

«Астана медицина университеті» КеАҚ

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

Аннотация

8D10102 - "МЕДИЦИНА" мамандығы бойынша
PhD философия докторы академиялық дәрежесін алу үшін
диссертациялық жұмыс

**«Сүйек кемігін трансплантациялаудан кейінгі жедел лейкозбен
ауыратын науқастардағы бүйректің клиникалық-функционалдық
жағдайы»**

Ғылыми кеңесші:	м.ғ.д., профессор Айнабекова Б.А.
Ғылыми кеңесші:	м.ғ.к., ассоцирленген профессор В.М. Кемайкин
Шетелдік кеңесші:	м.ғ.д., профессор П.А. Воробьев (Мәскеу қ., Ресей)
Орындаушы:	Мурзахметова А.О.

Астана 2024

Зерттеу өзектілігі

Соңғы онжылдықтарда жедел лейкемиямен ауыратын науқастарды емдеуде химиотерапиялық емдеу хаттамаларын оңтайландыру, ілеспе терапия және сүйек кемігін трансплантациялау арқылы айтарлықтай нәтижелерге қол жеткізілді [Rose-Inman H., 2017]. Әлемнің көптеген елдерінде, соның ішінде Қазақстанда да сүйек кемігін трансплантациялау бүкіл әлемде трансплантация санының ұлғаю үрдісімен жоғары тәуекел тобындағы жедел лейкозбен ауыратын науқастарда жүргізіледі, бұл көптеген зерттеулермен көрсетілген [Niederwieser D., 2016].

Сүйек кемігін трансплантациялау (СКТ), ол жедел лейкемиямен ауыратын науқастардың өмірін ұзартудың жалғыз мүмкіндігі және өмірді сақтайтын емі, содан кейін, өкінішке орай, трансплантация процедурасының өзіне байланысты асқынулар байқалуы мүмкін [Coppell J. A., 2010; Hingorani S., 2016; Tuzovic M., 2019...]. СКТ-дан кейін гемобластозбен ауыратын науқастардың 58%-ы бүйректің жедел зақымдану эпизодынан кейін бүйрек функциясының қалпына келуі байқалды, ал науқастардың 10%-на бүйректі алмастыру терапиясы қажет болды [Kanduri S. R., 2020]. Зерттеу нәтижелері Sangeeta R. Hingorani және бірлескен авторлар тобы АҚШ-та гемобластозбен ауыратын 1635 пациенттің қатысуымен СКТ-дан кейінгі науқастардың 23% - да созылмалы бүйрек ауруы дамығандығын анықтады [Hingorani S., 2007; Hingorani S., 2018]. M. J. Ellis және бірлескен авторлар тобы жүргізген жүйелі шолуға сәйкес, созылмалы бүйрек ауруы гемобластозбен ауыратын науқастардың шамамен 16,6%-да дамиды, ол СКТ-дан 100 күннен кейін науқастардың тірі қалуы 80%-да болса да [Ellis M. J., 2008]. Әлемде гемобластоздың әртүрлі түрлерімен ауыратын науқастарда СКТ-дың әсерін зерттеу бойынша жеткілікті зерттеулер бар, алайда Орталық Азия мен ТМД елдерінде СКТ-дан кейін жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда бүйрек функциясының бұзылуын зерттеу бойынша жұмыстар жоқ. Осыған байланысты, осы зерттеудің мақсаты СКТ-дан кейін жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда бүйректің клиникалық-функционалдық жағдайын бағалау болып табылады.

Зерттеудің мақсаты:

Жедел бүйрек зақымдануын болжау моделін әзірлеу және науқастардың өмір сүруін бағалау арқылы СКТ-ға дейін және одан кейінгі жедел лейкозбен ауыратын науқастардағы бүйректің клиникалық және функционалдық жағдайын зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Жедел миелобластикалық лейкоз (ЖМЛ) және жедел лимфобластикалық лейкозбен (ЖЛЛ) ауыратын науқастарда СКТ-ға дейін және одан кейінгі клиникалық-зертханалық деректерге талдау жүргізу.

2. СКТ-дан кейін жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда бүйректің функционалды жағдайын зерттеу.

3. Жедел бүйрек зақымдануын болжау моделін әзірлеу және СКТ-дан кейін жедел бүйрек зақымданған жедел лейкемиямен ауыратын науқастардың өмір сүруіне талдау жасау.

4. СКТ-дан кейін жедел лейкемиямен ауыратын науқастардың өмір сүруін талдау.

Зерттеу нысаны:

Зерттеуге СКТ-дан кейін ЖЛЛ және ЖМЛ-бен ауыратын 181 науқас қатысты.

Зерттеу дизайны: перспективті когортты зерттеу.

Зерттеу әдістері: клиникалық әдістер: шағымдарды жинау, ауру және өмір тарихы, органдар мен жүйелер бойынша объективті тексеру; зертханалық зерттеу әдістері; жалпы қан анализі; жалпы зәр анализі; биохимиялық қан анализі (жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, мочевина, калий, натрий, зәр қышқылы, сілтілі фосфатаза); гломерулярлық сүзу жылдамдығын есептеу; зәрдегі бета-2 микроглобулинді (В2М) анықтау; альбумин-креатинин (АК) қатынасын анықтау; бүйректің ультрадыбыстық зерттеуі; алынған деректерді өңдеудің статистикалық әдісі.

Ғылыми жаңалық:

Сүйек кемігін аллогендік және гаплоидентті трансплантациялаудың клиникалық ағымға және жедел лейкемиямен ауыратын науқастардағы ақуыз-электролит алмасуының көрсеткіштеріне әсері алғаш рет бағаланды.

Жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда алғаш рет СКТ-дың динамикадағы бүйрек функциясына әсері 30 күннен кейін, 100 күннен кейін және СКТ-дан кейін 1 жылдан кейін бағаланды.

Қазақстан Республикасында алғаш рет бүйректің жедел зақымдануының болжамдық ықтималдығының теңдеуі және СКТ-дан кейін жіті лейкемиямен ауыратын науқастардың өмір сүруін талдау есептелді.

Практикалық маңыздылығы:

Зерттеудің нәтижелері гематологтар мен нефрологтарға жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда аллогендік және гаплоидентті СКТ-дан кейін бүйрек функциясының нашарлауының мүмкін кезеңдерін ескеруге мүмкіндік береді. Бұл жұмыстың нәтижелері жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда сүйек кемігін аллогендік және гаплоидентті трансплантациялаудың бүйрек функциясына әсер ету мүмкіндігін ескеруге мүмкіндік береді. В2М, АК қатынасы сияқты бүйрек маркерлерін зерттеу СКТ-дан кейін жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда бүйректің тубулярлық және шумақтық қызметін диагностикалау әдістерін толықтырады. Зерттеу нәтижелері бойынша әзірленген болжамды модель СКТ-дан кейін бүйректің жедел зақымдану ықтималдығын есептеуге мүмкіндік береді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. ЖМЛ және ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда сүйек кемігін гаплоидентті трансплантациялаудан 100 күннен кейін бүйрек функциясының, жалпы ақуыз және альбумин деңгейінің төмендеуі байқалды.

2. Жедел лейкозбен ауыратын науқастарда СКТ-дан кейінгі В2М мен АК қатынасының көрсеткіштері трансплантацияға дейінгі деректермен

салыстырғанда айтарлықтай жоғарылаған, ал ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда АК қатынасының сенімді жоғарылауы аллогенді және гаплоидентті трансплантациядан кейін болған, ал ЖМЛ-бен ауыратын науқастарда тек гаплоидентті трансплантациядан кейін анықталды.

3. Жедел лейкозбен ауыратын науқастарда гаплоидентті СКТ-дан кейінгі жедел бүйрек зақымдануы аллогендік трансплантациядан кейінгі жедел лейкозбен ауыратындарға қарағанда 3 есе жиі дамыды, сондай-ақ гаплоидентті СКТ-дан кейін лейкокемия түріне қарамастан науқастардың өмір сүру деңгейі нашар болды.

Қорытындылар:

1. ЖЛЛ (32,1±8,7 жас) және ЖМЛ (33,8±10,6 жас) бар пациенттер жас болды, гендерлік арақатынасы бойынша іс жүзінде баламалы (ЖЛЛ-да ерлер-51,6%, әйелдер-48,4% және ЖМЛ-да ерлер-52,9%, әйелдер-47,1%). ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда нейролейкоз($p=0,02$), түріндегі асқынуы бар В2 кіші түрі (38,71%) басым болды ЖМЛ- М1-М2 (32,77%) бар науқастарда жиі сепсистің дамуы ($p=0,013$) және ремиссияның болмауымен жүрді ($p=0,002$).

2. СКТ-дан өткен ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда гаплоидентті СКТ-дан кейін ұзағырақ нейтрофильді қабылдау анықталды ($p=0,015$). Жалпы ақуыз деңгейін талдау 1 жылдан кейін сенімді түрде төмен болды ($p=0,022$), ал альбумин деңгейі ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда гаплоидентті трансплантациядан 100 күннен кейін ($p=0,05$) сенімді төмен болды. ЖМЛ-мен ауыратын науқастарда гаплоидентті трансплантациядан 30 күн ($p=0,019$) және 100 күннен кейін жалпы ақуыздың сенімді төмендеуі байқалды ($p=0,0001$).

3. ЖМЛ-мен ауыратын науқастарда 30 күннен кейін, 100 күннен кейін және 1 жыл өткен соң гаплоидентті СКТ-дан кейін креатинин деңгейінің ($p=0,0126$), мочевины ($p=0,009$) және зәр қышқылы ($p=0,008$) деңгейінің сенімді жоғарылауы гломерулярлық фильтрация жылдамдығының төмендеуімен ($p=0,008$), ал ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда гаплоидентті трансплантациядан 100 күннен кейін креатинин деңгейінің сенімді жоғарылауы байқалды ($p=0,048$).

4. Жедел лейкокемиямен ауыратын науқастарда трансплантациядан кейін В2М ($p=0,007$) және АК қатынасы ($p=0,032$) СКТ-ға дейінгі деректермен салыстырғанда сенімді жоғарылау болды.

5. Трансплантация түрінің әсерін зерттеу кезінде аллогенді ($p=0,042$) және гаплоидентті трансплантациядан кейін ($p=0,005$) ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда АК қатынасының сенімді жоғарылауы байқалды, ал ЖМЛ-бен ауыратын науқастарда гаплоидентті трансплантациядан кейін ($p=0,002$) бұл көрсеткіштің жоғарылауы анықталды.

6. Жедел лейкокемиямен ауыратын науқастарда гаплоидентті СКТ-дан кейінгі жедел бүйрек зақымдануы 3,8%, ал аллогендік трансплантациядан кейін 1,1% анықталды. Трансплантацияға дейін креатинин айналымы ретінде жедел бүйрек зақымдануының және гаплоидентті СКТ-лау түрінің болжамды ықтималдығы статистикалық маңызды нәтижеге ие ($p=0,009$).

7. ЖЛЛ-бен ауыратын науқастарда өлім деңгейі 45,2% және ЖМЛ-бен ауыратын науқастарда 33,6% құрады. Науқастардың үш жылдық өмір сүруін

зерттеу жедел лейкоз түрінен ($p=0,152$) және трансплантация түріне байланысты ($p=0,194$) сенімді айырмашылықтарды көрсетпеді, бірақ лейкозия түріне қарамастан гаплоидентті СКТ-дан кейін науқастардың өмір сүруінің нашарлауы анықталды.

Тәжірибелік ұсыныстар

1. Жедел лейкозиямен ауыратын барлық науқастарға СКТ-дан 100 күннен кейін бүйрек функциясын тексеру ұсынылады, ал гаплоидентті трансплантациядан өткен науқастарда қосымша 30 күннен кейін.

2. Сүйек кемігін гаплоидентті трансплантациялаудан кейінгі науқастарда бүйрек функциясының бұзылуы 100 күннен кейін ғана емес, сонымен қатар науқастардың өмір сүру деңгейі нашар жедел бүйрек зақымдануының дамуы мүмкін 30 күннен кейін де мүмкін.

3. СКТ-дан кейінгі ерте кезеңде В2М мен АК қатынасының жоғарылауы жедел лейкозиямен ауыратын науқастарда бүйрек функциясының бұзылуының болжаушысы болуы мүмкін.

Жұмыс апробациясы

Диссертациялық жұмыс Гастроэнтерология, Эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысында сынақтан өтті (2023 жылғы 29 шілдедегі №10А хаттама). Зерттеудің негізгі нәтижелері мен диссертацияның ережелері баяндамаларда баяндалады: Мәскеу қалалық терапевттер ғылыми қоғамының ішкі ауруларының XVI ғылыми-практикалық конференциясында (Мәскеу, 2022), материалды ресейлік "клиникалық геронтология" журналында жариялаумен (Мәскеу, 2022). ҚР қорының Ұлттық нефрологиялық конгресінде (Алматы, 2022). "Қазіргі әлемдегі ғылым және білім" 10-шы Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Астана, 2022).

Жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 9 баспа жұмысы жарияланды, оның ішінде Scopus базасында Citescore бойынша 34 процентиль (Q4) бар басылымда 1 мақала, ҚР БҒМ БҒСБК ұсынған отандық басылымдарда 4 мақала және халықаралық журналда 1 мақала жарияланды. 3 авторлық куәлік алынды (№23020, №33509, №23185).

Диссертанттың жеке үлесі

Жұмыс Қазақстан Республикасының Үкіметі жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен "өмір және денсаулық туралы ғылым" саласындағы ғылымды дамыту бағытына сәйкес орындалды. Диссертант пациенттерді өз бетінше жалдауды, зерттеуге қатысушыларға сауалнама жүргізуді, зерттеу нәтижелерін қорытындылауды, деректерді статистикалық өңдеуді жүргізуді, ғылыми жетекші мен консультанттардың басшылығымен мақалалар жазуды жүзеге асырды.

Диссертация көлемі мен құрылымы.

Диссертация 116 беттен тұратын компьютерлік мәтіннен тұрады, оған кіріспе, әдебиетке шолу, материалдар мен зерттеу әдістері, қорытынды және жалпы қорытындылар кіреді. Жұмыста 18 кесте және 41 сурет бар. Пайдаланылған әдебиеттер тізімінде 235 дереккөз бар.