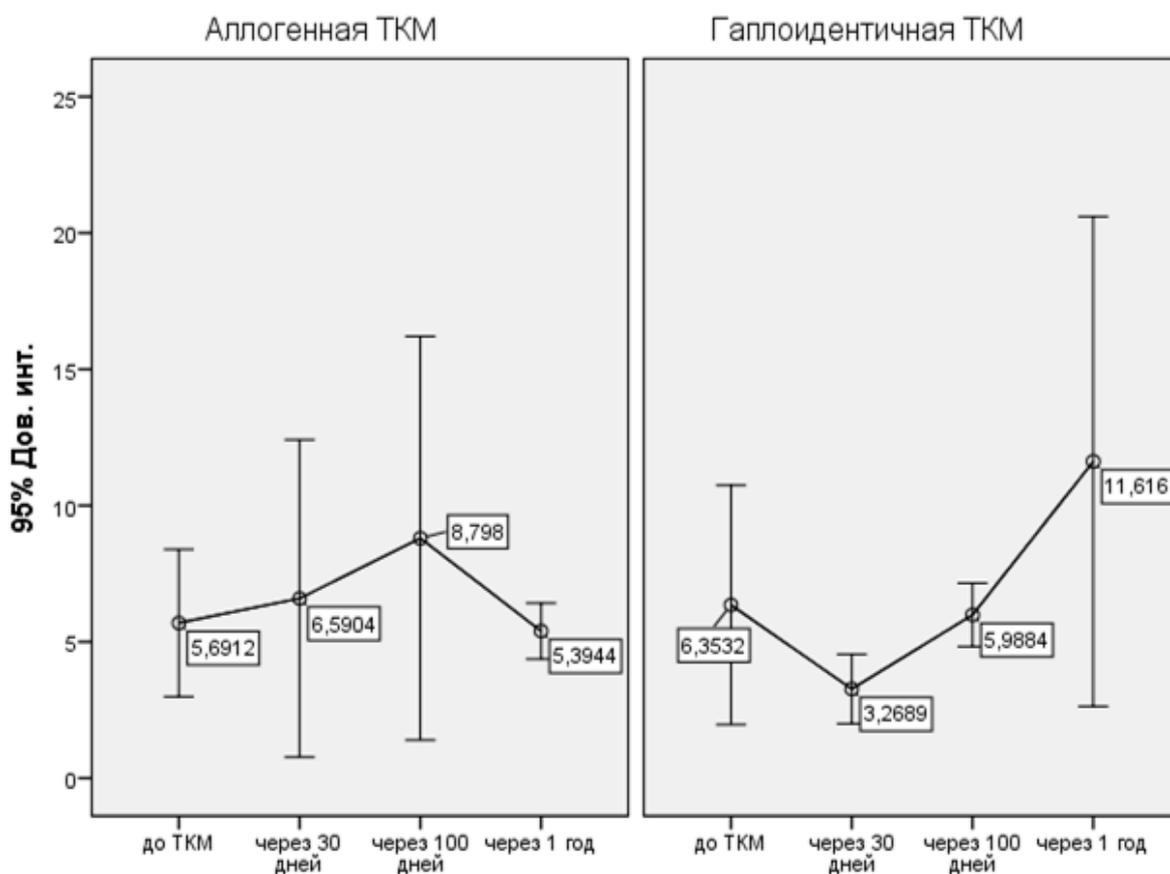


Рисунок 16 – Показатели лейкоцитов ($10^9/\text{л}$) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Анализируя изменения лабораторных данных в динамике по критерию Фридмана, нами были выявлены следующие статистически значимые результаты. Выявлено достоверное снижение уровня общего белка среди пациентов после аллогенной трансплантации ($\chi^2=10,922$, $df=3$, $p=0,0121$), с наиболее низким показателем через 100 дней после трансплантации костного мозга (рисунок 17).

При проведении апостериорного сравнения было выявлено, что уровень общего белка через 100 дней после трансплантации достоверно отличался от его значения через 1 год после трансплантации ($p=0,023$), что обусловлено значительным его приростом через год.

Среди исследуемых пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга достоверных изменений уровня общего белка в динамике выявлено не было ($p=0,191$), однако, как визуализируется на рисунке 17, отмечается схожая тенденция снижения общего белка через 100 дней с отсутствием значительного прироста данного показателя через 1 год после трансплантации.

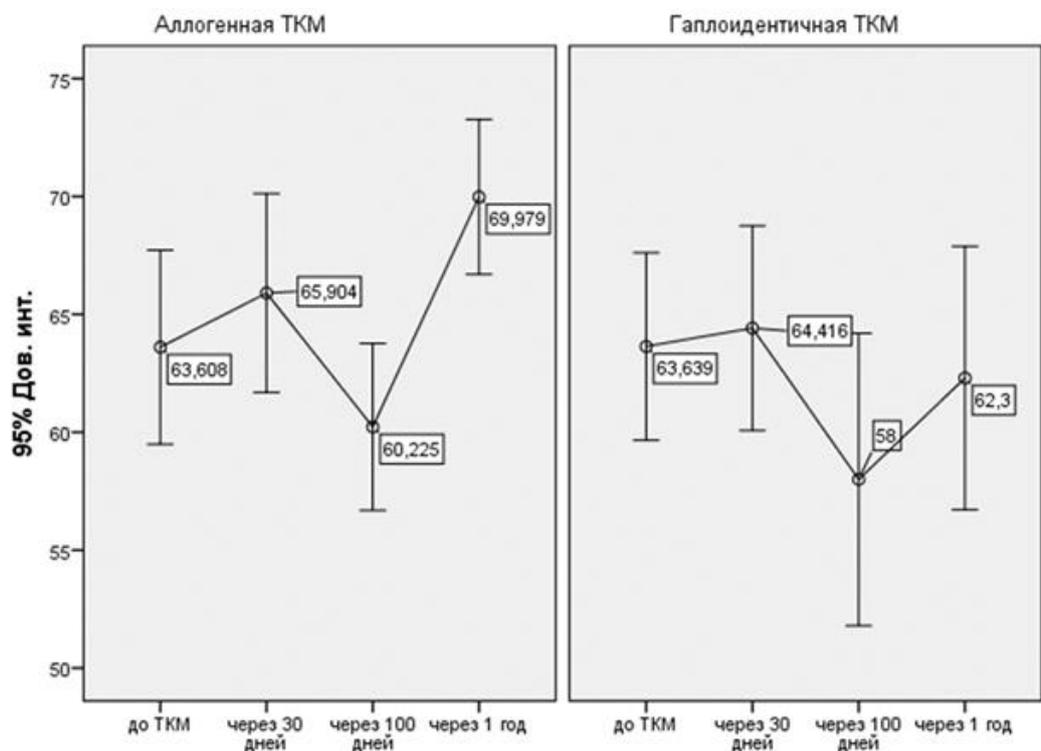


Рисунок 17 – Показатели общего белка (г/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

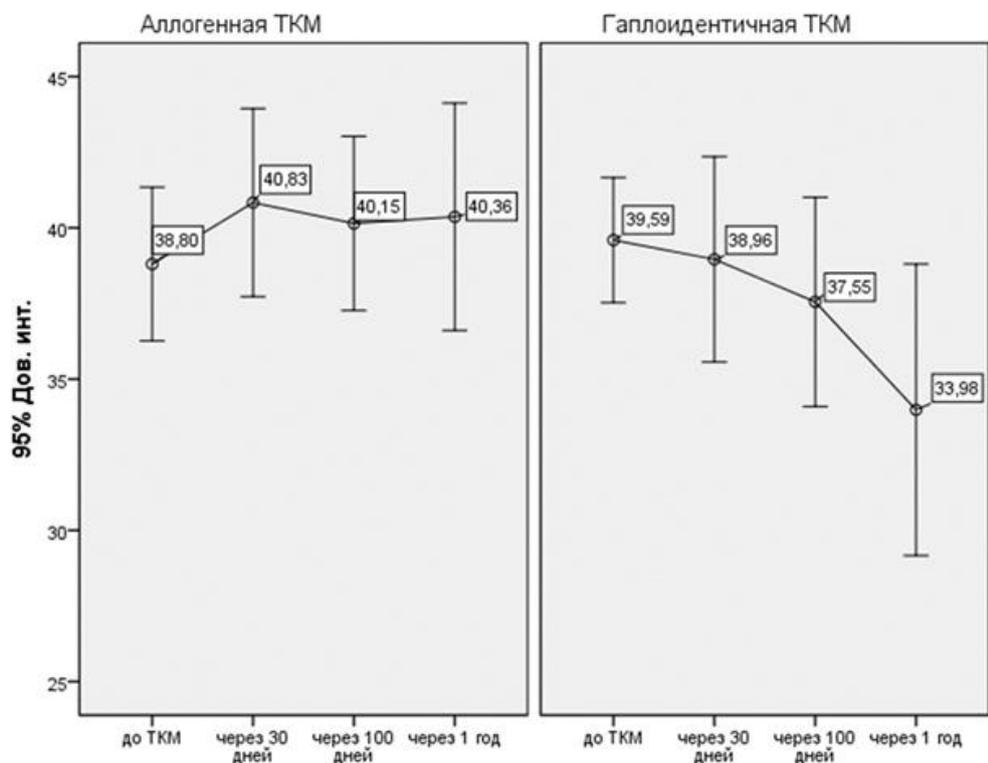


Рисунок 18 – Динамика показателей альбумина (г/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

На основании рисунка 18, также нами были выявлены изменения уровня альбумина среди исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. При этом сравнительный анализ в динамике по критерию Фридмана не выявил статистически значимых результатов, как среди исследуемых пациентов после аллогенной трансплантации, так и среди исследуемых пациентов после гаплоидентичной трансплантации.

Однако, как представлено на рисунке 18, у исследуемых пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга уровень альбумина был статистически ниже через 100 дней ($U_{100 \text{ дней}}=274, Z=-1,967, p=0,05$) и через 1 год ($U_{1 \text{ год}}=154, Z=-1,980, p=0,048$).

Анализ уровня калия у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом показал, что при сравнении в динамике статистически значимых результатов выявлено не было (уровень калия после аллогенной трансплантации $p=0,623$, уровень калия после гаплоидентичной трансплантации $p=0,667$), (рисунок 19).

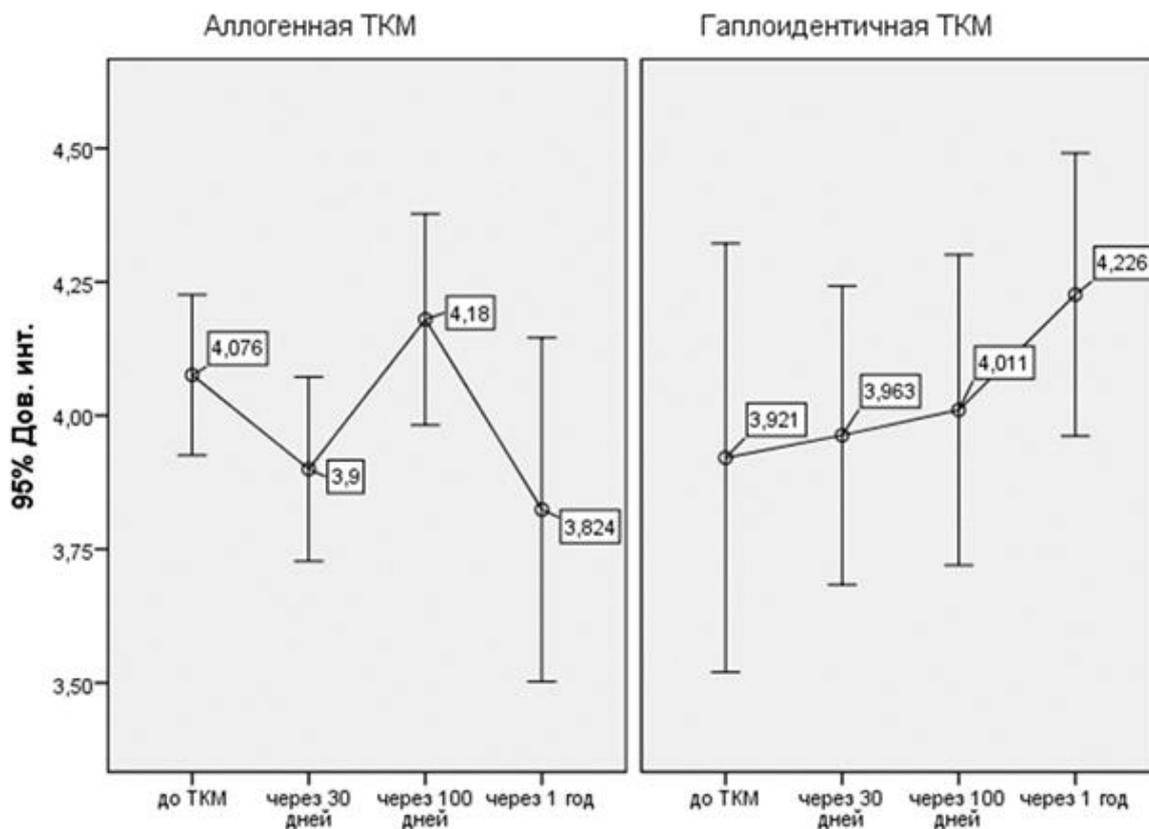


Рисунок 19 – Динамика уровня калия (ммоль/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Схожие результаты были выявлены при сравнительном анализе натрия (уровень натрия после аллогенной трансплантации $p=0,102$, уровень натрия после гаплоидентичной трансплантации $p=0,410$) (рисунок 20).

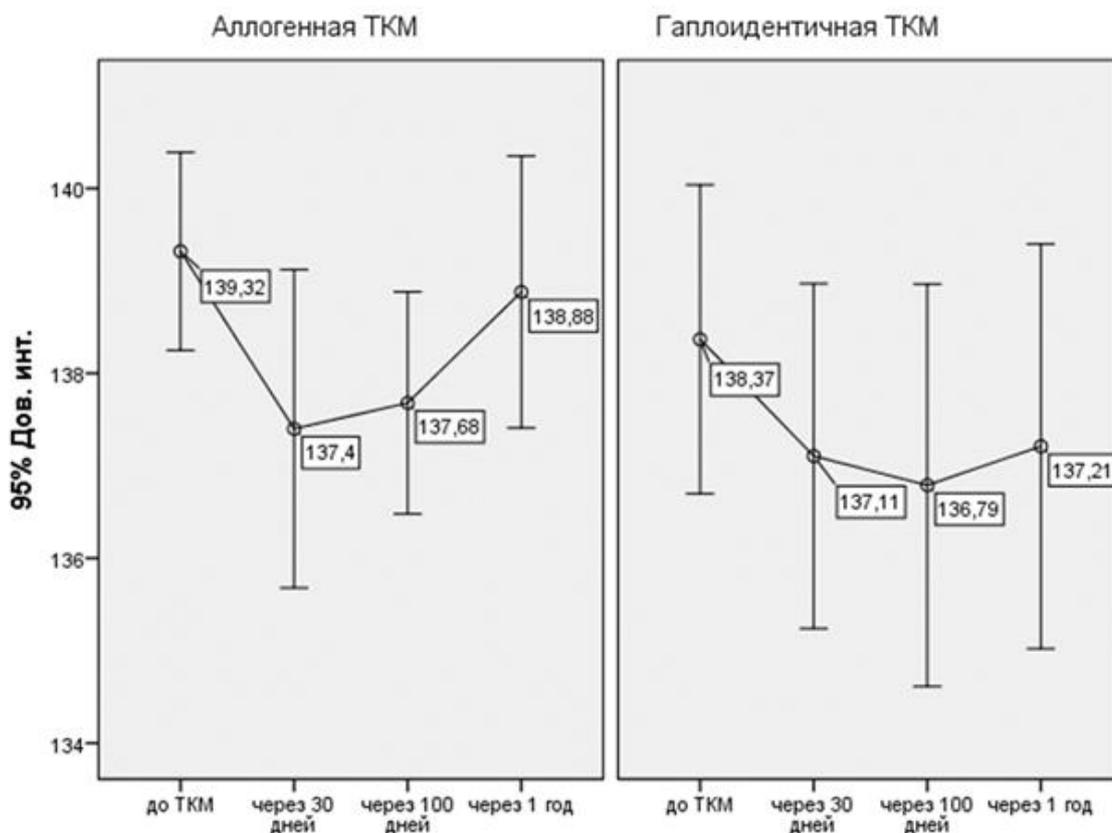


Рисунок 20 – Динамика показателей натрия (ммоль/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга в зависимости от вида трансплантации

Таким образом, результаты исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показали, что после проведения трансплантации костного мозга у пациентов имелись изменения лабораторных показателей на 30-й, 100-й день после трансплантации костного мозга по сравнению с данными до трансплантации.

При этом при проведении гаплоидентичной трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом было выявлено более длительное нейтрофильное приживание, тенденция к снижению уровня общего белка через 100 дней и снижение альбумина через 100 дней и через 1 год.

3.3.4 Осложнения после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом

В последующем, так же как в группе исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом, нами были проанализированы осложнения после трансплантации костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

Так, среди всех 62 исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом у 51 пациента развились осложнения после трансплантации костного мозга (82,3%, 95%ДИ 72,8 - 91), из которых 24 случая (72,72%) были после аллогенной трансплантации и 27 случаев (93,1%) после гаплоидентичной

трансплантации костного мозга ($\chi^2=4,391$, $df=1$, $p=0,036$, $\Phi I=0,226$, $OШ=0,781$, $ДИ95\% 0,620-0,984$).

Осложнения были представлены в виде реакции «трансплантат против хозяина», дисфункции трансплантата, сепсиса, рецидива заболевания, нейрорлейкоза и развития геморрагического цистита. Частота случаев осложнений у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом представлена на рисунке 21.

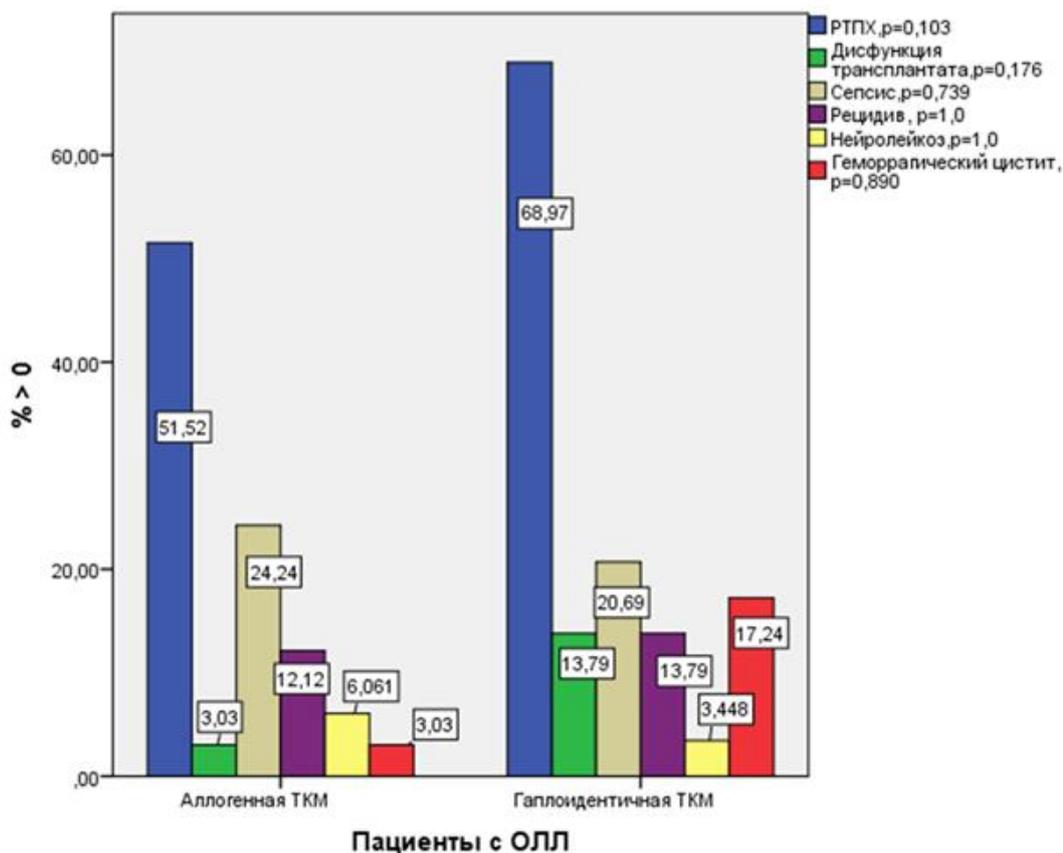


Рисунок 21 – Частота осложнений у больных острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Обращает внимание то, что частота таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина», дисфункция трансплантата и случаи геморрагического цистита были значительно выше среди исследуемых пациентов после гаплоидентичной трансплантации по сравнению с больными после аллогенной трансплантации (рисунок 21). При этом сравнительный анализ данных осложнений у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом после трансплантации не показал статистически значимых различий.

Анализируя полученные результаты, также следует отметить, что среди всех 62 пациентов с острым лимфобластным лейкозом в 11 случаях (17,7%) отсутствовали такие осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина», дисфункция трансплантата, сепсис, рецидив заболевания, нейрорлейкоз и развитие геморрагического цистита, из которых в 9 случаях (27,27%) были

пациенты после аллогенной трансплантации и 2 пациента (6,89%) были после гаплоидентичной трансплантации.

Следует подчеркнуть, что наиболее частым осложнением, вне зависимости от вида трансплантации, у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом было развитие осложнения реакция «трансплантат против хозяина» [231], что визуализировано на рисунке 21. В связи с чем у данных пациентов с острым лимфобластным лейкозом мы провели сравнительный анализ лабораторных данных в зависимости от развития данного осложнения.

Так, среди исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга у 36 пациентов развилось осложнение реакция «трансплантат против хозяина», в то время как у 26 пациентов данного осложнения не наблюдалось.

Однако данный сравнительный анализ не показал статистически значимых результатов и на всех точках исследования достоверно не различался: уровень креатинина (до трансплантации $p=0,420$, через 30 дней $p=0,122$, через 100 дней $p=0,808$, через 1 год $p=0,826$), уровень мочевины (до трансплантации $p=0,272$, через 30 дней $p=0,091$, через 100 дней $p=0,821$, через 1 год $p=0,932$), уровень мочевой кислоты (до трансплантации $p=0,416$, через 30 дней $p=0,132$, через 100 дней $p=0,926$, через 1 год $p=0,499$), уровень щелочной фосфатазы (до трансплантации $p=0,275$, через 30 дней $p=0,544$, через 100 дней $p=0,801$, через 1 год $p=0,643$), уровень скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (до трансплантации $p=0,960$, через 30 дней $p=0,411$, через 100 дней $p=0,906$, через 1 год $p=0,566$) и уровень скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта (до трансплантации $p=0,674$, через 30 дней $p=0,638$, через 100 дней $p=0,892$, через 1 год $p=0,593$).

Таким образом, изучение влияния посттрансплантационных осложнений у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показало, что такие осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина», дисфункция трансплантата, сепсис, рецидив заболевания, нейролейкоз и развитие геморрагического цистита, не имели влияния на функции почек.

При этом следует подчеркнуть, что наиболее частым осложнением, вне зависимости от вида трансплантации костного мозга, у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом было развитие осложнения реакция «трансплантат против хозяина», который не показал статистически значимых различий на таких точках исследования, как уровень креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы и уровень скорости клубочковой фильтрации.

3.4 Осложнение острое почечное повреждение у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга

С целью осуществления следующей задачи мы провели анализ по такой конечной точке, как острое повреждение почек (ОПП), зарегистрированное в течение 30 дней после трансплантации костного мозга.

Среди группы из 181 исследуемого пациента с острым лейкозом было зарегистрировано 9 случаев (4,97%) острого повреждения почек после трансплантации костного мозга [232]. Частота встречаемости ОПП в нашем исследовании совпадает с данными зарубежных исследователей [109].

Нами был проведен сравнительный анализ по уровню бета-2 микроглобулина после трансплантации костного мозга между группой больных острым лейкозом без развития острого повреждения почек ($n=71$) и группой больных острым лейкозом с развитием осложнения острое повреждение почек ($n=9$).

Результаты сравнительного анализа по критерию Манна-Уитни у исследуемых больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга показали, что в группе пациентов с острым почечным повреждением показатели бета-2 микроглобулина были достоверно выше по сравнению с группой больных без острого повреждения почек ($Q1-0,36$, $Q3-1,36$, $U=31,0$, $Z=-4,650$, $p=0,000003$).

Наряду с оценкой бета-2 микроглобулина, у исследуемых больных обеих групп нами был проведен сравнительный анализ уровня альбумин-креатининового соотношения и сывороточного креатинина.

Так, результаты сравнительного анализа показали достоверное повышение уровня альбумин-креатининового соотношения ($Q1-2,2$, $Q3-3,4$, $U=187,0$, $Z=-2,491$, $p=0,013$) и уровня сывороточного креатинина ($Q1-50,22$, $Q3-81,75$, $U=160,5$, $Z=-2,422$, $p=0,015$) в группе больных острым лейкозом с развитием осложнения острое повреждение почек после трансплантации костного мозга по сравнению с больными без острого повреждения почек [98,233].

В дальнейшем, нами были рассмотрены такие показатели, как вид лейкоза ($p=0,254$), развитие сепсиса до трансплантации ($p=0,940$), рецидив до трансплантации ($p=0,181$), нейрорлейкоз до трансплантации ($p=0,324$), гиперлейкоцитоз до трансплантации ($p=0,720$), осложнение реакция «трансплантат против хозяина» ($p=0,504$), которые не отразили статистически достоверных различий у исследуемых больных острым лейкозом в обеих группах.

При этом развитие осложнения дисфункция трансплантата в группе исследуемых больных с развитием осложнения острое повреждение почек было достоверно выше ($p=0,06$), и составило 33,3% случаев, тогда как в группе исследуемых больных без острого повреждения почек, случаи развития осложнения дисфункция трансплантата составили 5,6%, что совпадает с данными некоторых исследователей [234].

Следует отметить, что в группе исследуемых больных острым лейкозом с развитием осложнения острое почечное повреждение после трансплантации, 2 больных были после аллогенной трансплантации костного мозга (1,1%) и

7 больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (3,8%). Схожие данные по преобладанию острого повреждения почек у больных острым лейкозом, перенесших гаплоидентичную трансплантацию, были также отмечены в других исследованиях [235].

3.4.1 Прогнозирование и выживаемость больных острым лейкозом, осложненным острым почечным повреждением

С целью прогнозирования развития острого почечного повреждения у больных после трансплантации костного мозга нами был применен метод бинарной логистической регрессии, где зависимой переменной было развитие осложнения острое почечное повреждение.

Независимые переменные представляли собой: вид трансплантации костного мозга, возраст, гендерную принадлежность, вид лейкоза и наличие осложнений до трансплантации, таких как сепсис, рецидив до трансплантации, нейтролейкоз, отсутствие ремиссии, химиорезистентность, уровень бета-2 микроглобулина до трансплантации и через 30 дней после трансплантации, альбумин-креатининовое соотношение до трансплантации и через 30 дней после трансплантации, уровень щелочной фосфатазы до трансплантации и через 30 дней после трансплантации костного мозга.

Также в качестве независимых переменных были включены показатели уровня креатинина до трансплантации и расчётные данные скорости клубочковой фильтрации до трансплантации костного мозга.

Рассчитанная регрессионная модель включила в себя лишь две ковариаты, представленные в таблице 12.

Таблица 12 – Включенные в логистическое уравнение ковариаты

Ковариаты		Коэффициент регрессии, В
X1	Уровень креатинина до ТКМ	0,050
X2	Гаплоидентичная ТКМ	1,566
В	Константа	-6,993

На основании полученных расчётов нам удалось построить модель вероятности развития острого повреждения почек согласно формуле (2):

$$P=1/(1+e^{-z}), \text{ где } z=B+x1*a1+x2*a2 \quad (2)$$

где В – это константа

X1 – это Уровень креатинина до ТКМ

X2 – Гаплоидентичная ТКМ

Предсказанная вероятность развития острого почечного повреждения при проверке данного уравнения путем построения характеристических ROC кривых показала статистически значимый результат хорошего качества регрессионной модели.

Площадь под кривой для предсказанной вероятности $AUC=0,730$, $p=0,009$, 95%ДИ (0,558-0,903) с порогом отсечения, равным 0,11369 с чувствительностью 20%, специфичностью 93,6%, диагностической точностью 88,3%.

Специфичность и чувствительность рассчитанной модели вероятности развития ОПП после трансплантации костного мозга составили, соответственно, 93,6 и 20% (рисунок 22).

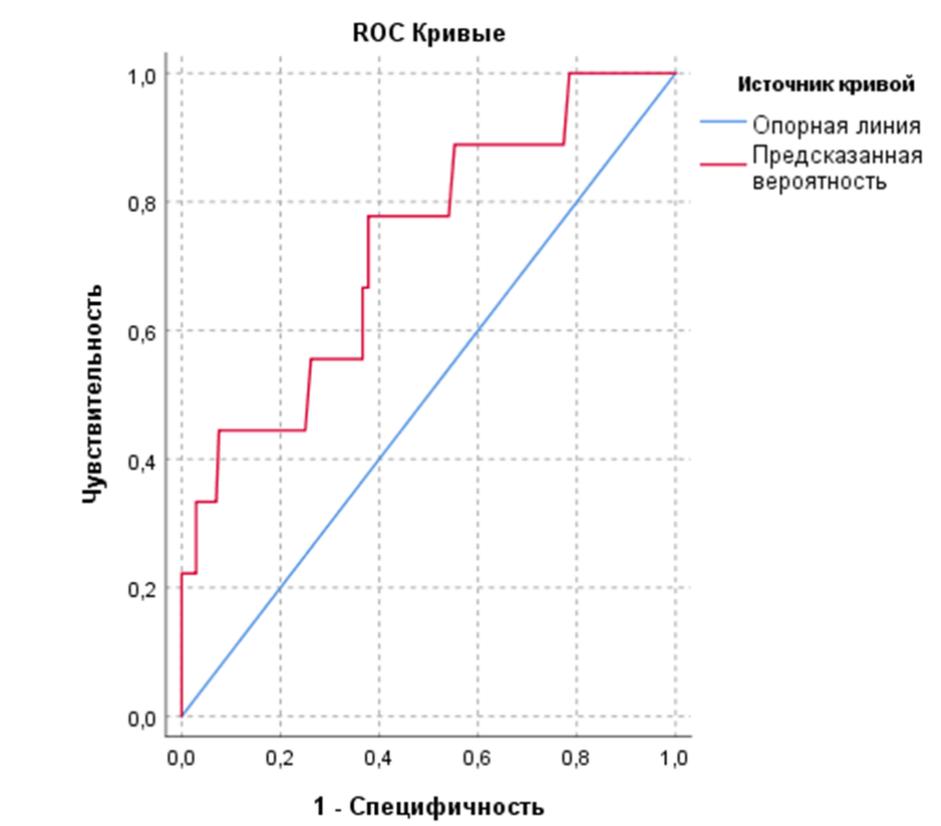


Рисунок 22 – ROC-кривая прогностической модели прогнозирования острого почечного повреждения у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга

В последующем нами был проведен анализ продолжительности жизни в зависимости от развития осложнения острое повреждение почек после трансплантации костного мозга (рисунок 23).

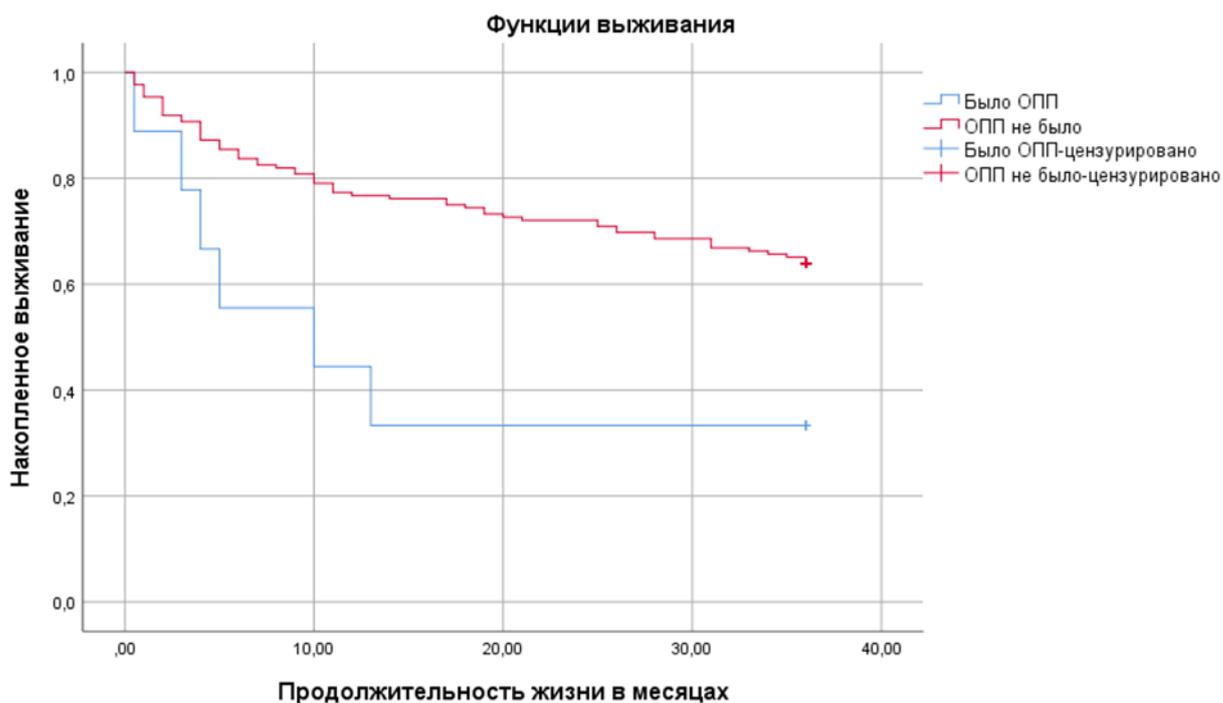


Рисунок 23 – Кривая выживаемости больных острым лейкозом в зависимости от развития осложнения острое повреждение почек после трансплантации костного мозга

Следует отметить, что летальный исход среди пациентов, у которых развилось острое почечное повреждение, имело место в 66,7% случаев, в то время как среди пациентов без острого почечного повреждения его частота составляла 36% ($p=0,065$). При построении кривой дожития и сравнения по Log Rank test было выявлено наличие достоверных различий, $\chi^2=5,768$, $df=1$, $p=0,016$ (рисунок 25).

3.5 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у исследуемых больных острым лейкозом

3.5.1 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у больных острым миелобластным лейкозом

Нами проведена оценка азотовыделительной функции почек у больных острым миелобластным лейкозом в зависимости от вида перенесенной трансплантации костного мозга (аллогенная или гаплоидентичная), на основании таких лабораторных показателей, как уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ и по формуле Кокрофта-Голта, с оценкой результатов через 30 дней, через 100 дней и через 1 год.

По данным сравнительного анализа уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ и по формуле Кокрофта-Голта, не имели статистически значимых результатов через 30 дней после трансплантации (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный поперечный анализ лабораторных данных больных острым миелобластным лейкозом через 30 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 30 дней после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	61,577	47,5-73	64,647	49-69	0,894
	Мочевина (ммоль/л)	5,0	3,125-5,35	3,8	2,23-5,05	0,268
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	245,1	157,75-303,75	260,3	163,75-308,25	0,635
	СКФ по СКД-ЕPI (мл/мин/1,73м ²)	119,23	108-135	114,29	108,5-131,5	0,779
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	139,9	114-165	135,3	107-157	0,938

В дальнейшем, сравнительный анализ лабораторных результатов у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом через 100 дней показал достоверное различие уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта со снижением показателей в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации по сравнению с данными после аллогенной трансплантации костного мозга (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом через 100 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 100 дней после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	63,2	50-66	68,3	56,5-84,4	0,039*
	Мочевина (ммоль/л)	4,8	3,325-5,65	5,3	3,65-6,0	0,644
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	261,7	202,75-298,75	298,7	227-365,5	0,129
	СКФ по СКД-ЕPI (мл/мин/1,73м ²)	116	109-113	110,7	91-126	0,299
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	132,0	113-163,5	122,9	93,5-140	0,079*

* – статистически значимый результат

При сравнительном анализе лабораторных данных у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом через 1 год, как в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации, так и в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, не было выявлено значимых различий, в том числе показателей креатинина и скорости клубочковой фильтрации, изменения которых наблюдались в течение года (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым миелобластным лейкозом через 1 год после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 1 год после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	67,2	51-80	69,8	53,25-84,5	0,754
	Мочевина (ммоль/л)	5,0	3,55-6,275	5,0	3,775-5,85	0,832
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	288,3	213,75-348	308,5	227,25-394,5	0,349
	СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	111,6	101,5-133	109,7	97,5-128,5	0,727
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	126,6	100,5-154,5	126,2	89-140	0,781

В дальнейшем нами был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей исследуемых больных острым миелобластным лейкозом в динамике временного интервала от исходного до 1 года после трансплантации костного мозга.

При исследовании уровня креатинина на всех временных отрезках у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной трансплантации костного мозга не было выявлено достоверных изменений его уровня, когда как после гаплоидентичной трансплантации были выявлены статистически значимые различия уровня креатинина в динамике по критерию Фридмана ($\chi^2=10,304$, $df=3$, $p=0,0126$), который был достоверно выше через 30 дней ($p=0,05$), через 100 дней ($p=0,000048$) и через 1 год ($p=0,009$) по сравнению с уровнем креатинина до трансплантации. Данные изложены на рисунке 24.

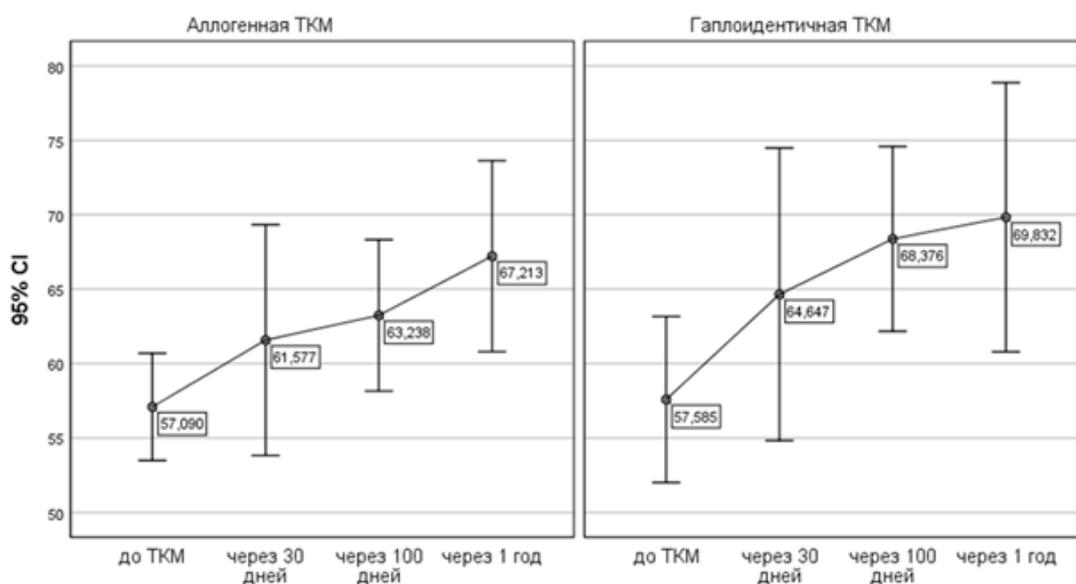


Рисунок 24 – Динамика показателей креатинина (мкмоль/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

Далее мы провели анализ уровня мочевины, который показал схожие результаты. Так, в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга были выявлены статистически значимые изменения уровня мочевины в динамике по критерию Фридмана ($\chi^2=11,636$, $df=3$, $p=0,009$).

Апостериорные сравнения показали, что уровень мочевины через 100 дней и через 1 год после гаплоидентичной трансплантации костного мозга был достоверно выше в сравнении с уровнем мочевины до трансплантации ($p=0,05$, $p=0,012$), а также в сравнении с показателем через 30 дней ($p=0,020$, $p=0,016$), (рисунок 25).

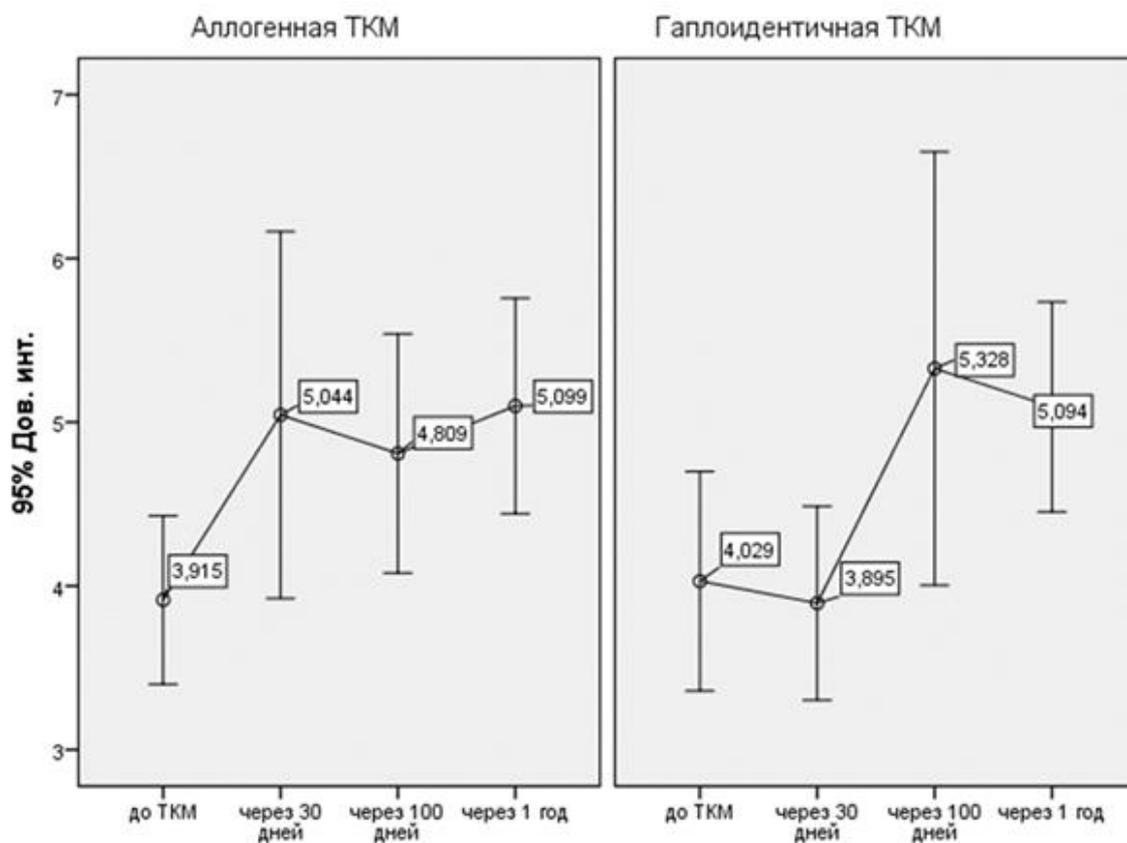


Рисунок 25 – Динамика уровня мочевины (ммоль/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

Анализ уровня мочевой кислоты у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом показал схожую тенденцию нарастания мочевой кислоты в динамике, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (рисунок 26).

Однако следует отметить, что у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию, статистически значимых результатов, по критерию Фридмана, выявлено не было ($p=0,023$), в то время как у пациентов после гаплоидентичной трансплантации изменения уровня мочевой кислоты были статистически значимыми, $\chi^2=11,894$, $df=3$, $p=0,008$.

Апостериорный анализ показателей мочевого кислоты у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга выявил, что показатели мочевого кислоты через 100 дней и через 1 год после трансплантации были достоверно выше, чем ее уровень до проведения трансплантации костного мозга ($p=0,05$, $p=0,05$) и через 30 дней после трансплантации ($p=0,001$, $p=0,004$).

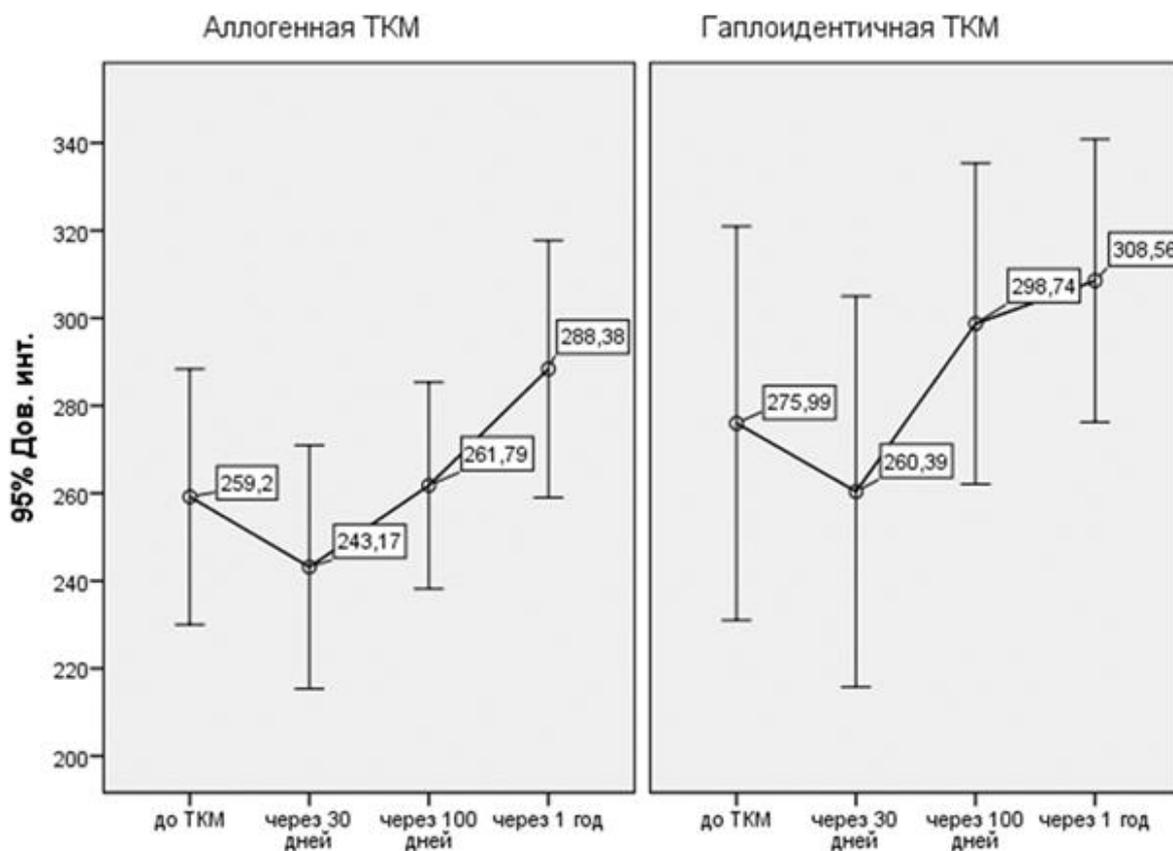


Рисунок 26 – Динамика уровня мочевого кислоты (мкмоль/л) у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

В дальнейшем нами был проведен анализ скорости клубочковой фильтрации на всех временных отрезках, который показал, что исследуемые пациенты с острым миелобластным лейкозом, перенесших аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга, имели снижение фильтрационной способности почек в течение года после трансплантации.

Как визуализировано на рисунке 27, у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, по критерию Фридмана, было выявлено достоверное снижение уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, после трансплантации костного мозга в сравнении с данными до трансплантации ($\chi^2=11,704$, $df=3$, $p=0,008$).

В группе исследуемых больных острым миелобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации статистически значимых результатов получено не было, что не исключает ложного повышения скорости клубочковой

фильтрации через 1 год после трансплантации, обусловленного снижением количества респондентов на фоне развития острого повреждения почек с летальным исходом в данной подгруппе (n=9), (рисунок 27).

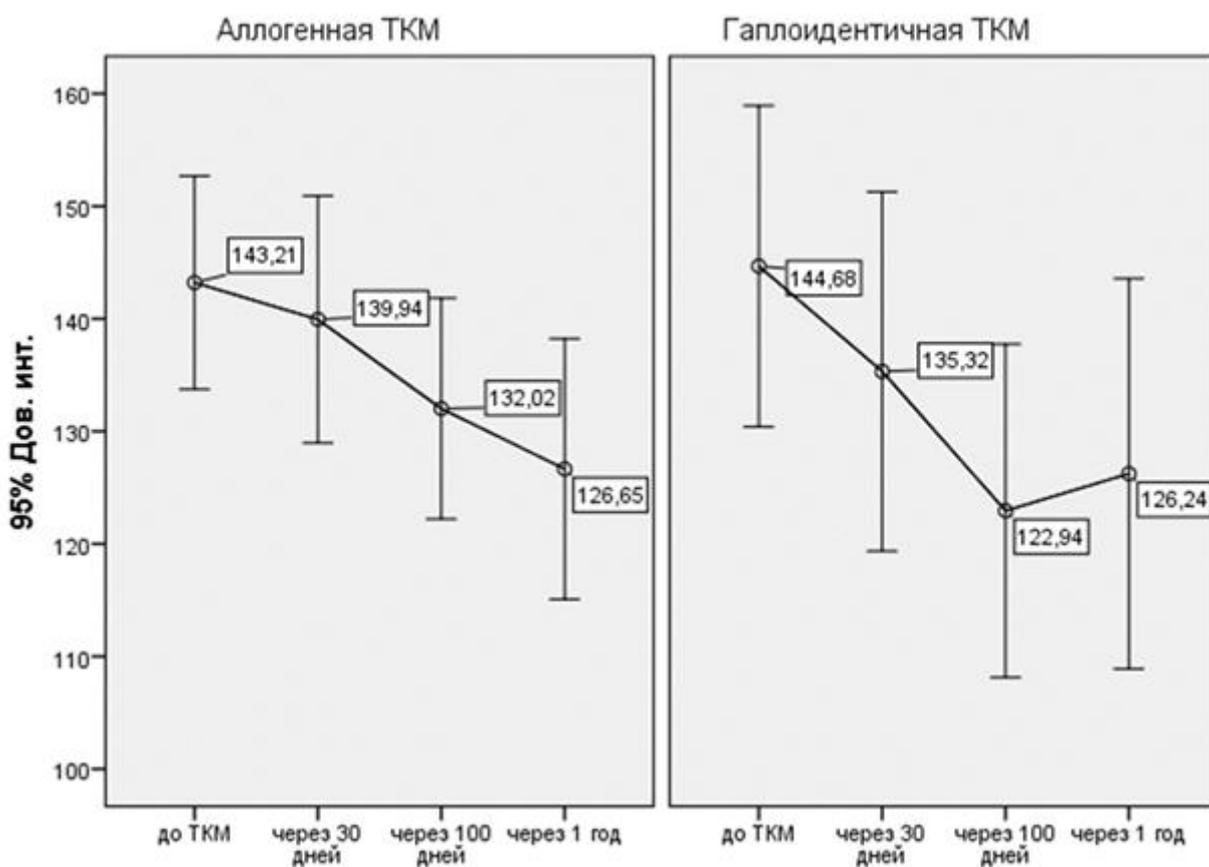


Рисунок 27 – Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по формуле Кокрофта-Голта у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

При этом анализ уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, не отразил значимых изменений ($\chi^2=10,485$, $df=3$, $p=0,015$) (рисунок 28).

Таким образом, результаты исследования влияния трансплантации костного мозга на функции почек у больных острым миелобластным лейкозом показали, что больные после гаплоидентичной трансплантации в сравнении с больными после аллогенной трансплантации имеют изменения таких показателей, как повышение уровня креатинина через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации, повышение уровня мочевины через 100 дней и через 1 год после трансплантации, повышение уровня мочевой кислоты через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга.

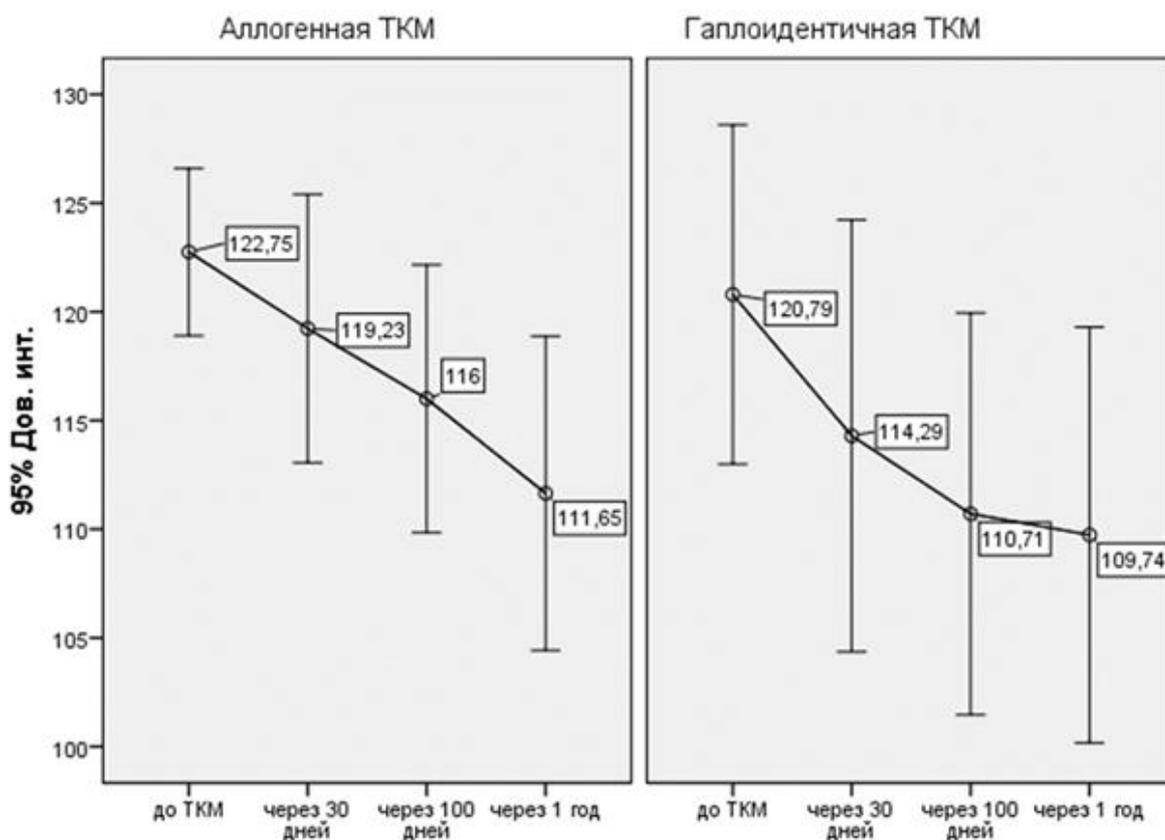


Рисунок 28 – Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по формуле СКД-ЕРІ у пациентов с острым миелобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

Учитывая результаты лабораторных исследований функционального состояния почек у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, нами был проведен анализ канальцевой и гломерулярной функции почек по таким показателям, как бета-2 микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение и уровень щелочной фосфатазы.

Исследование канальцевой и гломерулярной функции почек проводилось у 41 пациента из 119 исследуемых больных острым миелобластным лейкозом с оценкой показателей до трансплантации костного мозга и через 30 дней после трансплантации. Сравнительный анализ маркеров канальцевой функции у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом проводился по критерию Манна-Уитни в зависимости от вида проведенной трансплантации.

Так, сравнительный анализ уровня бета-2 микроглобулина до проведения трансплантации у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, как в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации, так и в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, не показал статистически значимых различий, $p=0,460$.

Однако после проведения трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом было выявлено, что уровень бета-2

микроглобулина был достоверно выше среди пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию, $U=113$, $Z=-2,692$, $p=0,007$.

Анализ показателей альбумин-креатининового соотношения у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом до трансплантации костного мозга, также показал отсутствие патологических результатов ($p=0,251$), в то время как после трансплантации костного мозга было выявлено достоверное различие в подгруппе больных, перенесших гаплоидентичную трансплантацию, $U=104$, $Z=-2,984$, $p=0,003$.

Сравнительный анализ канальцевой функции по уровню щелочной фосфатазы у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показал отсутствие статистически значимых различий как до, так и после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга (до трансплантации $p=0,321$, после трансплантации $p=0,481$).

Далее нами был проведен сравнительный анализ зависимых выборок по критерию Вилкоксона у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, с оценкой изменения показателей бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения до и после трансплантации костного мозга.

Сравнительный анализ показателей бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом отразил статистически значимые различия, как после аллогенной трансплантации ($Z=-4,038$, $p=0,000054$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,956$, $p=0,000076$). Данные представлены на рисунке 29.

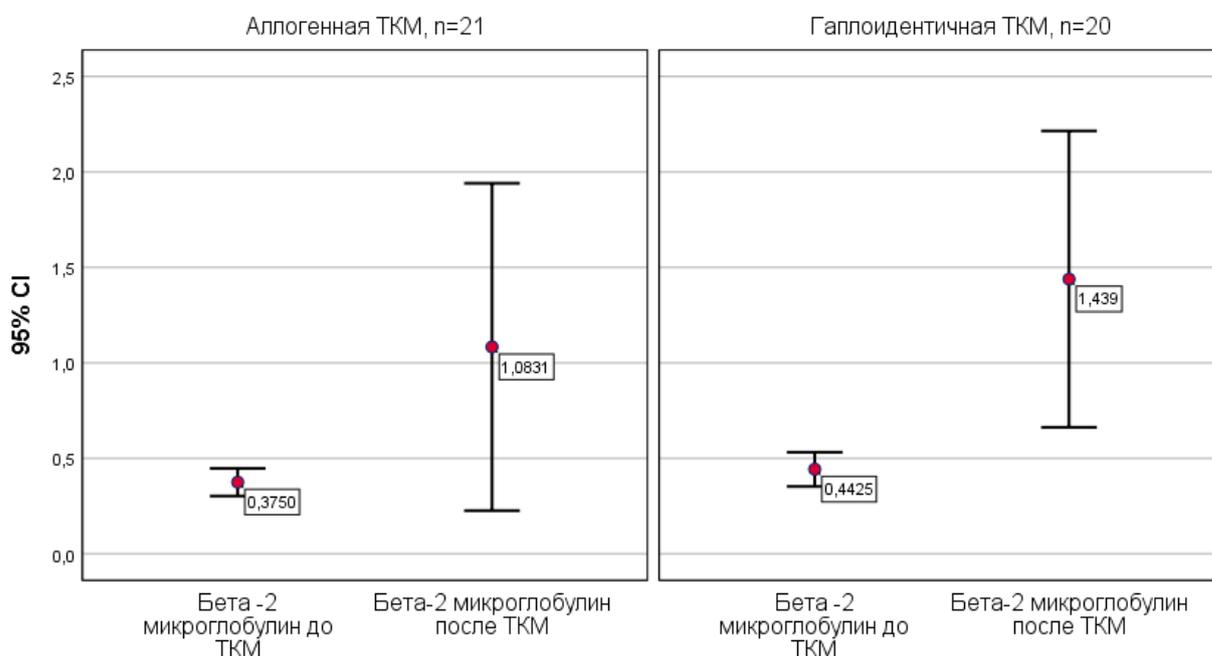


Рисунок 29 – Сравнительный анализ показателей бета-2 микроглобулина (мг/л) у больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Анализ показателей альбумин-креатининового соотношения у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показал достоверные различия после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-3,064$, $p=0,002$), в то время как в подгруппе больных после аллогенной трансплантации достоверных изменений обнаружено не было ($Z=-2,032$, $p=0,042$) (рисунок 30).

Следует подчеркнуть, как визуализировано на рисунке 30, пациенты после гаплоидентичной трансплантации имели более высокие патологические показатели альбумин-креатининового соотношения в сравнении с больными после аллогенной трансплантации костного мозга. Данные представлены на рисунке 30.

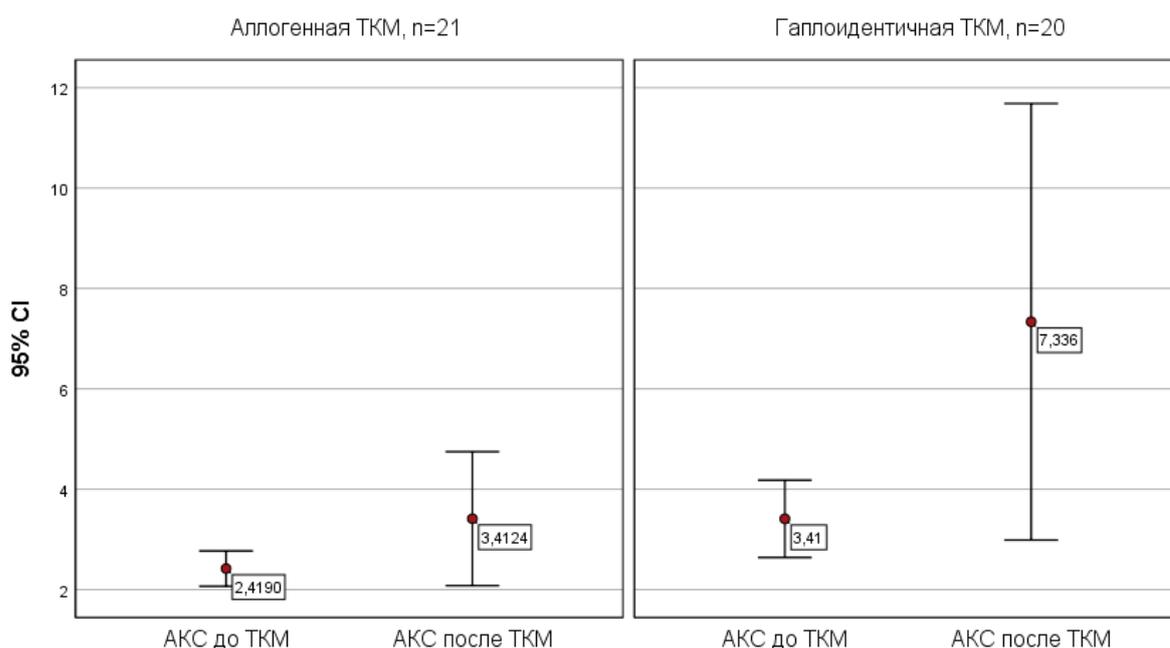


Рисунок 30 – Сравнительный анализ показателей альбумин-креатининового соотношения (мг/г) у больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Сравнительный анализ уровня щелочной фосфатазы у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом, как в подгруппе после аллогенной трансплантации, так и в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга не показал статистически значимых различий (до трансплантации $p=0,728$, после трансплантации $p=0,287$), (рисунок 31).

Таким образом, исследование канальцевой и гломерулярной функции у больных острым миелобластным лейкозом показало, что уровень бета-2 микроглобулина ($p=0,460$) и альбумин-креатининового соотношения ($p=0,251$), до проведения трансплантации не имели различий в подгруппе больных после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации.

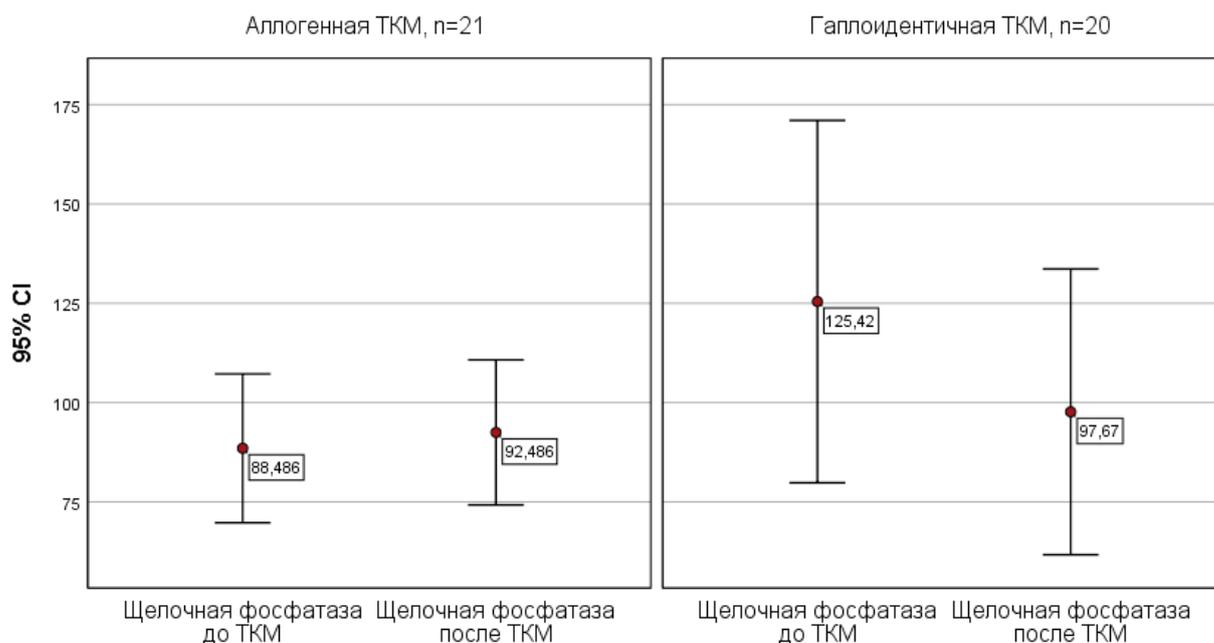


Рисунок 31 – Сравнительный анализ показателей щелочной фосфатазы (Ед/л) у больных острым миелобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Однако после проведения трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом было выявлено, что уровень бета-2 микроглобулина ($U=113$, $Z=-2,692$, $p=0,007$) и альбумин-креатининового соотношения ($U=104$, $Z=-2,984$, $p=0,003$) был достоверно выше среди пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию.

Анализ показателей канальцевой функции почек до и после трансплантации костного мозга у исследуемых у больных острым миелобластным лейкозом показал достоверное повышение бета-2 микроглобулина, как после аллогенной трансплантации ($Z=-4,038$, $p=0,000054$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,956$, $p=0,000076$), в то время как показатели альбумин-креатининового соотношения были достоверно выше у больных после гаплоидентичной трансплантации ($Z=3,064$, $p=0,002$).

Факторами риска повреждений почек у данной категории больных, вероятно, являются дотрансплантационная химиотерапия, «подготовка пространства» до трансплантации и лекарственная терапия при посттрансплантационных осложнениях.

Однако нам не удалось найти работы по исследованию почечных маркеров после трансплантации костного мозга у больных острым миелобластным лейкозом, и данные повышения маркеров совпадают с единичными работами по исследованию бета-2 микроглобулина у больных после трансплантации костного мозга в исследованиях D. Niederwieser, F.F. Duraj и T. Ashida, и данные

повышения альбумин-креатининового соотношения в исследованиях Morito T., Sangeeta R. Hingorani и Momoki K.

3.5.2 Влияние трансплантации костного мозга на функции почек у больных острым лимфобластным лейкозом

В последующем, нами был проведен сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом с оценкой показателей сывороточного креатинина, мочевины, мочевой кислоты и расчета скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ и по формуле Кокрофта-Голта в зависимости от вида перенесенной трансплантации (аллогенная или гаплоидентичная) через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у исследуемых пациентов острым лимфобластным лейкозом через 30 дней после трансплантации костного мозга не отразил статистически значимых различий. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 30 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 30 дней после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	78,8	51,5-85	71,03	49,5-75	0,442
	Мочевина (ммоль/л)	3,3	1,8-4,8	4,6	2,8-4,8	0,097
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	261,6	173-306	231,5	180-279,5	0,320
	СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	108,6	95,5-134,5	112,8	104,5-128,5	0,714
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	142,7	96-159	131,1	108-144	0,927

Однако результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом через 100 дней после трансплантации показали статистически значимые различия после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Данные представлены в таблице 17.

Данные сравнительного анализа показали, что исследуемые больные острым лимфобластным лейкозом через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации костного мозга имели достоверное повышение уровня креатинина по сравнению с показателями креатинина у больных после аллогенной трансплантации, $p=0,018$.

Кроме того, через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом было выявлено достоверное снижение уровня скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ и по формуле Кокрофта-Голта, что свидетельствует о снижении

фильтрационной способности почек (U Кокрофта-Голта=272,5, Z =-1,959, p =0,050, U СКД-ЕРІ=272,5, Z =-1,959, p =0,050) [10]. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 100 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 100 дней после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	58,84	52,2-77,5	86,47	50-100	0,018*
	Мочевина (ммоль/л)	4,62	2,8-5,3	5,7	3,2-6,2	0,884
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	252,3	185,5-311	261,7	216,7-302,5	0,756
	СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	124,04	106-133,7	105,68	87-130,5	0,050*
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	146,84	102,2-151,2	121,32	84,7-150,2	0,050*
* – статистически значимый результат						

Сравнительный анализ результатов больных острым лимфобластным лейкозом спустя 1 год после трансплантации костного мозга не показал значимых различий после аллогенной трансплантации и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, и такие показатели, как креатинин и уровень скорости клубочковой фильтрации, были в пределах допустимых значений. Данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом через 1 год после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Переменная		Аллогенная ТКМ		Гаплоидентичная ТКМ		p
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Через 1 год после ТКМ	Креатинин (мкмоль/л)	69,0	46,2-79	71,7	50,5-87,5	0,444
	Мочевина (ммоль/л)	4,6	3,2-5,4	5,1	3,7-5,8	0,602
	Мочевая кислота (мкмоль/л)	297,5	230-361,5	296,5	225,5-309	0,499
	СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	116,5	104,7-135,2	111,1	86-135	0,434
	СКФ по Кокрофту-Голту (мл/мин/1,73м ²)	135,3	115-157,7	123,5	87,7-148,2	0,184

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных данных у больных острым лимфобластным лейкозом показал достоверное повышение уровня креатинина и достоверное снижение уровня скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ и по формуле Кокрофта-Голта через 100 дней у пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию.

В последующем, нами также был проведен сравнительный анализ, по критерию Фридмана, лабораторных показателей функции почек у исследуемых

больных острым лимфобластным лейкозом в динамике временного интервала от исходного до 1 года после трансплантации костного мозга.

При анализе динамических показателей азотовыделительной функции почек у исследуемых пациентов острым лимфобластным лейкозом, перенесших аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга, статистически значимых различий выявлено не было. Так, уровни значимости, по критерию Фридмана, для зависимых переменных при сравнении креатинина были равны: в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации $p=0,344$, в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации $p=0,374$ (рисунок 32).

Однако при проведении сравнительного анализа уровня креатинина через 100 дней после трансплантации костного мозга было выявлено статистически значимое увеличение уровня креатинина у исследуемых пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию ($U=271,5$, $Z=-1,976$, $p=0,048$).

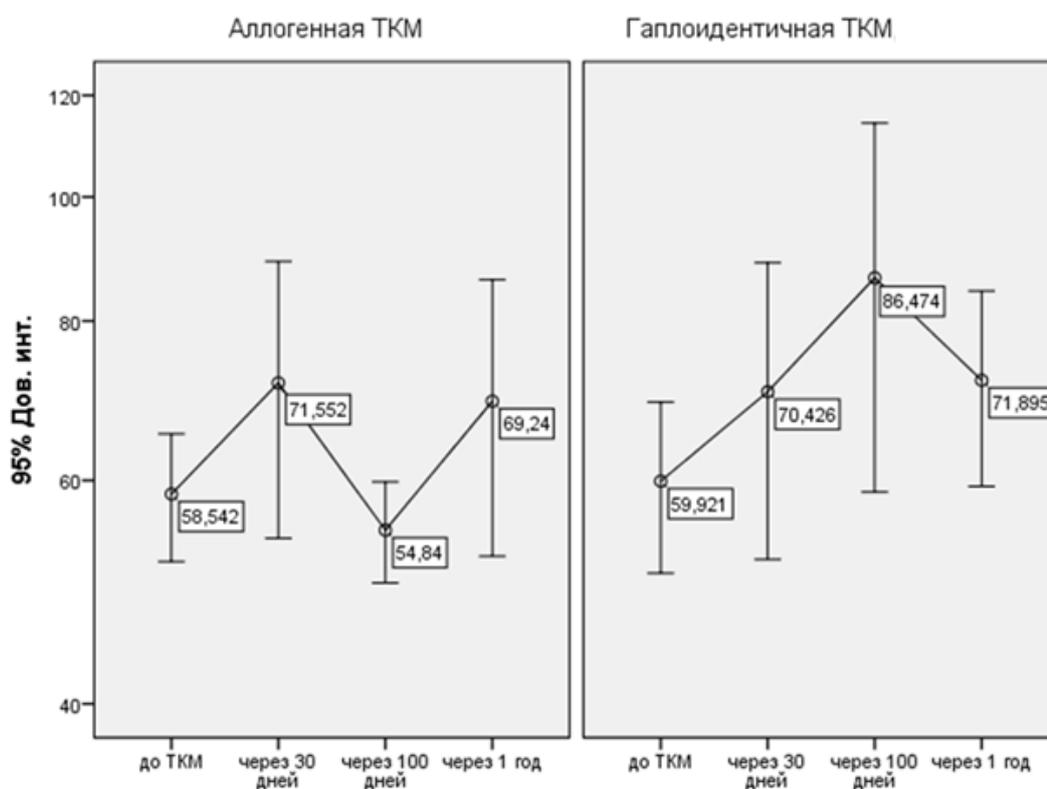


Рисунок 32 – Динамика показателей креатинина (мкмоль/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

При сравнении уровня мочевины у исследуемых больных с острым лимфобластным лейкозом нами не было обнаружено статистически значимых различий (в группе пациентов после аллогенной трансплантации $p=0,132$, в группе пациентов после гаплоидентичной трансплантации $p=0,219$).

Однако при оценке уровня мочевины у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом наблюдалась тенденция к большему разбросу ее показателей через 100 дней в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (рисунок 33).

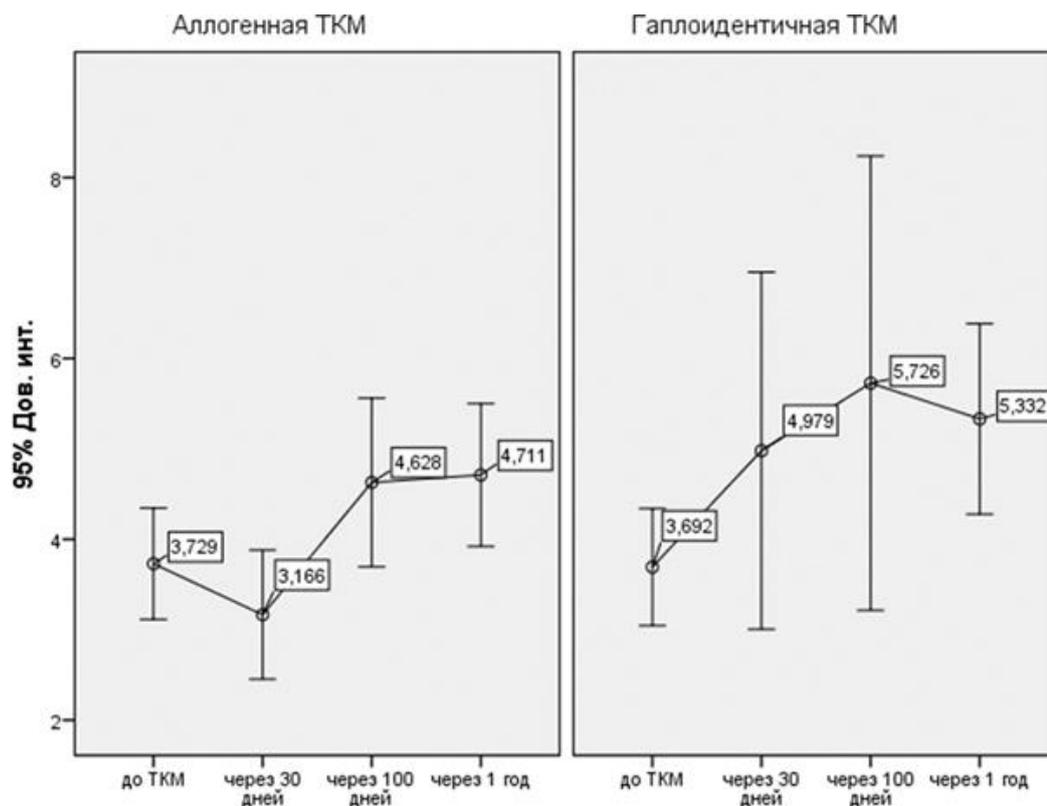


Рисунок 33 – Динамика показателей мочевины (ммоль/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

При сравнении уровня мочевой кислоты у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом значимых различий не было обнаружено (в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации $p=0,089$, в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации $p=0,299$).

Однако при сравнительном анализе уровня мочевой кислоты, в целом следует отметить, что исследуемые пациенты, как после аллогенной трансплантации, так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, имели тенденцию к увеличению уровня мочевой кислоты через 1 год (рисунок 34). При этом, как визуализировано на рисунке 34, сравнительно большее повышение показателей мочевой кислоты на 100-й день наблюдалось в подгруппе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

При сравнении расчетных данных скорости клубочковой фильтрации, по формуле СКД-ЕРІ, у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом достоверных изменений обнаружено не было, как в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации ($p=0,547$), так и в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($p=0,311$). Однако, как визуализируется на рисунке 35, отмечалась тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (рисунок 35).

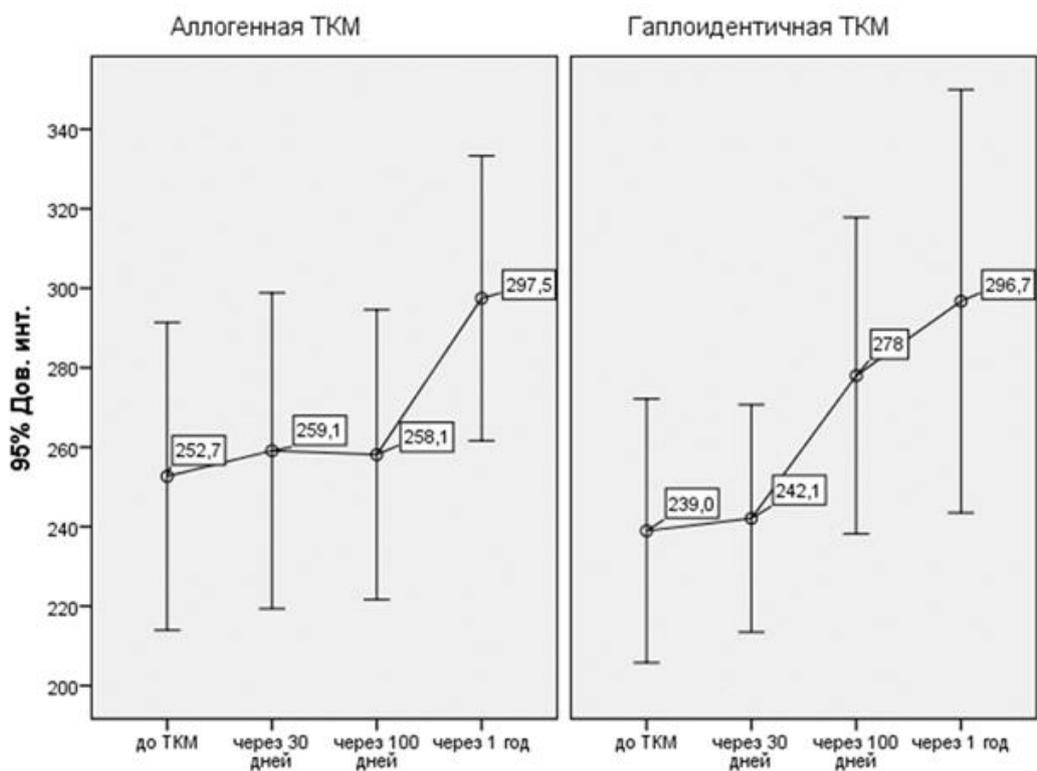


Рисунок 34 – Динамика показателей мочевой кислоты (мкмоль/л) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

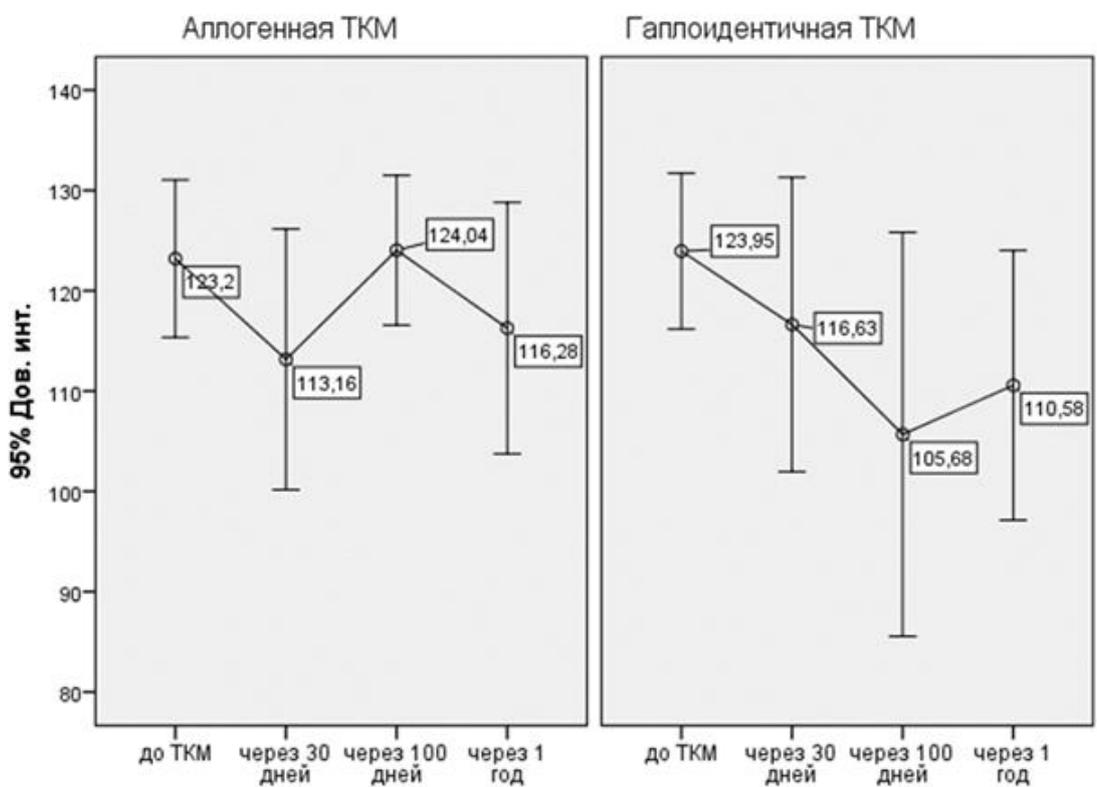


Рисунок 35 – Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по формуле СКД-ЕРІ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

Анализ скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом не отразил достоверных различий, как в подгруппе пациентов после аллогенной трансплантации ($p=0,344$), так и в подгруппе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($p=0,369$) (рисунок 36).

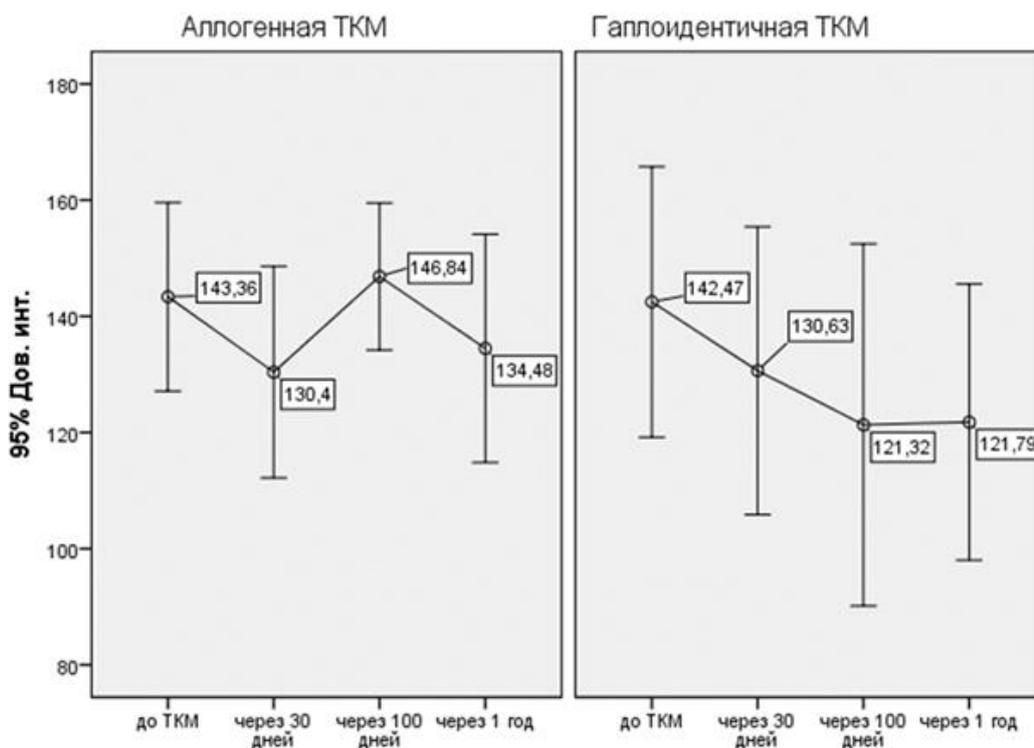


Рисунок 36 – Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по формуле Кокрофта-Голта у пациентов с острым лимфобластным лейкозом до и после трансплантации костного мозга

Таким образом, результаты сравнительного анализа лабораторных показателей функций почек у больных острым лимфобластным лейкозом в динамике временного интервала от исходного до 1 года после трансплантации костного мозга показали, что пациенты, перенесшие гаплоидентичную трансплантацию, имели достоверное повышение уровня креатинина и тенденцию к снижению уровня скорости клубочковой фильтрации через 100 дней после трансплантации.

Нами был проведен сравнительный анализ канальцевой и гломерулярной функции почек у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом на основании результатов бета-2 микроглобулина, альбумин-креатининового соотношения и щелочной фосфатазы.

Так, из всех 62 больных с острым лимфобластным лейкозом группу исследования канальцевой функции почек составили 39 пациентов, с оценкой показателей до трансплантации и через 30 дней после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Анализ бета-2 микроглобулина по критерию Манна-Уитни показал, что у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга имеются статистически значимые различия ($U=99$, $Z=-2,678$, $p=0,007$), в сравнении с показателями бета-2 микроглобулина до трансплантации ($p=0,146$).

Результаты сравнительного анализа альбумин-креатининового соотношения между больными после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации также отразили статистически значимые различия после трансплантации ($U=121$, $Z=-2,147$, $p=0,032$) по сравнению с показателями до трансплантации ($p=0,132$).

Однако сравнительный анализ щелочной фосфатазы у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом также, как в группе пациентов с острым миелобластным лейкозом, не показал значимых различий, как до, так и после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга (до трансплантации $p=0,321$, после трансплантации $p=0,481$).

В дальнейшем, нами был проведен сравнительный анализ зависимых выборок по критерию Вилкоксона с оценкой изменения данных маркеров в зависимости от вида трансплантации (аллогенная и гаплоидентичная).

Результаты сравнительного анализа бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показали достоверные различия, как после аллогенной трансплантации ($Z=-2,023$, $p=0,043$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,234$, $p=0,001$).

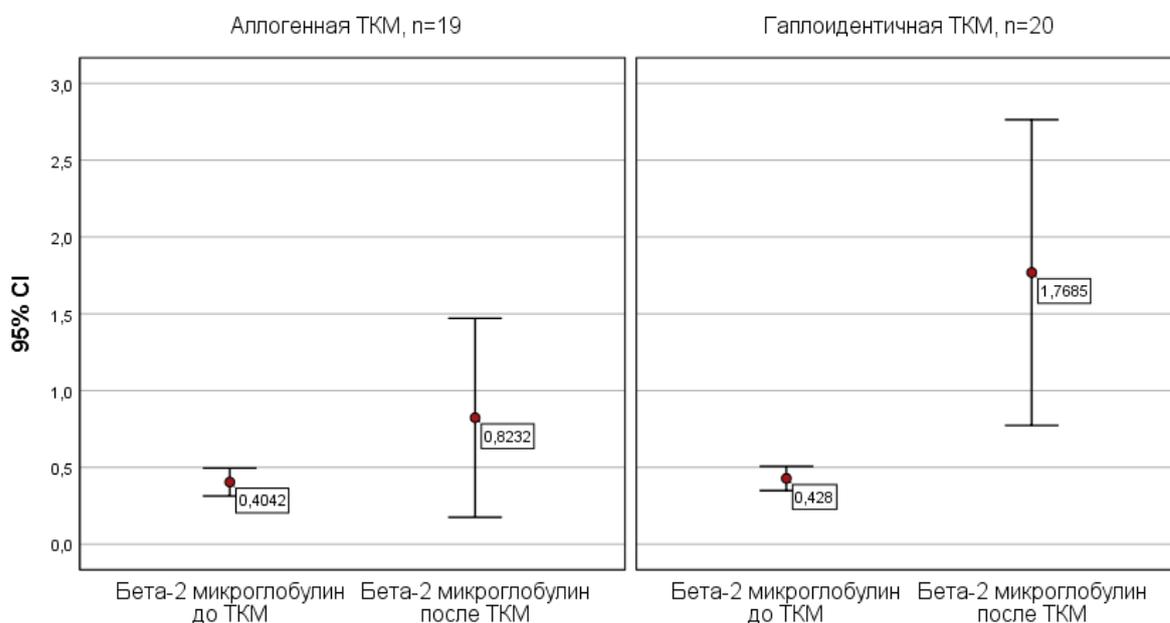


Рисунок 37 – Сравнительный анализ показателей бета-2 микроглобулина (мг/л) у больных острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Следует отметить, как визуализировано на рисунке 37, результаты бета-2 микроглобулина имели более высокие патологические показатели у больных острым лимфобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации, по сравнению с данными больных после аллогенной трансплантации.

Данные сравнительного анализа показателей альбумин-креатининового соотношения (АКС) у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом также показали статистически значимые различия (АКС после аллогенной трансплантации, $Z=-2,032$, $p=0,042$, АКС после гаплоидентичной трансплантации, $Z=-2,810$, $p=0,005$). При этом отмечается больший размах показателей альбумин-креатининового соотношения в группе пациентов с острым лимфобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Данные визуализированы на рисунке 38.

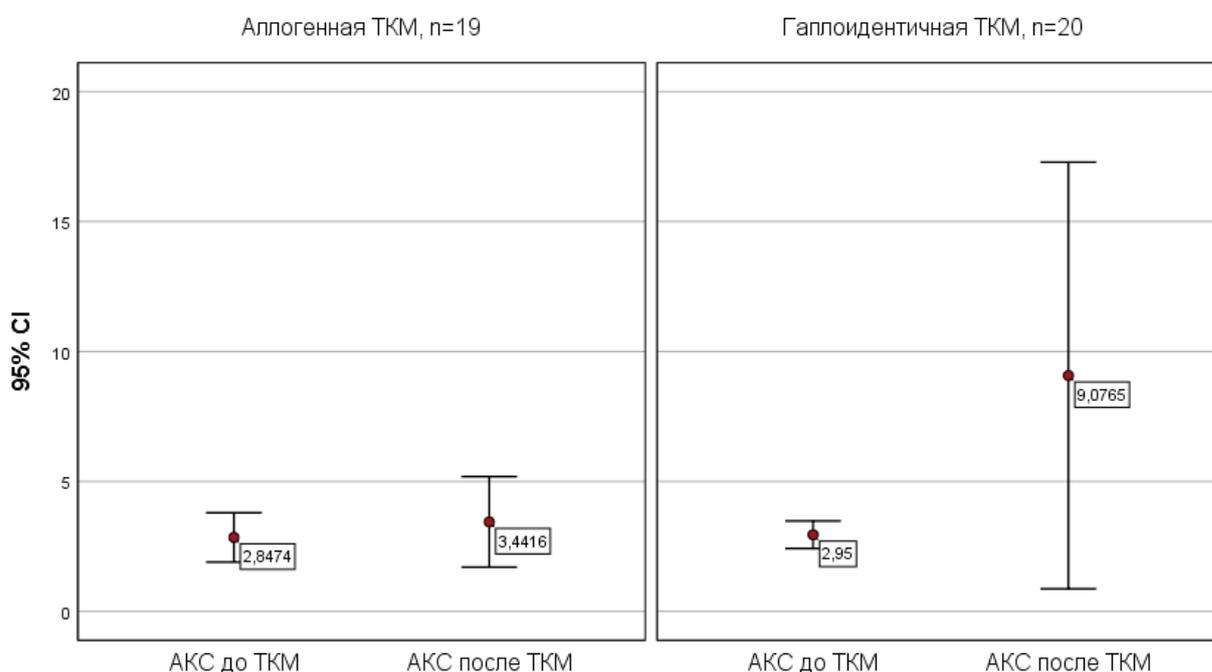


Рисунок 38 – Сравнительный анализ показателей альбумин-креатининового соотношения (мг/г) у больных острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Данные сравнительного анализа показателей щелочной фосфатазы у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом не отразили значимых различий, как до трансплантации, так и после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга (до трансплантации $p=0,728$, после трансплантации $p=0,287$) (рисунок 39).

Таким образом, анализ бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга показали статистически значимые различия ($U=99$, $Z=-2,678$, $p=0,007$), в сравнении с показателями бета-2 микроглобулина до трансплантации ($p=0,146$) и показатели альбумин-креатининового соотношения также отразили

статистически значимые различия после трансплантации ($U=121$, $Z=-2,147$, $p=0,032$) по сравнению с показателями до трансплантации ($p=0,132$).

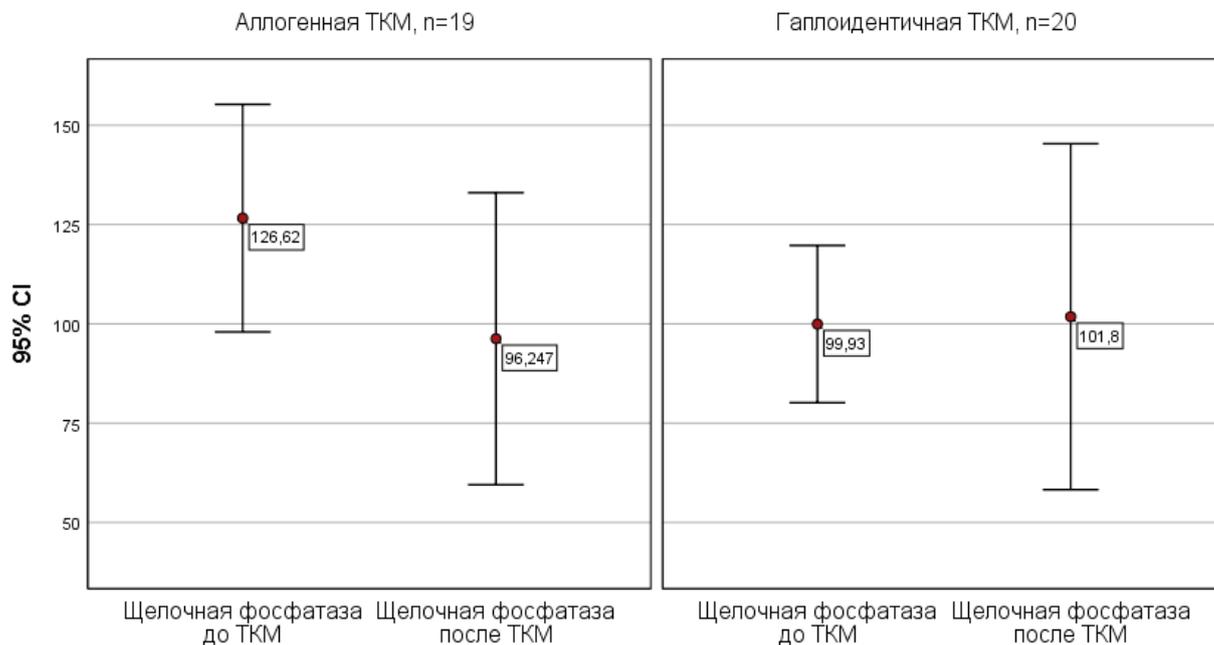


Рисунок 39 – Сравнительный анализ показателей щелочной фосфатазы (Ед/л) у больных острым лимфобластным лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

Анализ показателей бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показал достоверные различия, как после аллогенной трансплантации ($Z=-2,023$, $p=0,043$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,234$, $p=0,001$), также как показатели альбумин-креатининового соотношения отразили достоверные различия после аллогенной трансплантации ($Z=-2,032$, $p=0,042$) и после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-2,810$, $p=0,005$). При этом высокие патологические показатели бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения у больных острым лимфобластным лейкозом были после гаплоидентичной трансплантации. Следует отметить, что показатели щелочной фосфатазы у больных острым лимфобластным лейкозом не имели статистически достоверных различий.

Данные повышения маркеров совпадают с единичными работами по исследованию бета-2 микроглобулина у больных после трансплантации костного мозга в исследованиях D. Niederwieser, F.F.Duraj и T.Ashida и данные повышения показателей альбумин-креатининового соотношения в исследованиях Morito T., Sangeeta R. Hingorani и Momoki K.

3.6 Выживаемость больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга

3.6.1 Выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Наряду с оценкой функции почек у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга нами была оценена выживаемость исследуемых больных за трехлетний период.

При построении кривой выживаемости на основании метода Каплана Мейера следует отметить, что в исследуемой выборке у всех пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом, летальный исход имел место в 68 случаях, что соответствовало 37,6%, где каждый третий случай имел летальный исход (рисунок 40).

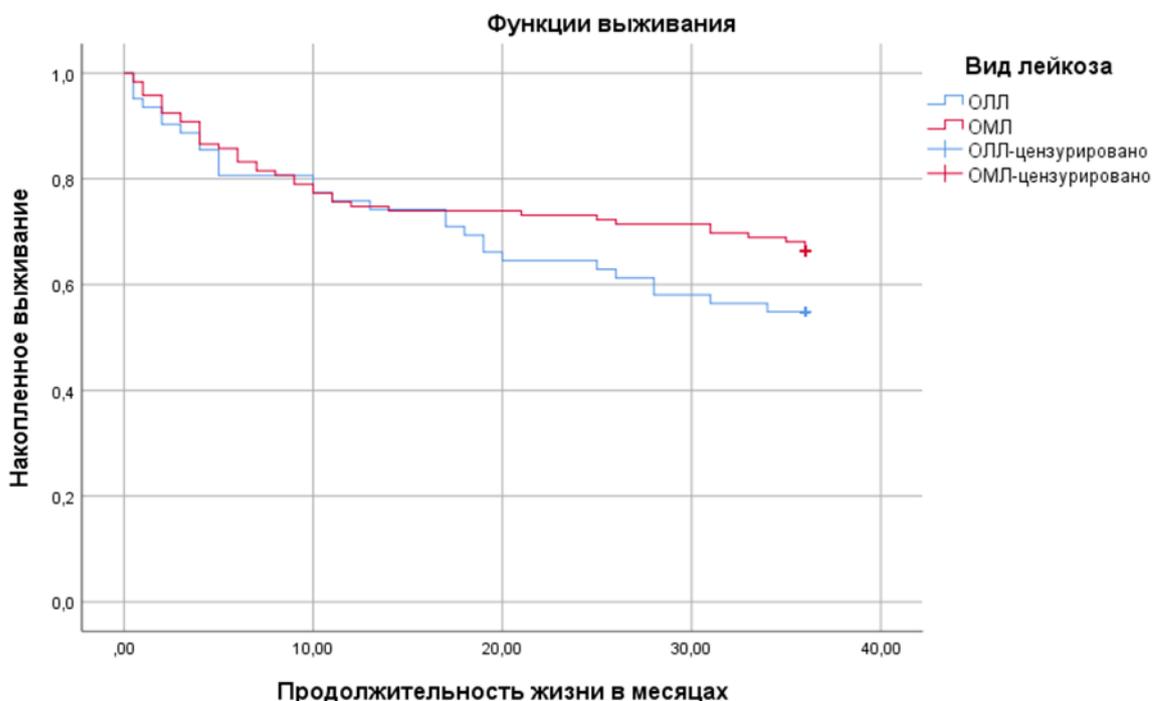


Рисунок 40 – Кривая выживаемости всех больных после трансплантации костного мозга в зависимости от вида острого лейкоза

Анализируя продолжительность жизни в зависимости от вида лейкоза, было выявлено отсутствие статистически значимых различий Log Rank test $\chi^2=2,048$, $df=1$, $p=0,152$, и частота летального исхода составила 45,2% у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у 33,6% пациентов с острым миелобластным лейкозом.

3.6.2 Выживаемость больных острым лейкозом после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга

В дальнейшем, нами была проанализирована выживаемость за трехлетний период в зависимости от вида проведенной трансплантации костного мозга у исследованных больных острым лейкозом.

Анализ данных показал, что частота летального исхода в группе исследуемых больных острым лейкозом после аллогенной трансплантации составила 33,7%, в то время как в группе исследуемых больных острым лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга частота летального исхода составила 42,2%.

При построении кривой выживаемости и сравнении Log Rank test статистически значимых различий выявлено не было, $\chi^2=1,689$, $df=1$, $p=0,194$.

Однако визуально, при построении графика выживания, у исследуемых больных острым лейкозом наблюдалась тенденция к худшей выживаемости после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (рисунок 41).

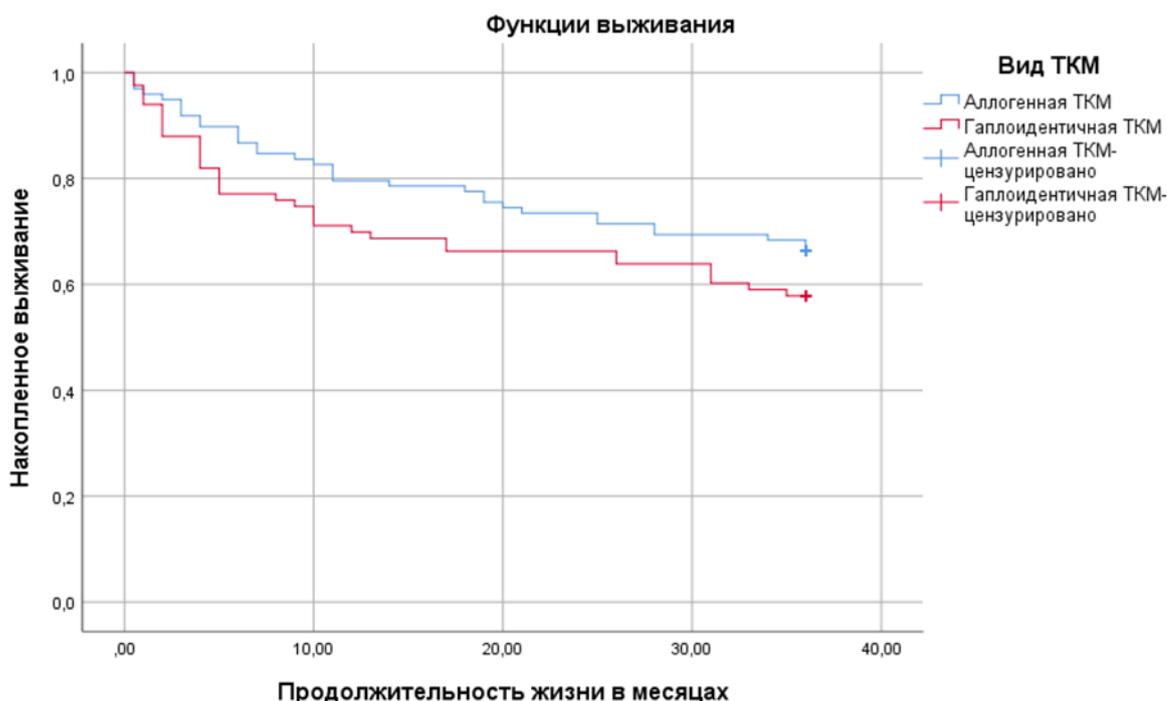


Рисунок 41 – Кривая выживаемости больных острым лейкозом в зависимости от вида трансплантации костного мозга

Таким образом, частота летального исхода у больных острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом после трансплантации костного мозга не имела различий, также как частота летального исхода у больных острым лейкозом, в зависимости от вида трансплантации костного мозга, не показала достоверных различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении острых лейкозов у взрослых пациентов за последние десятилетия имеются существенные достижения. При этом результаты лечения острых лейкозов напрямую зависят не только от химиотерапевтического протокола, но и от условий и возможностей для проведения сопроводительной терапии и выполнения трансплантации костного мозга. Трансплантация костного мозга в последнее время является широко используемым методом терапии в различных областях современной медицины, особенно в онкогематологии, и за последние 10 лет отмечается 2-3-кратное увеличение количества выполненных трансплантаций. В результате проведения химиотерапии и особенно использования высокодозной химиотерапии, при предварительной подготовке больных к трансплантации, пациенты с острым лейкозом вынуждены сталкиваться с рядом побочных эффектов и осложнений, влияющих на течение и исход основного заболевания. Среди осложнений, возникающих после трансплантации костного мозга у больных острым лейкозом, почечные нарушения, в зависимости от вида острого лейкоза и от вида трансплантации костного мозга, остаются не в полной мере изученными.

В связи с этим нами было проведено исследование на базе Национального научного центра онкологии в г. Астана, в рамках которого был осуществлен рекрутинг 181 пациента с острым лейкозом (n=62) и острым миелобластным лейкозом (n=119).

Лабораторная диагностика острых лейкозов у исследуемых больных базировалась на исследованиях общего анализа крови, исследовании костного мозга (цитологическое исследование костного мозга, цитохимическое исследование бластных клеток, иммунофенотипирование на проточном цитофлюориметре, стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно-генетическое исследование методом FISH), анализа спинномозговой жидкости и проведения HLA-типирования.

Процедура проведения аллогенной трансплантации костного мозга и гаплоидентичной трансплантации костного мозга не имела различий, кроме выбора донора по HLA-системе. Так, больным острым лейкозом со 100% совместимыми донорами по HLA-системе проводилась аллогенная трансплантация и пациентам с 50 до 99% совместимыми донорами проводилась гаплоидентичная трансплантация костного мозга. Всем включенным в исследование участникам проводился осмотр, сбор анамнеза заболевания и жизни, а также изучение влияния процедуры трансплантации костного мозга на функции почек в течение года после трансплантации. У всех респондентов при исследовании функционального состояния почек определялся общий анализ крови, уровни общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов до трансплантации, через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга. Оценка фильтрационной функции почек у больных проводилась на основании расчёта скорости клубочковой фильтрации с помощью уравнения, одобренного Сотрудничеством в области

эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и уравнения Кокрофта-Голта с использованием таких показателей, как возраст, гендерная принадлежность, уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л), расы, роста (см) и веса больных (кг). Исследования канальцевой и гломерулярной функции почек у больных острым лейкозом проводились с помощью определения альбумин-креатининового соотношения и уровня бета-2 микроглобулина в моче.

В ходе работы исследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от вида трансплантации костного мозга (аллогенная и гаплоидентичная). Так, в группе с острым лимфобластным лейкозом было 33 пациента, которым проведена аллогенная трансплантация костного мозга, и 29 пациентов, которым была проведена гаплоидентичная трансплантация костного мозга. В группе с острым миелобластным лейкозом количество пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, составило 65, и перенесших гаплоидентичную трансплантацию - 54 пациента, которые составили соответствующие подгруппы исследования (см. дизайн исследования).

На основании изучения клинико-anamnestических данных исследуемых больных острым лейкозом нами было определено, что пациенты с острым лимфобластным лейкозом ($32,1 \pm 8,7$) и острым миелобластным лейкозом ($33,8 \pm 10,6$) были молодого возраста, доля мужчин и женщин статистически не различалась (при ОЛЛ м. - 51,6%, ж. - 48,4% и при ОМЛ м. - 52,9%, ж. - 47,1%). Преобладающая часть исследуемых пациентов была казахской национальности, проживающие в южной части Казахстана, что могло быть связано с неблагоприятными региональными условиями. При оценке трудовой занятости больных острым лейкозом было выяснено, что большую часть исследуемых лиц составили нетрудоустроенные пациенты, не имеющие в анамнезе постоянного места работы.

При изучении иммунофенотипической классификации острого лейкоза нами была выявлена высокая частота промежуточной подгруппы острого миелобластного лейкоза M1-M2 (32,77%) и практически одинаковая частота подгрупп M1 (17,65%), M2 (15,97%) и M4 (16,81%). При изучении иммунофенотипической структуры у исследованных больных острым лимфобластным лейкозом было выявлено, что большую часть пациентов составили подтипы B2 (38,71%) и B1 (22,58%).

Анализ общеклинических результатов обследования до трансплантации костного мозга, таких как уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, бластов, и биохимических данных, таких как показатели общего белка, альбумина, калия, натрия, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и расчета скорости клубочковой фильтрации, как у больных острым лимфобластным лейкозом, также, как у больных острым миелобластным лейкозом, не показали статистически достоверных различий, $p > 0.05$. При поступлении в стационар до трансплантации костного мозга исследуемые больные острым лейкозом имели 49 и 37% бластов, что свидетельствует о том, что диагностика острого лейкоза не была установлена в ранний период

заболевания, и по данным опроса из медицинской документации, у исследованных больных додиагностический период составил от 1 до 2 месяцев.

У исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом ($\chi^2=9,324$, $df=1$, $p=0,02$), также, как в группе с острым миелобластным лейкозом ($\chi^2=8,381$, $df=1$, $p=0,04$) преобладали жалобы интоксикационного синдрома в виде лихорадки, потливости и слабости, и на втором месте, по частоте жалоб, были проявления геморрагического характера.

Нами было выявлено наличие осложнений до трансплантации костного мозга у 45,2% исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у 66,4% больных с острым миелобластным лейкозом. Анализ частоты осложнений у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показал высокую частоту нейтролейкоза ($\chi^2=6,170$, $df=1$, $p=0,02$), в то время как у больных острым миелобластным лейкозом в два раза чаще имело место развитие сепсиса ($\chi^2=6,133$, $df=1$, $p=0,013$) и в пять раз чаще отсутствовали эпизоды ремиссии на фоне предшествующего лечения ($\chi^2=9,383$, $df=1$, $p=0,002$).

Результаты нейтрофильного приживления, в зависимости от вида проведенной трансплантации, у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показали отсутствие значимых различий ($U=1545$, $Z=-1,124$, $p=0,261$), и медиана нейтрофильного приживления после аллогенной трансплантации составила 19 суток ($Q1-16,5$, $Q3-21$), а после гаплоидентичной трансплантации 20 суток ($Q1-17$, $Q3-22$). У исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом длительность нейтрофильного приживления после аллогенной трансплантации ($Q1-10$, $Q3-19$) составила 15 суток, в то время как после гаплоидентичной трансплантации медиана дня приживления была достоверно дольше и составила 19 суток ($Q1-16$, $Q3-21$; $U=307,5$, $Z=-2,437$, $p=0,015$).

Уровень лейкоцитов в крови у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом был достоверно выше после аллогенной трансплантации ($\chi^2=21,770$, $df=3$, $p=0,000073$) и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=11,831$, $df=3$, $p=0,008$), тогда как у больных острым лимфобластным лейкозом анализ уровня лейкоцитов показал статистически значимое повышение после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=12,270$, $df=3$, $p=0,007$).

Показатели общего белка у исследуемых больных острым миелобластным лейкозом показали достоверное снижение через 30 дней и через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($\chi^2=20,802$, $df=3$, $p=0,0001$), в то время как после аллогенной трансплантации, несмотря на некоторое снижение содержания общего белка, достоверного изменения выявлено не было ($p=0,044$).

У больных острым лимфобластным лейкозом наблюдалось снижение уровня общего белка после аллогенной трансплантации с наиболее низким показателем через 100 дней после трансплантации ($\chi^2=10,922$, $df=3$, $p=0,0121$).

У исследуемых больных острым миелобластным лейкозом наблюдалась тенденция к снижению уровня альбумина среди пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга, особенно через 30 дней после

трансплантации ($p=0,066$). У исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга уровень альбумина был статистически значимо ниже через 100 дней (U 100 дней=274, $Z=-1,967$, $p=0,05$) и через 1 год (U 1 год=154, $Z=-1,980$, $p=0,048$).

Сравнительный анализ по уровню натрия у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом показал, что при гаплоидентичной трансплантации костного мозга уровень натрия был наиболее низким через 30 дней после трансплантации ($p=0,005$) и наиболее высоким через 1 год после трансплантации костного мозга ($p=0,046$), тогда как у больных острым лимфобластным лейкозом достоверных различий по уровню натрия мы не обнаружили.

Анализ уровня калия, как у пациентов с острым миелобластным лейкозом, также, как и у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, не показал достоверных различий после трансплантации костного мозга.

Данные анализа лабораторных результатов уровня креатинина у больных острым миелобластным лейкозом показали достоверное повышение в динамике через 30 дней ($p=0,05$), через 100 дней ($p=0,000048$) и через 1 год ($p=0,009$) после гаплоидентичной трансплантации костного мозга по сравнению с уровнем креатинина до трансплантации. У больных острым лимфобластным лейкозом анализ данных креатинина показал статистически значимое увеличение его уровня через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации, ($U=271,5$, $Z=-1,976$, $p=0,048$).

Показатели мочевины у больных острым миелобластным лейкозом после гаплоидентичной трансплантации костного мозга отразили достоверное повышение уровня мочевины в динамике через 100 дней ($p=0,05$) и через 1 год ($p=0,012$) в сравнении с данными до трансплантации. У исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом статистически значимых различий нами не было обнаружено (p аллогенная=0,132; p гаплоидентичная=0,219), но наблюдалась тенденция к большему разбросу показателей мочевины через 100 дней в группе больных после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Анализ уровня мочевой кислоты у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом показал достоверное повышение мочевой кислоты в динамике после гаплоидентичной трансплантации костного мозга через 100 дней и через 1 год после трансплантации ($p=0,05$, $p=0,05$). При сравнении уровня мочевой кислоты у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом значимых различий не было обнаружено (p аллогенная=0,089, p гаплоидентичная=0,299). Однако отмечалась тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты через 1 год с наибольшим повышением показателей мочевой кислоты на 100-й день после гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Анализ скорости клубочковой фильтрации у исследуемых пациентов с острым миелобластным лейкозом по формуле Кокрофта-Голта показал, что больные, перенесшие аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга, имели снижение фильтрационной способности почек в течение года в сравнении с данными до трансплантации ($\chi^2=11,704$, $df=3$, $p=0,008$), но

достоверных различий в группе больных после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации получено не было. Анализ скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, в течение года после трансплантации, статистических различий также не показал ($\chi^2=10,485$, $df=3$, $p=0,015$).

У исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом данные скорости клубочковой фильтрации в течение года после трансплантации, как по формуле Кокрофта-Голта, так же, как по формуле СКД-ЕРІ, достоверных изменений не показали, как в группе пациентов после аллогенной трансплантации ($p=0,547$, $p=0,344$), так и в группе пациентов после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($p=0,311$, $p=0,369$). Однако у исследуемых пациентов с острым лимфобластным лейкозом нами была выявлена тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации.

Исследования канальцевой и гломерулярной функции почек у больных острым миелобластным лейкозом показали, что уровень бета-2 микроглобулина ($p=0,460$) и альбумин-креатининового соотношения ($p=0,251$) до проведения трансплантации не имели различий. Однако после проведения трансплантации костного мозга у исследуемых больных с острым миелобластным лейкозом было выявлено, что уровень бета-2 микроглобулина ($U=113$, $Z=-2,692$, $p=0,007$) и альбумин-креатининового соотношения ($U=104$, $Z=-2,984$, $p=0,003$) был достоверно выше среди пациентов, перенесших гаплоидентичную трансплантацию. Анализ показателей канальцевой функции почек до и после трансплантации костного мозга у исследуемых у больных острым миелобластным лейкозом показал достоверное повышение бета-2 микроглобулина, как после аллогенной трансплантации ($Z=-4,038$, $p=0,000054$), так и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,956$, $p=0,000076$), в то время как альбумин-креатининовое соотношение было достоверно выше после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-3,064$, $p=0,002$).

Анализ бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга показал достоверное повышение ($U=99$, $Z=-2,678$, $p=0,007$), в сравнении с показателями бета-2 микроглобулина до трансплантации ($p=0,146$) и показатели альбумин-креатининового соотношения также отразили статистически значимое повышение после трансплантации ($U=121$, $Z=-2,147$, $p=0,032$) по сравнению с показателями до трансплантации ($p=0,132$). Анализ показателей бета-2 микроглобулина у исследуемых больных острым лимфобластным лейкозом показали достоверные различия после аллогенной трансплантации ($Z=-2,023$, $p=0,043$) и после гаплоидентичной трансплантации костного мозга ($Z=-3,234$, $p=0,001$), также как показатели альбумин-креатининового соотношения отразили достоверные различия после аллогенной трансплантации ($Z=-2,032$, $p=0,042$) и после гаплоидентичной трансплантации ($Z=-2,810$, $p=0,005$). При этом высокие патологические показатели бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения у больных острым лимфобластным лейкозом были после гаплоидентичной трансплантации.

Сравнительный анализ щелочной фосфатазы у больных острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом не показал значимых различий, как до, так и после аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга.

Анализ частоты осложнений после трансплантации костного мозга у исследуемых больных острым лейкозом достоверных различий не показал, однако нами было выявлено наличие более высокой частоты осложнений после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (ОМЛ гаплоидентичная - 85,18%, ОЛЛ гаплоидентичная - 93,1%) по сравнению с частотой развития осложнений после аллогенной трансплантации (ОМЛ аллогенная - 84,61%, ОЛЛ аллогенная - 72,72%).

Наиболее частым осложнением вне зависимости от вида трансплантации, как у больных острым миелобластным лейкозом, так и у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, было развитие осложнения реакция «трансплантат против хозяина». Нами было обнаружено, что у пациентов с острым миелобластным лейкозом и осложнением реакция «трансплантат против хозяина» наблюдалось снижение веса после трансплантации костного мозга ($\chi^2=8,264$, $df=1$, $p=0,004$), в сравнении с пациентами без развития данного осложнения. Результаты корреляционного анализа по Спирмену показали положительную взаимосвязь снижения веса и повышения уровня креатинина после трансплантации костного мозга (сила корреляционной связи $\rho=0,245$, $p=0,046$, коэффициент детерминации 2,5%). Анализ осложнения реакция «трансплантат против хозяина» и уровня креатинина у больных острым лимфобластным лейкозом статистически достоверных различий не показал.

Анализируя частоту посттрансплантационных осложнений у больных острым лейкозом нами было выявлено преобладание отсутствия осложнений после аллогенной трансплантации костного мозга (ОЛЛ аллогенная 27,27%, ОМЛ аллогенная 15,3%) по сравнению с частотой отсутствия осложнений после гаплоидентичной трансплантации (ОЛЛ гаплоидентичная 6,89%, ОМЛ гаплоидентичная 14,8%).

Среди всех исследуемых пациентов с острым лейкозом нами было зарегистрировано 9 случаев (4,97%) острого повреждения почек после трансплантации костного мозга.

Показатели бета-2 микроглобулина (Q1-0,36, Q3-1,36, U=31,0, Z=-4,650, $p=0,000003$), уровня альбумин-креатининового соотношения (Q1-2,2, Q3-3,4, U=187, 0, Z=-2,491, $p=0,013$) и сывороточного креатинина (Q1-50,22, Q3-81,75, U=160,5, Z=2,422, $p=0,015$) у больных острым лейкозом с развитием острого почечного повреждения после трансплантации костного мозга были выше по сравнению с больными без острого повреждения почек.

В группе исследуемых больных острым лейкозом, осложненного острым повреждением почек, 2 больных (1,1%) были после аллогенной трансплантации костного мозга и 7 больных (3,8%) после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Нами была продемонстрирована модель вероятности развития острого повреждения почек, где в качестве независимых переменных были

включены показатели уровня креатинина до трансплантации и расчётные данные скорости клубочковой фильтрации до трансплантации костного мозга.

Анализ продолжительности жизни, в зависимости от развития осложнения острой почечной недостаточности после трансплантации костного мозга, показал достоверное различие среди пациентов, у которых развилось острое почечное повреждение (66,7% случаев) по сравнению с больными без острого почечного повреждения (36% случаев), $\chi^2=5,768$, $df=1$, $p=0,016$.

Анализ выживаемости, в зависимости от вида лейкоза (острый лимфобластный лейкоз и острый миелобластный лейкоз), у исследуемых больных не имел различий (Log Rank test $\chi^2=2,048$, $df=1$, $p=0,152$). Частота летального исхода у пациентов с острым лимфобластным лейкозом составила 45,2% и у пациентов с острым миелобластным лейкозом - 33,6%. Анализ выживаемости, в зависимости от вида проведенной трансплантации костного мозга (аллогенная и гаплоидентичная), у исследуемых пациентов также не показал достоверных различий ($\chi^2=1,689$, $df=1$, $p=0,194$).

Выполненная работа позволила охарактеризовать клинко-функциональные изменения почек у исследуемых больных острым лейкозом и, таким образом, получить характеристику нарушений функций почек после трансплантации костного мозга, что ранее не изучалось в Казахстане.

Следует отметить, что, несмотря на незначительные отклонения от нормальных значений ряда показателей, индивидуальные колебания были вариабельны. У каждого больного в одни и те же сроки воздействия наблюдались разнонаправленные отклонения. Тем не менее, очевидно, что функция почек имеет изменения после трансплантации костного мозга, что, безусловно, должно учитываться при планировании и проведении поддерживающей химиотерапии и вида трансплантации костного мозга, что может влиять на фармакодинамику всех лечебных препаратов, приводя к их повышенной токсичности.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом ($32,1 \pm 8,7$ лет) и острым миелобластным лейкозом ($33,8 \pm 10,6$ 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 острым миелобластным лейкозом - М1-М2 (32,77%), и чаще имело развитие сепсиса ($p=0,013$) и отсутствие ремиссии ($p=0,002$).

2. У больных с острым лимфобластным лейкозом, перенесших трансплантацию костного мозга, выявлено более длительное нейтрофильное приживание 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 острым лимфобластным лейкозом. У больных острым миелобластным лейкозом

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 острым миелобластным лейкозом через 30 дней, через 100 дней и через 1 год после гаплоидентичной трансплантации костного мозга 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 острым лимфобластным лейкозом 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 бета-2 микроглобулина (ОМЛ $U=113$, $Z=-2,692$, $p=0,007$; ОЛЛ $U=99$, $Z=-2,678$, $p=0,007$) и альбумин-креатининового соотношения (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 трансплантации костного мозга.

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

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

7. Частота летального исхода составила 45,2% у пациентов с острым лимфобластным лейкозом 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 трансплантации костного мозга 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 трансплантации костного мозга 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 трансплантации костного мозга может быть предикторами нарушения функции почек у больных острым лейкозом.

Практическая значимость:

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

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

Исследование почечных маркеров, таких как бета-2 микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение позволит дополнить методы диагностики тубулярной функции почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга.

По результатам исследования разработанная прогностическая модель позволит рассчитать вероятность развития острого почечного повреждения после трансплантации костного мозга.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Rose-Inman H., Kuehl D. Acute Leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017. Vol. 31, № 6. P. 1011–1028.
2. Niederwieser D. et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey // *Bone Marrow Transplant.* 2016. Vol. 51, № 6. P. 778–785.
3. Coppel J.A. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010. Vol. 16, № 2. P. 157–168.
4. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation // *New England Journal of Medicine.* 2016. Vol. 374, № 23. P. 2256–2267.
5. Tuzovic M. et al. Cardiac Complications in the Adult Bone Marrow Transplant Patient // *Curr Oncol Rep.* 2019. Vol. 21, № 3. P. 28.
6. Astashchanka A. et al. Pulmonary Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients—A Clinician Primer // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, № 15. P. 3227.
7. Sung A.D. et al. Late Gastrointestinal Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 24, № 4. P. 734–740.
8. Foord A.M. et al. Late infectious complications in hematopoietic cell transplantation survivors: a population-based study. // *Blood Adv.* 2020. Vol. 4, № 7. P. 1232–1241.
9. Wanchoo R. et al. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation // *Curr Opin Crit Care.* 2019. Vol. 25, № 6. P. 531–538.
10. Jaguś D. et al. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation—Etiology, management, and perspectives // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018. Vol. 11, № 4. P. 195–205.
11. Krishnappa V. et al. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review // *Int J Nephrol.* 2016. Vol. 2016. P. 1–13.
12. Kępska-Dzilińska M. et al. Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant // *Transplant Proc.* 2022. Vol. 54, № 4. P. 1137–1140.
13. Wu N.L. et al. Late Kidney Morbidity and Mortality in Hematopoietic Cell Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther.* 2021. Vol. 27, № 5. P. 434.e1–434.e6.
14. Kanduri S.R. et al. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2020. Vol. 113, № 9. P. 621–632.
15. Kanduri S.R. et al. Kidney Recovery From Acute Kidney Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cureus.* 2021.

- 16.Hingorani S. et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant // Bone Marrow Transplant. 2007. Vol. 39, № 4. P. 223–229.
- 17.Hingorani S. et al. Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018. Vol. 13, № 6. P. 866–873.
- 18.Ellis M.J. et al. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review // American Journal of Transplantation. 2008. Vol. 8, № 11. P. 2378–2390.
- 19.Shimoi T. et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT // Bone Marrow Transplant. 2013. Vol. 48, № 1. P. 80–84.
- 20.Jo T. et al. Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2017. Vol. 23, № 12. P. 2159–2165.
- 21.Pelletier K. et al. Chronic kidney disease, survival and graft-versus-host-disease-free/relapse-free survival in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. // Clin Kidney J. 2022. Vol. 15, № 8. P. 1583–1592.
- 22.Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, № 6. P. 394–424.
- 23.Juliusson G. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. // Blood. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4179–4187.
- 24.Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, № 1. P. 7–30.
- 25.Leukemia Statistics | American Cancer Society - Cancer Facts & Statistics [Electronic resource].
- 26.Østgård L.S.G. et al. The Danish National Acute Leukemia Registry. // Clin Epidemiol. 2016. Vol. 8. P. 553–560.
- 27.Hills R.K. Evaluating sixty years of UK trials research in acute myeloid leukaemia: lessons for trial design, past, present and future // Br J Haematol. 2020. Vol. 188, № 1. P. 29–35.
- 28.Morton L.M. et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). // Blood. 2007. Vol. 110, № 2. P. 695–708.
- 29.Jung K.-W. et al. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2022 // Cancer Res Treat. 2022. Vol. 54, № 2. P. 345–351.
- 30.3.Х.Ахмерзаева Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской Федерации // Гематология и трансфузиология. 2017. P. 46–51.31. Kaidarova D.R. et al. Indicators of the

oncology service of the Republic of Kazakhstan 2020. JSC Kazakh Institute of Oncology and Radiology, 2021.

32.Imasheva B.S. Assessment of the health risk of the population living in the region of the location of the facilities of the Pavlodar aluminum plant OF JSC “Aluminum of Kazakhstan” // *Science & Healthcare*. 2022. Vol. 24. P. 66–77.

33.Nurmadiyeva G.T. Z.B.A. Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan.A literature review. // *Science & Healthcare*. 2018. Vol. 20. P. 107–132.

34.Vorobev A. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: «Ньюдиамед».- 2008.-Т.3.-С.189-195. 2008.

35.Tebbi C.K. Etiology of Acute Leukemia: A Review // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 2256.

36.Fernandes K.S. et al. Gingival leukemic infiltration as the first manifestation of acute myeloid leukemia // *Special Care in Dentistry*. 2018. Vol. 38, № 3. P. 160–162.

37.Sharan J. et al. Gingival hyperplasia: An initial oral manifestation of acute myeloid leukemia. // *J Indian Soc Periodontol*. 2023. Vol. 27, № 2. P. 201–206.

38.Barros P. et al. Essentials of oral manifestations of leukemia for the dental practitioner. // *Gen Dent*. 2022. Vol. 70, № 2. P. 33–36.

39.Büchner. Spezifische und unspezifische Hautmanifestationen bei Leukämien // *Praxis*. 2002. Vol. 91, № 24. P. 1071–1077.

40.Pulido-Díaz N. et al. [Cutaneous manifestations of leukemia]. // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015. Vol. 53 Suppl 1. P. S30-5.

41.Sánchez-Hernández C. et al. [Dermatoses in patients with acute myeloid and lymphoid leukemia. Cohort follow-up in a tertiary care hospital]. // *Rev Invest Clin*. 2011. Vol. 63, № 4. P. 353–360.

42.Ebert E.C., Hagspiel K.D. Gastrointestinal manifestations of leukemia // *J Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 27, № 3. P. 458–463.

43.Koh T.T., Colby T. V, Müller N.L. Myeloid Leukemias and Lung Involvement // *Semin Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 26, № 05. P. 514–519.

44.Roberts W.C., Bodey G.P., Wertlat P.T. The heart in acute leukemia A study of 420 autopsy cases // *Am J Cardiol*. 1968. Vol. 21, № 3. P. 388–412.

45.Luo Z., Cheng J., Wang Y. Cardiac Infiltration as the First Manifestation of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12.

46.Marsh W.L. et al. Osteoarticular and pulmonary manifestations of acute leukemia. Case report and review of the literature // *Cancer*. 1986. Vol. 57, № 2. P. 385–390.

47.Tsujioka T. et al. Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis // *Mod Rheumatol*. 2018. Vol. 28, № 1. P. 108–113.

48.Bharucha J. et al. Prognostic factors for clinical outcomes of patients with central nervous system leukemia // *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021. Vol. 14, № 3. P. 240–245.

49. Deak D. et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias // *Ann Transl Med.* 2021. Vol. 9, № 1. P. 68–68.
50. Longinotti M. Strabismus and diplopia in a patient with acute myeloid leukemia // *American Journal of Case Reports.* 2014. Vol. 15. P. 288–290.
51. Anna Grisold W.G. Leukemia and the Peripheral Nervous System: A review // *Journal of Leukemia.* 2014. Vol. 02, № 05.
52. Jung K.-W. et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015 // *Cancer Res Treat.* 2018. Vol. 50, № 2. P. 303–316.
53. Malvezzi M. et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias // *Annals of Oncology.* 2016. Vol. 27, № 4. P. 725–731.
54. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249.
55. Singh G.K., Siahpush M. Widening Rural–Urban Disparities in All-Cause Mortality and Mortality from Major Causes of Death in the USA, 1969–2009 // *Journal of Urban Health.* 2014. Vol. 91, № 2. P. 272–292.
56. Du M. et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030 // *J Oncol.* 2022. Vol. 2022. P. 1–14.
57. Jemal A. et al. Cancer Statistics, 2007 // *CA Cancer J Clin.* 2007. Vol. 57, № 1. P. 43–66.
58. Katz A.J. et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden // *Cancer Causes & Control.* 2015. Vol. 26, № 11. P. 1627–1642.
59. Yi M. et al. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017 // *J Hematol Oncol.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 72.
60. Shallis R.M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges // *Blood Rev.* 2019. Vol. 36. P. 70–87.
61. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Expected long-term survival of patients diagnosed with acute myeloblastic leukemia during 2006–2010 // *Annals of Oncology.* 2010. Vol. 21, № 2. P. 335–341.
62. von Scholten B.J. et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function // *BMC Nephrol.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 52.
63. Kao P. et al. Paradoxical mortality of high estimated glomerular filtration rate reversed by 24-h urine creatinine excretion rate adjustment: sarcopenia matters // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022. Vol. 13, № 3. P. 1704–1716.
64. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients // *J Thorac Dis.* 2016. Vol. 8, № 5. P. E305–E311.

65. Rieger C.T. et al. Weight Loss and Decrease of Body Mass Index during Allogeneic Stem Cell Transplantation Are Common Events with Limited Clinical Impact // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 12. P. e0145445.
66. Dietrich S. et al. Pretransplant Metabolic Distress Predicts Relapse of Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation // *Transplantation*. 2015. Vol. 99, № 5. P. 1065–1071.
67. Kashani K., Rosner M.H., Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application // *Eur J Intern Med*. 2020. Vol. 72. P. 9–14.
68. Casal M.A., Nolin T.D., Beumer J.H. Estimation of Kidney Function in Oncology // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. Vol. 14, № 4. P. 587–595.
69. Janowitz T. et al. New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 24. P. 2798–2805.
70. Kumar R. et al. Protein energy malnutrition and skeletal muscle wasting in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *Indian Pediatr*. 2000. Vol. 37, № 7. P. 720–726.
71. Koskelo E.-K., Saarinen U.M., Siimes M.A. Low Levels of Serum Transport Proteins Indicate Catabolic Protein Status During Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia // *Pediatr Hematol Oncol*. 1991. Vol. 8, № 1. P. 53–59.
72. Rashidi A. et al. Peritransplant Serum Albumin Decline Predicts Subsequent Severe Acute Graft-versus-Host Disease after Mucotoxic Myeloablative Conditioning // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016. Vol. 22, № 6. P. 1137–1141.
73. Oh S.W., Han K.H., Han S.Y. Associations between renal hyperfiltration and serum alkaline phosphatase. // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 4. P. e0122921.
74. Lantz B., Carlmark B., Reizenstein P. Electrolytes and Whole Body Potassium in Acute Leukemia // *Acta Med Scand*. 2009. Vol. 206, № 1–6. P. 45–50.
75. Filippatos T.D., Milionis H.J., Elisaf M.S. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia // *Eur J Haematol*. 2005. Vol. 75, № 6. P. 449–460.
76. Scarr D. et al. Estimating GFR by Serum Creatinine, Cystatin C, and β 2-Microglobulin in Older Adults: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes // *Kidney Int Rep*. 2019. Vol. 4, № 6. P. 786–796.
77. Murzakhmetova A.O. et al. Association of β 2-microglobulin level and glomerular filtration rate in patients with acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation // *Italian Journal of Medicine*. 2023.
78. Bianchi C. et al. Reappraisal of serum B2-microglobulin as marker of GFR // *Ren Fail*. 2001. Vol. 23, № 3–4. P. 419–429.
79. Kärki M. et al. Urine Beta2-Microglobulin Is an Early Marker of Renal Involvement in LPI. 2015. P. 47–55.

- 80.Hofstra J.M. et al. Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23, № 8. P. 2546–2551.
- 81.Shen X. et al. Urine β 2-Microglobulin and Retinol-Binding Protein and Renal Disease Progression in IgA Nephropathy // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8.
- 82.Guder W.G., Hofmann W. Clinical role of urinary low molecular weight proteins: Their diagnostic and prognostic implications // *Scand J Clin Lab Invest*. 2008. Vol. 68, № sup241. P. 95–98.
- 83.Argyropoulos C.P. et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases // *Front Med (Lausanne)*. 2017. Vol. 4.
- 84.Liu X. et al. Non-GFR Determinants of Low-Molecular-Weight Serum Protein Filtration Markers in CKD // *Am J Kidney Dis*. *Am J Kidney Dis*, 2016. Vol. 68, № 6. P. 892–900.
- 85.Inker L.A. et al. GFR Estimation Using β -Trace Protein and β 2-Microglobulin in CKD // *Am J Kidney Dis*. *Am J Kidney Dis*, 2016. Vol. 67, № 1. P. 40–48.
- 86.Foster M.C. et al. Novel Filtration Markers as Predictors of All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults // *American Journal of Kidney Diseases*. 2013. Vol. 62, № 1. P. 42–51.
- 87.Fang H., Zhang Q., Jin L. Association of beta-2-microglobulin with cardiovascular and all-cause mortality in the general and non-CKD population // *Medicine*. 2023. Vol. 102, № 11. P. e33202.
- 88.Foster M.C. et al. Serum β -Trace Protein and β 2-Microglobulin as Predictors of ESRD, Mortality, and Cardiovascular Disease in Adults With CKD in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study // *American Journal of Kidney Diseases*. 2016. Vol. 68, № 1. P. 68–76.
- 89.Norfolk D.R. et al. Changes in plasma beta 2 microglobulin concentrations after allogeneic bone marrow transplantation. // *J Clin Pathol*. 1987. Vol. 40, № 6. P. 657–662.
- 90.Niederwieser D. et al. endogenous IFN-gamma during human bone marrow transplantation // *Transplantation*. 1990. Vol. 50, № 4. P. 620–624..
- 91.Duraj F.F. et al. Serum levels of alpha-1 microglobulin and beta-2 microglobulin in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporin A // *Transplant International*. 1991. Vol. 4, № 3. P. 146–150.
- 92.Ashida T. et al. Change of serum alpha-1 microglobulin and beta-2 microglobulin following allogeneic bone marrow transplantation. // *Bone Marrow Transplant*. 1994. Vol. 14, № 4. P. 579–582.
- 93.Leblood V. et al. Evaluation of renal function in 60 long-term survivors of bone marrow transplantation. // *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995. Vol. 6, № 6. P. 1661–1665.
- 94.KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Electronic resource].

95. Ando M. et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25, № 1. P. 278–282.
96. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // *The Lancet*. 2010. Vol. 375, № 9731. P. 2073–2081.
97. Morito T. et al. New-onset microalbuminuria following allogeneic myeloablative SCT is a sign of near-term decrease in renal function // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 7. P. 972–976.
98. Hingorani S.R. et al. Albuminuria in Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Prevalence, Clinical Associations, and Impact on Survival // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008. Vol. 14, № 12. P. 1365–1372.
99. Momoki K. et al. Emergence of Dipstick Proteinuria Predicts Overt Nephropathy in Patients Following Stem Cell Transplantation // *Nephron*. 2017. Vol. 135, № 1. P. 31–38.
100. Girsberger M. et al. Kidney Pathology after Hematologic Cell Transplantation—A Single-Center Observation Study of Indication Biopsies and Autopsies // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018. Vol. 24, № 3. P. 571–580.
101. Chan G.S. et al. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after haematopoietic stem cell transplantation // *Nephrology*. 2008. Vol. 13, № 4. P. 322–330.
102. Troxell M.L., Higgins J.P., Kambham N. Renal Pathology Associated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Adv Anat Pathol*. 2014. Vol. 21, № 5. P. 330–340.
103. Chang A. et al. Spectrum of Renal Pathology in Hematopoietic Cell Transplantation // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 2, № 5. P. 1014–1023.
104. Perazella M.A. Onco-Nephrology // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. Vol. 7, № 10. P. 1713–1721.
105. Клинический протокол диагностики и лечения острый миелобластный лейкоз у взрослых МЗПК // Протокол №179. 2023.
106. Клинический протокол диагностики и лечения острый лимфобластный лейкоз у взрослых МЗПК // Протокол №6. 2015.
107. Perazella M.A., Berns J.S., Rosner M.H. Cancer and the Kidney: The Growth of Onco-nephrology // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, № 1. P. 4–6.
108. Jhaveri K.D. et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, № 1. P. 48–55.
109. Ballo O. et al. Acute kidney injury adversely affects the clinical course of acute myeloid leukemia patients undergoing induction chemotherapy // *Ann Hematol*. 2021. Vol. 100, № 5. P. 1159–1167.

- 110.Kumar A. et al. Acute kidney injury in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients undergoing remission induction chemotherapy: Experience of a tertiary cancer centre of India // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28. P. x97–x98.
- 111.Elsurer R. et al. Acute tubulointerstitial nephritis and acute leukemia: report of 2 cases. // *J Nephrol*. 2006. Vol. 19, № 4. P. 521–524.
- 112.Shirali A.C., Perazella M.A. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, № 1. P. 56–63.
- 113.Wong T.M. et al. Hemorrhagic Pyelitis, Ureteritis, and Cystitis Secondary to Cyclophosphamide: Case Report and Review of the Literature // *Gynecol Oncol*. 2000. Vol. 76, № 2. P. 223–225.
- 114.Akilesh S. et al. Chronic Ifosfamide Toxicity: Kidney Pathology and Pathophysiology // *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. Vol. 63, № 5. P. 843–850.
- 115.Chen C. et al. Acute kidney injury and delayed methotrexate clearance in an adult patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia treated with imatinib // *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2023. P. ejhpharm-2022-003453.
- 116.Morota H. et al. Delayed methotrexate clearance and acute kidney injury after high-dose methotrexate chemotherapy concurrent with dasatinib in a patient with relapsed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A case report // *Pediatr Blood Cancer*. 2020. Vol. 67, № 4.
- 117.ISODA T. et al. Successful high-dose methotrexate chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia who developed acute renal failure during the initial treatment // *Pediatrics International*. 2007. Vol. 49, № 6. P. 1018–1019.
- 118.Wiczer T. et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016. Vol. 22, № 3. P. 430–436.
- 119.Fong C., Lee A.C.W. High-dose-methotrexate-associated acute renal failure may be an avoidable complication // *Pediatr Hematol Oncol*. 2006. Vol. 23, № 1. P. 51–57.
- 120.Skärby T. et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003. Vol. 51, № 4. P. 311–320.
- 121.Yanagimachi M. et al. Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy // *Int J Hematol*. 2013. Vol. 98, № 6. P. 702–707.
- 122.Pea F. et al. Liposomal daunorubicin plasmatic and renal disposition in patients with acute leukemia // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000. Vol. 46, № 4. P. 279–286.
- 123.Pulte D. et al. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. // *Haematologica*. 2013. Vol. 98, № 2. P. 222–229.

124. Sasaki K. et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017 // *Am J Hematol*. 2021. Vol. 96, № 6. P. 650–658.

125. Mehdizadeh M. et al. Survival of Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: An Experience in Developing Country // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2022.

126. Passweg J.R. et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus // *Bone Marrow Transplant*. 2020. Vol. 55, № 8. P. 1604–1613.

127. Penack O. et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. // *Blood Adv*. 2020. Vol. 4, № 24. P. 6283–6290.

128. Curran E., Muffly L., Luskin M.R. Innovative Approaches to the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia Across the Age Spectrum. // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. American Society of Clinical Oncology Alexandria, VA, 2022. Vol. 42, № 42. P. 1–11.

129. Roloff G.W. et al. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. American Society of Clinical Oncology Alexandria, VA, 2022. Vol. 42, № 42. P. 1–16.

130. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства гаплоидентичная трансплантация костного мозга МЗРК // Протокол №6. 2015.

131. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства аллогенная родственная трансплантация костного мозга МЗРК // Протокол №6. 2015.

132. Leotta S. et al. Prevention and Treatment of Acute Myeloid Leukemia Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The State of the Art and Future Perspectives // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, № 1. P. 253.

133. В. Г. Савченко. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. 2012. P. 1056.

134. О.В. Блау. Химеризм после аллогенной трансплантации. Клиническая онкогематология. 2013. Vol. 1. P. 34–39.

135. Ciurea SO C.K.F.-V.M. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. . 2018.

136. Copelan E.A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation // *New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354, № 17. P. 1813–1826.

137. Jabbour E. et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades // *J Hematol Oncol*. 2023. Vol. 16, № 1. P. 22.

138.Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022. Vol. 171. P. 103607.

139.Кемайкин В.М. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: учебное пособие. 2021. P. 41–42.

140.Enric Carreras C.D.M.M.N.K. The EBMT Handbook / ed. Carreras E. et al. Cham: Springer International Publishing, 2019.

141.Yanada M. et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: Real-world data from the Japanese registry studies // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12.

142.Saraceni F. et al. Thioteпа-busulfan-fludarabine Compared to Treosulfan-based Conditioning for Haploidentical Transplant With Posttransplant Cyclophosphamide in Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission: A Study From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. // *Hemasphere*. 2023. Vol. 7, № 10. P. e952.

143.Ciurea S.O. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 12–24.

144.Lee S.J. et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation // *Blood*. 2007. Vol. 110, № 13. P. 4576–4583.

145.Howard C.A. et al. Recommendations for Donor Human Leukocyte Antigen Assessment and Matching for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Consensus Opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015. Vol. 21, № 1. P. 4–7.

146.Passweg J.R. et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report // *Bone Marrow Transplant*. 2017. Vol. 52, № 6. P. 811–817.

147.Kwon M., Bailén R., Díez-Martín J.L. Evolution of the role of haploidentical stem cell transplantation: past, present, and future // *Expert Rev Hematol*. 2020. Vol. 13, № 8. P. 835–850.

148.Ciurea S.O., Bayraktar U.D. “No donor”? Consider a haploidentical transplant // *Blood Rev*. 2015. Vol. 29, № 2. P. 63–70.

149.Lyu YX. Comparison of the diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. . 2013. Vol. 15(3). P. 290.

150. Mokart D. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. 2014. Vol. 40(1).

151.Tumbarello M et al. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob. Agents Chemother*. . 2011. Vol. 55.

- 152.Volkova M.A. (Маїїа А. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2001. — С.161-163. “Meditsīna,” 2001. 571 p.
- 153.Мурзахметова А.О. et al. Assessment of early nephrotoxicity in TGC recipients // *Farmacii Kazahstana*. 2022. № 4. P. 127–133.
- 154.Stohs E., Kalil A.C. A Sepsis Screening Tool for Hematopoietic Cell Transplant Recipients Remains Elusive // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 72, № 7. P. 1230–1231.
- 155.Chang E. et al. Feasibility and Acceptability of Using a Telehealth Platform to Monitor Cardiovascular Risk Factors in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors at Risk for Cardiovascular Disease // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. Vol. 26, № 6. P. 1233–1237.
- 156.López-Fernández T. et al. Cardiovascular Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) // *Curr Treat Options Oncol*. 2021. Vol. 22, № 6. P. 51.
- 157.Barrett A.J., Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation // *Expert Rev Hematol*. NIH Public Access, 2010. Vol. 3, № 4. P. 429.
- 158.Stewart B.L. et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease // *Blood*. 2004. Vol. 104, № 12. P. 3501–3506.
- 159.Jagasia M.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015. Vol. 21, № 3. P. 389-401.e1.
- 160.Martin P.J. et al. First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012. Vol. 18, № 8. P. 1150–1163.
- 161.Filipovich A.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
- 162.Wingard J.R. et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. // *Blood*. 1989. Vol. 74, № 4. P. 1428–1435.
- 163.Ramdial J.L. et al. Acute graft-versus-host disease is the foremost cause of late nonrelapse mortality // *Bone Marrow Transplant*. *Bone Marrow Transplant*, 2021. Vol. 56, № 8. P. 2005–2012.
- 164.Owattanapanich W. et al. A Comparison of the Clinical Outcomes of Haploidentical Transplantation and Other Graft Sources in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022. Vol. 22, № 3. P. 174–191.
- 165.Giaccone L. et al. Biomarkers for acute and chronic graft versus host disease: state of the art // *Expert Rev Hematol*. *Expert Rev Hematol*, 2021. Vol. 14, № 1. P. 79–96.

166.Wu Q. et al. Chronic kidney disease after autologous stem cell transplantation: analysis of a single center experience // *Int Urol Nephrol*. 2014. Vol. 46, № 7. P. 1403–1410.

167.Zhou W. et al. Long-term renal outcome after allogeneic hemopoietic stem cell transplant: A comprehensive analysis of risk factors in an Asian patient population // *Clin Transplant*. 2017. Vol. 31, № 4. P. e12920.

168.Zager R.A. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation // *Kidney Int*. 1994. Vol. 46, № 5. P. 1443–1458.

169.Parikh C.R., Mcsweeney P., Schrier R.W. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67, № 5. P. 1999–2005.

170.Kumar M., Kedar A., Neiberger R.E. Kidney Function in Long-Term Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation // *Pediatr Hematol Oncol*. 1996. Vol. 13, № 4. P. 375–379.

171.Glynn P. et al. Renal Dysfunction Following Autologous Bone Marrow Transplantation in Adult Patients with Acute Leukemia // *Acta Oncol (Madr)*. 1996. Vol. 35, № 6. P. 709–712.

172.Ebert N. et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016. P. gfw079.

173.Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. Chronic Kidney Disease in Older People // *JAMA*. 2015. Vol. 314, № 6. P. 557.

174.Choi M. et al. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation // *Cancer*. 2008. Vol. 113, № 7. P. 1580–1587.

175.Мурзахметова А.О. Оценка функций почек у пожилого пациента с острым миелобластным лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клинический случай // *Oncologia i radiologia Kazakhstana*. 2023. Vol. 67, № 1. P. 46–49.

176.Magliano G., Bacigalupo A. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia of the Elderly: Review of Literature and New Perspectives // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. Catholic University in Rome, 2020. Vol. 12, № 1. P. 2020081.

177.Arellano M., Carlisle J.W. How I treat older patients with acute myeloid leukemia // *Cancer*. 2018. Vol. 124, № 12. P. 2472–2483.

178.Laribi K. et al. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review // *Ann Hematol*. 2021. Vol. 100, № 6. P. 1359–1376.

179.Levin-Epstein R., Oliai C., Schiller G. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia // *Curr Treat Options Oncol*. *Curr Treat Options Oncol*, 2018. Vol. 19, № 12.

180.Dhopeshwarkar N. et al. A Retrospective Study of Comorbidities and Complications in Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients in the United States // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019. Vol. 19, № 8. P. e436–e456.

181. Miller K.C. et al. Elderly acute lymphoblastic leukemia: a Mayo Clinic study of 124 patients // *Leuk Lymphoma*. 2019. Vol. 60, № 4. P. 990–999.
182. Wenge D. V. et al. Characteristics and Outcome of Elderly Patients (>55 Years) with Acute Lymphoblastic Leukemia // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 565.
183. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches // *Int J Hematol Oncol*. 2018. Vol. 7, № 1. P. IJH02.
184. Munker R. et al. Renal complications in acute leukemias. // *Haematologica*. 1998. Vol. 83, № 5. P. 416–421.
185. da Silva J.B., de Melo Lima M.H., Secoli S.R. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review // *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014. Vol. 36, № 5. P. 363–368.
186. Sanchez L. et al. Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019. Vol. 83, № 5. P. 827–835.
187. Obut F., Kasinath V., Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy // *Bone Marrow Transplant*. 2016. Vol. 51, № 7. P. 891–897.
188. Li A. et al. Thrombotic Microangiopathy Increases the Risk of Chronic Kidney Disease but Not Overall Mortality in Long-term Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, № 10. P. 864.e1-864.e5.
189. Dandoy C.E. et al. Systematic Review of Signs and Symptoms Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Transplant Cell Ther*. 2023. Vol. 29, № 4. P. 282.e1-282.e9.
190. Epperla N. et al. Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Br J Haematol*. 2020. Vol. 189, № 6. P. 1171–1181.
191. Postalcioglu M. et al. Impact of Thrombotic Microangiopathy on Renal Outcomes and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018. Vol. 24, № 11. P. 2344–2353.
192. Mii A. et al. Renal Thrombotic Microangiopathy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Involvement of Chronic Graft-Versus-Host Disease // *Kidney Int Rep*. 2018. Vol. 3, № 3. P. 743–747.
193. Barbar T., Jaffer Sathick I. Tumor Lysis Syndrome // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021. Vol. 28, № 5. P. 438-446.e1.
194. Wilson F.P., Berns J.S. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, № 1. P. 18–26.
195. Lupuşoru G. et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 5.
196. Matuszkiewicz-Rowinska J., Malyszko J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress // *Kidney Blood Press Res*. 2020. Vol. 45, № 5. P. 645–660.

- 197.Panoskaltis-Mortari A. et al. In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice // *Blood*. 2004. Vol. 103, № 9. P. 3590–3598.
- 198.Kusumi E. et al. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease // *Int J Hematol*. 2008. Vol. 87, № 2. P. 225–230.
- 199.Reddy P. et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2006. Vol. 38, № 5. P. 351–357.
- 200.Srinivasan R. et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation // *Br J Haematol*. 2005. Vol. 131, № 1. P. 74–79.
- 201.Higo S. et al. Acute graft-versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation. // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 12. P. e115399.
- 202.Liquete E. et al. Renal complications of hematopoietic stem cell transplantation: Report of a case and review of the literature // *Indian J Nephrol*. 2017. Vol. 27, № 6. P. 468.
- 203.Liu H. et al. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT // *Bone Marrow Transplant*. 2010. Vol. 45, № 1. P. 153–158.
- 204.Amin R. et al. The kidney injury caused by the onset of acute graft-versus-host disease is associated with down-regulation of α Klotho // *Int Immunopharmacol*. 2020. Vol. 78. P. 106042.
- 205.Sakellari I. et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 10. P. 1329–1334.
- 206.Pilar F. et al. Chronic graft-versus-host disease of the kidney in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplant // *Eur J Haematol*. 2013. Vol. 91, № 2. P. 129–134.
- 207.Sedhom R., Sedhom D., Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant // *Clin Nephrol. Dusti-Verlag*, 2018. Vol. 89, № 6. P. 389.
- 208.Zimmerman C., Shenoy S. Chimerism in the Realm of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-malignant Disorders—A Perspective // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11.
- 209.Čejka J., Poulik M.D. Isolation of an α 2-globulin characteristic of tubular proteinuria // *Arch Biochem Biophys*. 1971. Vol. 144, № 2. P. 775–777.
- 210.Berggård I., Bearn A.G. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids. // *J Biol Chem*. 1968. Vol. 243, № 15. P. 4095–4103.
- 211.Levey A.S. et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification // *Ann Intern Med*. 2003. Vol. 139, № 2. P. 137.
- 212.Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2022 // *CA Cancer J Clin*. Wiley, 2022. Vol. 72, № 1. P. 7–33.

213. Бекболат А. Жетписбаев, Галия Т. Нурмадиева. Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы. // *Science & Healthcare*, 2018. (Vol. 20) 4. 2018. Vol. 20, № 4. P. 107–132.
214. Peseski A.M. et al. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021. Vol. 19, № 3. P. 359–378.
215. Zhang L. et al. Platelet–Acute Leukemia Interactions // *Clinica Chimica Acta*. Elsevier, 2022. Vol. 536. P. 29–38.
216. Slouma M. et al. Osteoarticular manifestation of acute lymphoblastic leukemia in adults: a literature review // *Clin Rheumatol*. 2023. Vol. 42, № 2. P. 607–620.
217. Gress K.L. et al. An Overview of Current Recommendations and Options for the Management of Cancer Pain: A Comprehensive Review // *Oncol Ther*. 2020. Vol. 8, № 2. P. 251–259.
218. Chen Q. et al. Comparison of central nervous system relapse outcomes following haploidentical vs identical-sibling transplant for acute lymphoblastic leukemia // *Ann Hematol*. 2020. Vol. 99, № 7. P. 1643–1653.
219. Aoki J. et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia Patients with Central Nervous System Involvement // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014. Vol. 20, № 12. P. 2029–2033.
220. Malik I.A. et al. Sepsis and Acute Myeloid Leukemia: A Population-Level Study of Comparative Outcomes of Patients Discharged From Texas Hospitals // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017. Vol. 17, № 12. P. e27–e32.
221. Hassan K. et al. Acute myeloid leukemia-FAB classification and its correlation with clinico-haematological features. // *J Pak Med Assoc*. 1993. Vol. 43, № 10. P. 200–203.
222. Bhatti I.A. et al. Frequency of French-American-British subtypes of acute myeloid leukaemia in a tertiary care hospital of Karachi // *J Pak Med Assoc*. 2022. Vol. 72, № 3.
223. Chiaretti S., Zini G., Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014. Vol. 6, № 1. P. e2014073.
224. Tecchio C., Cassatella M.A. Uncovering the multifaceted roles played by neutrophils in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Cell Mol Immunol*. 2021. Vol. 18, № 4. P. 905–918.
225. Huang X. Current status of haploidentical stem cell transplantation for leukemia // *J Hematol Oncol*. 2008. Vol. 1, № 1. P. 27.
226. Merritt R.J. et al. Significance of Hypoalbuminemia in Pediatric Oncology Patients— Malnutrition or Infection? // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1985. Vol. 9, № 3. P. 303–306.
227. Milionis H.J. et al. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia // *Am J Hematol*. 1999. Vol. 62, № 4. P. 201–207.

228.Rashid N. et al. Late Effects of Severe Acute Graft-versus-Host Disease on Quality of Life, Medical Comorbidities, and Survival // *Transplant Cell Ther.* 2022. Vol. 28, № 12. P. 844.e1-844.e8.

229.Baxmann A.C. et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. Vol. 3, № 2. P. 348–354.

230.von Asmuth E.G.J. et al. Modeling Long-Term Erythropoietic Recovery After Allogeneic Stem Cell Transplants in Pediatric Patients. // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 584156.

231.Yeshurun M. et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. // *Blood Adv.* 2019. Vol. 3, № 4. P. 670–680.

232. Мурзамхетова А.О. Острое почечное повреждение у больных с острым лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: серия клинических случаев // *Oncologia i radiologia Kazakhstan.* 2022. Vol. 65, № 3. P. 32–36.

233.Renaghan A.D. et al. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020. Vol. 15, № 2. P. 289–297.

234.Chang L. et al. Engraftment Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Predicts Poor Outcomes // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014. Vol. 20, № 9. P. 1407–1417.

235.Liu Y. et al. Acute kidney injury following haplo stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome // *Bone Marrow Transplant.* 2018. Vol. 53, № 4. P. 483–486.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Авторские свидетельства

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 23020 от «24» января 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
МУРЗАХМЕТОВА АЙГЕРИМ ОРАЗБАЕВНА, АЙНАБЕКОВА БАЯНА ТЪКЕНОВНА

Вид объекта авторского права: **проведение науки**

Название объекта: **Исследование В2 микроглобулина у больных с острым лейкозом**

Дата создания объекта: **01.01.2022**





Қазақстан Республикасының Ішкі Аффайрлер Министрлігінің
"Авторлық құқық" бөлімінің веб-сайты бойынша: <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://copyright.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Куантыров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 23185 от «1» февраля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ав):
МУРЗАХМЕТОВА АЙГЕРИМ ОРАЗБАЕВНА, АЙНАБЕКОВА БАЯН АТЪКЕНОВНА

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Исследование альбумин креатининовой соотношения у больных с острым лейкозом**

Дата создания объекта: **02.01.2022**



Копия доступна по адресу <http://www.kazpatent.kz> в разделе
"Авторские права". Версия в текстовом формате: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторские права» <http://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Куантыров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 33509 от «13» марта 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
МУРЗАХМЕТОВА АЙГЕРИМ ОРАЗБАЕВНА, Мейрамова Әсел Мерекеқызы, Айнабекова Баия,
Алькеновна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: «Динамичная оценка функций почек с помощью скорости клубочковой фильтрации у
больных с острым лимфобластным лейкозом после трансплантации костного мозга»

Дата создания объекта: 04.01.2023



Судит сайт: <http://www.kazpatent.kz/> или сайт
"Авторские права" в разделе "Текстовые базы" <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ТОО Viamedis Поликлиника г. Кокшетау, отделение узких специалистов,
НАО «Медицинский университет Астана»

Наименование предложения: предиктивная диагностика хронической болезни почек у больных с острым лейкозом.

Работа внедрена в инициативном порядке

Заимствована из авторской научно-исследовательской работы на тему «Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом до и после трансплантации костного мозга».

Форма внедрения: раннее выявление заболеваний почек у больных с острым лейкозом на основании сочетанного определения степени снижения скорости клубочковой фильтрации с помощью формулы СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²) и выраженности микроальбуминурии/протеинурии (мг/г) в течении трех месяцев.

Ответственный за внедрение и исполнители: Нефролог Мурзахметова А.О.

Эффективность внедрения: экономическая и социальная - ранняя диагностика хронической болезни почек у пациентов с острым лейкозом позволяет выявить группу больных с различными стадиями заболевания почек и определить риски прогрессирования в зависимости от категории скорости клубочковой фильтрации и степени микроальбуминурии, изменения которых наблюдаются на фоне осложнений острого лейкоза и проведенного лечения иммуносупрессивными препаратами. Полученные результаты у больных с острым лейкозом необходимы для проведения мероприятий по профилактике прогрессирования заболевания почек и нефропротективного лечения.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения – внедрение рекомендуется к широкому применению.

Срок внедрения: I квартал 2023 года.

Руководство ТОО Viamedis Поликлиника г. Кокшетау:

Медицинский директор

Главный врач



Алексеев Р.М.

Исмагамбетов Т.А.

Ответственные за внедрение:

Д.м.н., профессор, зав. кафедры НАО «МУА»

Айнабекова Б.А.

Ответственные за внедрение и исполнители:

Врач нефролог, докторант кафедры НАО «МУА»

Мурзахметова А.О.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ТОО Viamedis Поликлиника г. Степногорск, отделение узких специалистов,
НАО «Медицинский университет Астана»

Наименование предложения: предиктивная диагностика хронической болезни почек у больных с острым лейкозом.

Работа внедрена в инициативном порядке

Заимствована из авторской научно-исследовательской работы на тему «Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом до и после трансплантации костного мозга».

Форма внедрения: раннее выявление заболеваний почек у больных острым лейкозом на основании сочетанного определения степени снижения скорости клубочковой фильтрации с помощью формулы СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²) и выраженности микроальбуминурии/протеинурии (мг/г) в течении трех месяцев.

Ответственный за внедрение и исполнители: Нефролог Мурзахметова А.О.

Эффективность внедрения: экономическая и социальная - ранняя диагностика хронической болезни почек у пациентов с острым лейкозом позволяет выявить группу больных с различными стадиями заболевания почек и определить риски прогрессирования в зависимости от категории скорости клубочковой фильтрации и степени микроальбуминурии, изменения которых наблюдаются на фоне осложнений острого лейкоза и проведенного лечения иммуносупрессивными препаратами. Полученные результаты у больных с острым лейкозом необходимы для проведения мероприятий по профилактике прогрессирования заболевания почек и нефропротективного лечения.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения – внедрение рекомендуется к широкому применению.

Срок внедрения: I квартал 2023 года.

Руководство ТОО Viamedis Поликлиника г. Степногорск:

Медицинский директор

Главный врач



Алексеев Р.М.

Молшина Б.М.

Ответственные за внедрение:

Д.м.н., профессор, зав. кафедры НАО «МУА»

Айнабекова Б.А.

Ответственные за внедрение и исполнители:

Врач нефролог, докторант кафедры НАО «МУА»

Мурзахметова А.О.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы
ТОО «Национальный научный онкологический центр», отделение
онкогематологии и ТКМ¹
НАО «Медицинский университет Астана»²

Наименование предложения «Исследование азотовыделительной функции почек с оценкой скорости клубочковой фильтрации у больных с острым лейкозом, перенесших аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга через 100 дней и через 1 год».

Работа внедрена в инициативном порядке

Заимствована из авторской научно-исследовательской работы на тему «Клинико-функциональное состояние почек у больных острым лейкозом до и после трансплантации костного мозга».

Форма внедрения: Исследование азотовыделительной функций почек с оценкой скорости клубочковой фильтрации у больных с острым лейкозом перенесших аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга через 100 дней и через 1 год.

Ответственный за внедрение и исполнители: Нефролог Мурзахметова А.О.

Эффективность внедрения: экономическая и социальная - исследование функций почек у пациентов с острым лейкозом через 100 дней и через 1 год после трансплантации костного мозга позволяет оценить состояние почек в динамике и выявить почечные нарушения, возникающие на фоне проведенного лечения иммуносупрессивными препаратами или развития посттрансплантационных осложнений. Полученные результаты у больных с острым лейкозом перенесших трансплантацию костного мозга необходимы для проведения мероприятий по раннему выявлению почечных осложнений, профилактике прогрессирования заболевания почек и коррекции иммуносупрессивной терапии.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения – исследование азотовыделительной функций почек с оценкой скорости клубочковой фильтрации у больных с острым лейкозом, перенесших аллогенную и гаплоидентичную трансплантацию костного мозга через 100 дней и через 1 год рекомендовать для внедрения в практику работы врачей гематологов и нефрологов.

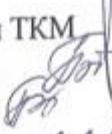
Срок внедрения: II квартал 2023 года.

Председатель комиссии:
Заместитель председателя по
медицинской деятельности


Мукажанов А.К.

Ответственные за внедрение:

Руководитель департамента онкогематологии и ТКМ
Д.м.н., профессор, зав. кафедры НАО «МУА»
Зав. отделения ТКМ
Доцент кафедры НАО «МУА»


Кемайкин В.М.
Айнабекова Б.А.
Колесников А.В.
Айнабай А.М.

Ответственные за внедрение и исполнители:

Врач нефролог, докторант кафедры НАО «МУА»


Мурзахметова А.О.



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Заключение Этической комиссии НАО МУА



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КеАҚ
Локальды Биоэтикалық комитет

Решение ЛКБ НАО МУА

Заседание № 13

Дата (Д/М/Г) 18.03.21 г.

Название протокола: «Клинико-функциональное состояние почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга					
Основной исследователь:		Главный исследователь: Мурзахметова А.О. Научный руководитель: проф., д.м.н. Айнабекова Б.А.			
Институт:		НАО «Медицинский университет Астана»,			
Рассмотренные элементы		v Приложены		Не приложены	
Повторное рассмотрение да нет v		Дата предыдущего рассмотрения:			
Решение:		Разрешено (P) v Разрешено с рекомендациями (Рек) Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)			
№.	Голосование членов ЛКБ	решение			
		P	Рек	ПЗ	НР
1	Тажибаева Дамира Сабировна	v			
2	Хамчиев Курейш Мавлович	v			
3	Аканов Амангали Балтабекович	v			
4	Базарова Анна Викентьевна	v			
5	Дербисалина Гульмира Аждадиновна	v			
6	Латыпова Наталья Александровна	v			
7	Жусупова Гульнара Даригеровна	v			

Примечание: P - Разрешено; Рек – Разрешено с рекомендациями; ПЗ – Повторная заявка; НР – Не разрешено

Обсуждение:

Были рассмотрены документы исследования на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального Биоэтического комитета. При анализе протокола члены ЛКБ пришли к выводу, что дизайн данного исследования не требует вмешательства, является наблюдательным.

Принятое решение:

Одобрить и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению исследования с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования.

Подпись:

Председатель ЛКБ НАО МУА
Д.м.н., проф. Тажибаева Д.С.

Секретарь ЛКБ НАО МУА
МД. MSh Бекбергенова Ж.Б.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Особенности применения циклоспорина и такролимуса у больных острым лейкозом после ТКМ

1. При назначении нагрузочной дозы циклоспорина (CsA) и такролимуса (Tx) учитывались следующие критерии:

- если концентрация CsA/Tx была ниже терапевтической, доза эскалировалась на 25%;
- если было необходимо увеличить дозу CsA >150%, изменялась кратность введения с 2 до 4 раз в сутки;
- соотношение внутривенной дозы к пероральной составляло CsA 1:2 и Tx 1:4.

2. Введение CsA и Tx проводилось в виде суточной инфузий. 1мл раствора CsA разводился на 20-100 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы. Tx разводился в 0,9% растворе NaCl или 5% растворе декстрозы с соблюдением уровня концентрации 0,004-0,02 мг/мл. Приготовленные растворы вводились в течение 2-6 часов и хранились не более суток.

3. Мониторинг уровня концентрации CsA и Tx в крови у больных острым лейкозом после ТКМ проводился два раза в неделю. При повышении уровня концентрации CsA и Tx в крови больным проводилась коррекция назначаемой дозы.

4. Критерии коррекции дозы CsA и Tx:

- при повышении уровня креатинина >50% от исходного (зафиксированного до начала приема CsA/Tx) доза редуцируется на 50%;
- при снижении уровня креатинина до нормы доза CsA/Tx увеличивается на 25%;
- при повышении уровня концентрации циклоспорина в крови до 450-500 нг/мл доза препарата редуцируется на 25%;
- при повышении уровня концентрации циклоспорина в крови до >500 нг/мл прием CsA прекращается на 24-48 ч. и возобновляется в дозе, редуцированной на 25%, после нормализации концентрации препарата в крови;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови до 30 нг/мл доза препарата редуцируется на 50%;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови >30 нг/мл прием Tx прекращается на 24-48 ч. и возобновляется в дозе, редуцированной на 50%, после нормализации концентрации препарата в крови;
- при повышении уровня креатинина ≥ 177 мкмоль/л, CsA/Tx заменяется на метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг х2 р/сут, в/в, до нормализации уровня креатинина. Если продолжительность применения CsA/Tx <14 дней, отмена метилпреднизолона производится одномоментно;

– при развитии ТМА, CsA/Tx заменяется на метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг x2 р/сут, в/в.

5. При назначении CsA и Tx у больных острым лейкозом после ТКМ учитывалось фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Препараты, значительно повышающие концентрацию CsA/Tx в крови: противогрибковые средства (кетоназол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, клотримазол); макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин, джозамицин); ингибиторы ВИЧ-протеаз (ритонавир); нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, даназол, этинилэстрадиол, омепразол, нефазодон.

6. При комбинации лечения требовалось снижение дозы CsA/Tx. Потенциальные ингибиторы CsA/Tx: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил) олеандомицин; рифампицин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, метамизол, изониазид.

7. При назначении CsA и Tx учитывалось усиление нефротоксического воздействия следующих препаратов: аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, нестероидные противовоспалительные препараты, ганцикловир, ацикловир. С осторожностью применялись калийсберегающие диуретики ввиду того, что CsA/Tx способствовал гиперкалиемии.

