

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н.БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ГРЕВЦЕВА
ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор
Настаушева Татьяна Леонидовна

ВОРОНЕЖ

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2-3
ВВЕДЕНИЕ.....	4-9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: Маркеры острого повреждения почек у детей с лейкозами.....	10-35
1.1 ОПП у детей с лейкозами: классификация, эпидемиология.....	10-27
1.2 Маркеры ОПП при лейкозах у детей.....	27-35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36-52
2.1 Общая характеристика больных.....	36-46
2.2 Методы исследования.....	46-51
2.3 Статистический анализ.....	51-52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: Частота и течение ОПП у детей с лейкозами в разные периоды терапии.....	53-58
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: Маркеры ОПП у детей с лейкозами.....	59-101
4.1 Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей с лейкозами в различные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП.....	59-67
4.2 Уровень электролитов крови у детей с лейкозами в разные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП.....	68-73
4.3 Мочевой синдром у больных с лейкозами в разные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП.....	73-80
4.4 Суточная экскреция солей, артериальная гипертензия, изменения при УЗИ почек у детей с лейкозами в разные периоды терапии.....	81-85
4.5 Биомаркеры острого повреждения почек – цистатин С и интерлейкин-18 у детей с лейкозами в различные периоды терапии.....	86-99

4.6 Исходы терапии детей и подростков с лейкозами.....	100-101
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102-114
ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115-116
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	117-118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119-142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В педиатрии четкое определение и ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) крайне важна в связи с тем, что у детей чаще, чем у взрослых после перенесенного ОПП может развиваться ухудшение почечных функций с формированием хронической болезни почек [Andreoli S.P. et al., 2009, Bresolin N. et al., 2013, Goldstein S.L. et al., 2011].

По данным различных исследований, распространенность ОПП колеблется от 5% до 20-50% у госпитализированных пациентов педиатрических реанимационных отделений, смертность (для пациентов реанимационного отделения с ОПП) составляет от 40 до 90% [Freire K.M. et al., 2010, Han W.K., 2008, Bresolin N. et al., 2013].

Многие авторы отмечают главную роль неинфекционных факторов, в том числе лекарственных препаратов, в развитии ОПП у детей; в развитых странах первое место среди причин ОПП занимают не первичные заболевания почек [Bunchman T.E., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Goldstein S.L. et al., 2011].

Острые лейкозы составляют 30% от всех опухолей, диагностируемых у детей до 15 лет [Belson M. et al., 2007] и занимают первое место по частоте встречаемости среди гемобластозов у детей [Pui C.-H. et al., 2008].

В настоящее время в терапии лейкозов достигнуты значительные успехи, в том числе и в нашей стране - бессобытийная выживаемость детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), увеличилась до 75–80%. Совместно с клиникой Шарите (Германия) разработан и успешно применяется (наравне с международным протоколом лечения лейкозов ALL-BFM) Российский протокол терапии ОЛЛ (ALL-MB). Терапия лейкозов является интенсивной и токсичной, в том числе и для почки, и основная задача исследователей – кроме повышения эффективности терапии, уменьшить ее токсичность [Литвинов Д.В. и соавт., 2015].

Немногочисленные данные о частоте ОПП у пациентов детского и подросткового возраста с гемобластомами достаточно разноречивы ввиду отсут-

ствия единого подхода к диагностике: от 8-17% до 30-70% [Goldstein S.L., 2012]. Практически отсутствует информация о частоте ОПП при лейкозах у детей с учетом этапов терапии.

В настоящее время разработана международная классификация ОПП (RIFLE), pRIFLE – для детского и подросткового возраста. Несмотря на ряд недостатков [Смирнов А.В. и соавт., 2015], внедрение и повсеместное использование данных классификаций может значительно облегчить и унифицировать диагностику ОПП у пациентов из разных областей медицины.

Учитывая важность ранней диагностики ОПП и прогнозирования ХБП у детей с перенесенным ОПП, активно обсуждается возможность использования для этих целей биомаркеров острого повреждения почек [Смирнов А.В. и соавт., 2009, Freire K.M. et al., 2010, Goldstein S.L., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Waikar S.S. et al., 2008].

Среди них немаловажную роль играют такие новые маркеры, как цистатин С и интерлейкин-18 (ИЛ-18) [Халикова Т.А., 2004, Сыркина А.В. и соавт., 2009, Liu Y. et al., 2013, Lagos-Arevalo P., 2015, Dodgshun A.J. et al., 2016].

Диагностической роли данных маркеров для развития ОПП у детей при острых лейкозах уделены единичные, разрозненные исследования [Bárdi E. et al., 2004, Krawczuk-Rybak M., 2005, Blufpand H.N. et al., 2011, Barnfield M.C. et al., 2013, Zubowska M. et al., 2013].

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей работы по оценке частоты и течения ОПП у детей в разные периоды терапии лейкозов и определению диагностической значимости маркеров его ранней диагностики.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами при исследовании маркеров крови и мочи, включая цистатин С и интерлейкин-18.

Задачи исследования.

1. Установить частоту и тяжесть ОПП согласно классификации pRIFLE среди детей с острыми лейкозами в периоды: до начала химиотерапии (ХТ), на фоне интенсивной фазы ХТ, на фоне поддерживающей терапии и после окончания химиотерапии.
2. Выявить связь развития ОПП у детей с лейкозами с проводимой протокольной ХТ.
3. Определить диагностическую значимость маркеров крови и мочи при ОПП в различные периоды терапии острых лейкозов у детей.
4. Выяснить диагностическую и прогностическую значимость цистатина С и ИЛ-18 в сыворотке крови для развития ОПП у детей с лейкозами на программной терапии.

Научная новизна исследования.

Впервые проведена динамическая диагностика ОПП у детей с лейкозами в различные периоды полихимиотерапии (ПХТ): до начала терапии, на фоне проведения интенсивной и поддерживающей терапии, после завершения лечения.

Установлено, что ОПП у детей с лейкозами может развиваться на любом этапе стационарного наблюдения, у отдельных пациентов неоднократно, значительно чаще в (73,2%) регистрируется на фоне интенсивной ХТ. У большинства детей с лейкозами выявлены нетяжелые стадии ОПП - риск (Risk) в 35,7% и повреждение (Injury) - в 13,6%.

Показано, что выявляемость ОПП повышается при использовании не только сывороточного креатинина, но и рассчитанной по креатинину скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Отмечено, что все больные с первичным гиперлейкоцитозом (>50.000/мкл) развивали ОПП в период интенсивной ПХТ.

Выявлено, что все дети с рецидивом лейкоза и 94,4% детей с летальным исходом имели ОПП.

При ОПП у детей с острыми лейкозами наряду с достоверным снижением СКФ, повышением уровня сывороточного креатинина, выявлено повышение уровня цистатина С, по сравнению с пациентами без ОПП практически на всех этапах обследования. Показана зависимость уровня цистатина С от наличия ОПП у детей с острыми лейкозами на этапах ПХТ. Уровень ИЛ-18 крови повышался на фоне ПХТ, но не был связан с развитием ОПП.

Практическая значимость.

Использование rRIFLE-классификации для пациентов детского и подросткового возраста способствует стандартизации ОПП у пациентов с острыми лейкозами в разные периоды стационарного наблюдения.

Диагностическими маркерами ОПП у детей с острыми лейкозами являются: СКФ, рассчитанная по сывороточному креатинину, уровень креатинина сыворотки крови, уровень цистатина С сыворотки крови.

Повышение мочевины сыворотки крови, ИЛ-18, снижение калия крови, протеинурия, гематурия, увеличение размеров почек возможны для детей с острыми лейкозами, но не имеют диагностического значения для развития ОПП.

Исследование цистатина С сыворотки крови позволит повысить эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами в периоды ПХТ и выделить группу риска по поражению почек у детей на интенсивных протоколах лечения.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У детей с острыми лейкозами ОПП может развиваться в различные периоды ПХТ: до, на фоне и после окончания терапии, нередко неоднократно. Максимально часто ОПП выявляется в период интенсивной ПХТ.

2. У большинства пациентов с острыми лейкозами регистрируются нетяжелые стадии ОПП: Risk и Injury. Тяжелая стадия ОПП (Failure) имеет неблагоприятное прогностическое значение.

3. Маркерами острого повреждения почек при острых лейкозах у детей являются: снижение СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину, повышение уровня сывороточного креатинина, а также повышение уровня цистатина С сыворотки крови.

4. У детей с острыми лейкозами может наблюдаться: повышение мочевины сыворотки крови, гипокалиемия, протеинурия, гематурия, повышение ИЛ-18 в крови, но данные показатели не являются маркерами ОПП.

Личный вклад автора заключается в организации и проведении всех этапов исследования. Проведены анализ научной литературы за последние 10 лет по изучаемой проблеме, заполнение карт на каждого пациента с учетом поставленных задач исследования, сформирована компьютерная база клинико-лабораторных данных, проведена статистическая обработка, исследовательский анализ полученных результатов, подготовка основных публикаций по выполненной работе. Самостоятельно проведен сбор и подготовка материала для определения концентрации цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови больных «острыми лейкозами» иммуноферментным методом.

Внедрение результатов работы.

Результаты исследования внедрены в практику БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «ВГМУ им Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014), V конференции педиатров - нефрологов в Приволжском Федеральном округе (Казань, 2014), VIII съезде онкологов и радиологов

стран СНГ и Евразии (Казань, 2014), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016).

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, педиатрии ИДПО ГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК – 4, журнальных статей в других научных изданиях – 4, в тезисах – 2, монография – 1, патент -1.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, 2-х глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 39 рисунками. Список литературы включает 217 источников, из которых 62 отечественных и 155 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ

1.1 ОПП у детей с лейкозами: классификация, эпидемиология

Острое повреждение почек (ОПП) – междисциплинарная проблема, затронувшая многие области медицины, на сегодняшний день особенно актуальная для педиатрических пациентов. ОПП является особым состоянием, связанным с различными клиническими проявлениями, лечением и диагностическими процедурами, имеющим проявления от субклинического повреждения, когда креатинин сыворотки изменяется минимально, до тяжелой олигурической почечной дисфункции, связанной с тубулярным некрозом и недостаточностью почечных функций.

Отсутствие четкого определения и диагностических критериев повлекло в 2004 году создание рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) RIFLE-критериев (Risk-риск, Injury-повреждение, Failure-недостаточность, Loss-утрата функции почек, End stage renal disease-конечная стадия болезни почек), как унифицированного стандарта для постановки диагноза и классификации ОПП [Bellomo R. et al., 2004]. В 2005 году рабочая группа Acute Kidney Injury Network (AKIN) предложила термин «острое повреждение почки», а позже – рабочее определение ОПП и разработала систему критериев диагностики и оценки выраженности данного состояния (AKIN – критерии). Параллельно (в 2002 году) рабочими группами Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) и Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) разрабатывалась концепция и принципы стратификации тяжести хронической болезни почек (ХБП) [Levey A.S. et al., 2005, National Kidney Foundation KD, 2002].

ОПП характеризуется обратимым повышением в крови креатинина и азотистых метаболитов, а также неспособностью почек регулировать водный и электролитный гомеостаз [Andreoli S.P. et al., 2009]. В основе критериев оценки тяжести положены показатели диуреза, концентрация креатинина в

сыворотке крови и клиренс креатинина, отражающие величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Однако, разработанные RIFLE, AKIN, KDIGO – классификации имели определенные вопросы и недостатки. Насколько информативен класс R (Risk-риск) и можно ли его назвать патологическим состоянием? Класс E (End stage renal disease-конечная стадия болезни почек) правильнее будет считать исходом острой почечной недостаточности (ОПН). Не четко было определено место критерия СКФ в классификации, отмечена низкая информативность критерия диуреза – 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов, недооценена диагностическая значимость малых изменений сывороточного креатинина [Palevsky P.M. et al., 2013].

Определение стадий ОПН основано на повышении уровня сывороточного креатинина от «базального (исходного) уровня», однако в подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на ОПН не известны исходные уровни сывороточного креатинина и СКФ [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015]. Для того, чтобы «сориентироваться в должных исходных величинах сывороточного креатинина» была составлена таблица (Vouman C. et al., 2002) с заданным уровнем СКФ 75 мл/мин/м², которая не подходит для пациентов детского и подросткового возраста и включает значения только для взрослых от 20 до > 65 лет.

Диурез (величина объема мочи) - малоспецифичная характеристика функционального состояния почек, зависит от ряда ренальных и экстраренальных факторов [Смирнов А.В. и соавт., 2009]. Концентрация креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина являются наиболее распространенными показателями функционального состояния почек и отражают величину СКФ. Расчетная СКФ (pСКФ) зависит от пола, возраста, массы тела, мышечной массы, расы [Delanghe J.R., 2008, Schwartz G.J. et al., 2009], а также такого важного показателя, как аккумуляция жидкости в организме пациента [Смирнов А.В. и соавт., 2015]. Однако, указанные показатели, несмотря на множество недостатков, до настоящего времени не имеют реальной альтер-

нативы для использования в широкой клинической практике, ввиду простоты и легкости выполнения для больного и персонала.

В педиатрии проблема четкого определения и ранней диагностики ОПП оказалась более острой, т.к. даже в тех случаях, когда ОПП протекает с восстановлением почечных функций у взрослых, у детей может происходить медленное их ухудшение с формированием ХБП от нескольких месяцев до нескольких лет после перенесенного ОПП [Andreoli S.P. et al., 2009, Bresolin N. et al., 2013, Goldstain S.L. et al., 2011].

Распространенность ОПП у госпитализированных в педиатрические реанимационные отделения пациентов колеблется от 5% до 20-50%; смертность среди них составляет от 40 до 90% [Freire K. et al., 2010, Han W.K., 2008]. При экзогенных отравлениях у детей ОПП зарегистрировано в 50,7% [Чемоданова М.А., 2012]. При сепсисе у пациентов педиатрических реанимаций – 13-27% [Аксан-Арикан А. et al., 2007, Goldstein S.L., 2012].

Данные о частоте ОПП у детей немногочисленны и достаточно разноречивы в отношении пациентов онкогематологического профиля: Williams D.M. и соавт., (2002) указывают на развитие ОПП от 8% (время наблюдения 1978-1988 гг.) до 17% случаев (время наблюдения 1988-1998 гг.) у всех госпитализированных детей с онкологией [Goldstein S.L., 2012], Skinner R., Rossi R., Lee B.S. – в 30-70% у вылеченных детей с онкологическими заболеваниями [Skinner R. et al., 1993, Rossi R. et al., 1999, Lee B.S. et al., 2001], Zubowska M. – 56,3% у детей после противоопухолевой терапии [Zubowska M., 2013], при лимфомах у детей (40 обследованных) ОПП выявлялось в 12,5% (время наблюдения 2008-2013 гг.) [Рябова Е.А., 2015]. Достоверной информации о частоте ОПП при лейкозах у детей по литературным данным нами не было установлено.

Авторы отмечают главную роль неинфекционных факторов – как причины педиатрического ОПП в развитых странах (гипоксически-ишемическое повреждение, токсичность, нефропатии и сепсис), развитие ОПП происходит не в результате первично-почечного заболевания, а в результате другого за-

болевания или его лечения [Bunchman T., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Goldstein S.L. et al., 2011].

Andreoli S.P. [Andreoli S.P. et al., 2009] выделяет преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП у детей (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Причины ОПП у детей (Andreoli S.P. et al., 2009)

Преренальные	Ренальные	Постренальные
Пониженный истинный внутрисосудистый объем	Острый тубулярный некроз	Обструктивная уропатия/повреждение нижних отделов: 1)Обструкция в одной почке 2)Билатеральная уретерообструкция
	1)Гипоксически/ишемические инсульты 2)Вызванная медикаментами 3)Опосредованная токсином а)Эндогенные токсины - гемоглобин, миоглобин б)Экзогенные токсины – этиленгликоль, метанол	
Пониженный эффективный внутрисосудистый объем	Мочекислая нефропатия и синдром лизиса опухоли (СЛОК)	3)Уретральная обструкция
	Интерстициальный нефрит 1)Вызванный лекарствами 2)Идеопатический	4)Разрыв мочевого пузыря
	Гломерулонефрит	
	Сосудистые повреждения 1)Ренальный артериальный тромбоз 2)Ренальный венозный тромбоз 3)Кортикальный некроз 4)Гемолитико-уремический синдром (ГУС)	
	Гипоплазия/дисплазия без или с обструктивной уропатией	

	1)Идиопатическая 2)Контакт с нефротоксическими лекарственными внутриутробно	
	Наследственное почечное заболевание 1)Аутосомно-доминантный поликистоз почек 2)Аутосомно-рецессивный поликистоз почек 3)Синдром Альпорта 4)Серповидно-клеточная анемия 5)Ювенильный нефронофтиз	

Andreoli S.P. в своей статье отмечает, что такие причины ОПП, как кортикальный некроз и венозный тромбоз почек чаще встречаются у новорожденных, ГУС – у детей раннего возраста, а быстро прогрессирующий гломерулонефрит – у детей старшего возраста и подростков.

Аксан-Арикан и соавторами в 2007 году была разработана и представлена версия pRIFLE-критериев, модифицированных для педиатрических пациентов, основанная на одногодичном одноцентровом исследовании 150 педиатрических пациентов реанимационного отделения [Аксан-Арикан А. et al., 2007]. Предложенная модификация RIFLE-критериев также базируется на клиренсе креатинина и изменении диуреза, но для оценки тяжести ОПП используется расчетная СКФ по формуле Schwartz (Schwartz G.J., Haycock G.B. et al., 1976) с учетом роста и почасовой диурез за 8 и 16 часов (табл. 1.2).

pRIFLE – классификация острого повреждения почек (2007г.)

	Оцененный клиренс креатинина по формуле Schwartz (СКФ)	Диурез
Risk (риск)	Снижение СКФ более чем на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 8 часов
Injury (повреждение)	Снижение СКФ более чем на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 16 часов
Failure (недостаточность)	Снижение СКФ более чем на 75% (или < 35 мл/мин/1,73м ²)	Диурез < 0,3 мл/кг/час 24 часа или анурия 12 часов
Loss (потеря функции почек)	Персистирующая недостаточность > 4 недель	
End stage renal disease (терминальная почечная недостаточность)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

Позднее Al-Ismaili Z., Palijan. A., Zappitelli M. (2011) предложили в педиатрической модификации pRIFLE-критериев стратифицировать степени тяжести ОПП у детей от легкой (Риск) до тяжелой (Недостаточность), а стадии «потери функции почек» и «терминальной почечной недостаточности» считать исходами ОПП [Al-Ismaili Z. et al., 2011].

Исходы полиэтиологичной ОПП могут заключаться в полном выздоровлении, выздоровлении с дефектом или переходе в терминальную почечную недостаточность [Смирнов А.В. и соавт., 2009, Савенкова Н.Д. и соавт., 2013, 2015, Goldstein S.L., 2011]. Предложенные Смирновым А.В. и соавт. исходы ОПП для взрослых пациентов (табл. 1.3) активно применяются и в

детской нефрологии [Смирнов А.В. и соавт., 2009, Савенкова Н.Д. и соавт., 2015].

Таблица 1.3

Исходы ОПП (А.В. Смирнов, И.Г. Каюков,
В.А. Добронравов, А.Г. Кучер, 2009)

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров почечного повреждения
Выздоровление с дефектом	А) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (15 мл/мин < СКФ < 89 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

Прогнозы ОПП зависят от основной этиологии ОПП. Дети, у которых ОПП являлось составной частью полиорганной недостаточности имеют гораздо более высокий уровень смертности. Дети с нефротоксическим и гипоксически-ишемическим ОПП обычно восстанавливают нормальные почечные функции. Ранее считали, что такие пациенты имеют низкий риск поздних осложнений, но некоторые недавние исследования демонстрируют, что гипоксически-ишемические и нефротоксические повреждения могут привести к физиологическим и морфологическим изменениям в почках, перерастающим в болезнь почек в более позднее время. В исследовании 6 детей старшего возраста, имевших в анамнезе ОПП в неонатальном периоде не требующее диализа, только двое детей были здоровы, у троих имела место

ХБП и один ребенок нуждался в диализе. Подобные исследования показывают, что ОПП приводит к ХБП в более высоком проценте у детей, чем предполагалось ранее. [Askenazi D.J. et al., 2006, Bunchman T.E. et al., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Symons J.M., 2014, Dekkers I.A. et al., 2013]

У детей степень выраженности и длительность ОПП – решающие факторы для прогрессирования в ХБП, что крайне важно учитывая рост перехода ОПП в ХБП в педиатрической популяции [Goldstein S.L. et al., 2011, Al-Ismaili Z. et al., 2011]. ХБП формируется через 1-3 года после перенесенного ОПП примерно у 10% детей [Mammen C. et al., 2012].

Пациенты должны наблюдаться в течении трех месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного ОПП или ухудшения имеющегося ХБП после перенесенного ОПП (рекомендации KDIGO, 2011) [KDIGO, 2012]. Но ряд исследований показывают необходимость наблюдения педиатром-нефрологом для детей, перенесших ОПП, в течении 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП. Авторы считают, что мониторинг функции почек у детей после перенесенного ОПП, позволит оценить прогрессирование в ХБП и прогнозировать лечение [Goldstein S.L., Devarajan P., 2011, Савенкова Н.Д. и соавт., 2015].

Проблеме ОПП у педиатрических пациентов отделений интенсивной терапии, кардиохирургии, нефрологии посвящено множество статей и исследований, но для «нерезанимационных» детей онкогематологических отделений вопрос ОПП остается все еще недостаточно изученным.

ОПП у детей с лейкозами.

Повреждение почки, вызванное опухолевыми агентами и нефротоксичными препаратами, ведущая причина ОПН у детей онкогематологического профиля.

В большом количестве представлены исследования пациентов с развитием ОПП через несколько дней, недель или месяцев после перенесенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как следствие преренального, ренального (тромботическая микроангиопатия, канальцевый

некроз, интерстициальный нефрит) и постренального повреждения под воздействием уникального сочетания повреждающих факторов: лучевая терапия, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекции, нарушение водного баланса и др. [Di-Carlo J.F. et al., 2003, Goldstein S.L. et al., 2005, Смирнов К.А., 2014, Jodele S. et al., 2014, Goodwin J.E. et al., 2014]. Jodele S. и соавторы (2014) диагностировали тромботическую микроангиопатию после ТГСК у 39 пациентов (дети и взрослые до 30 лет) из 100 обследованных. ОПП развивалось у реципиентов от 1 месяца до 100 дней после установленной тромботической микроангиопатии [Jodele S. et al., 2014].

В ходе анализа литературы становится ясным, что для пациентов с острыми лейкозами более характерно развитие ренального ОПП входе токсического повреждения тубулярного эпителия лекарственными препаратами химиотерапии и их комбинациями, а также сопроводительного обеспечения (аминогликозиды, амфотерицин В, маннитол); ОПП при тромботической микроангиопатии (ТГСК), остром интерстициальном нефрите (инфекции, лекарственные препараты – антибиотики, фуросемид, аллопуринол), инраренальной кристаллурии (при СЛОК).

S.C. Howard, D.P. Jones (2011) описан СЛОК у мальчика 8 лет (а в 2007г. С. LaRosa и соавт. у девочки 11 лет) с развитием ОПП на фоне химиотерапии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [LaRosa C. et al., 2007, Howard S.C. et al., 2011].

СЛОК развивается при гиперлейкоцитозе или при «саркоматизации» Т- или В-клеточного ОЛЛ, при злокачественных неходжкинских лимфомах и крайне редко – при нейробластоме [Safrel M.D. et al., 2002, Копосов П.В. и соавт., 2002]. Состояние характеризуется нарастанием гиперурикемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии и гипокальциемии в результате спонтанного или в ответ на терапию выброса в кровотоки содержимого разрушенных опухолевых клеток. Такие электролитные и метаболические нарушения могут прогрессировать до развития клинических токсических эффектов, включая

почечную недостаточность, аритмии, судороги и смерть от полиорганной недостаточности. В процессе лизиса опухолевой клетки в кровоток выходят калий, фосфор и нуклеиновые кислоты, метаболизирующиеся до мочевой кислоты. Гиперфосфатемия может быть причиной вторичной гипокальциемии и приводить к отложению кристаллов фосфата кальция в различных органах (в первую очередь – почках, где осаждение кристаллов фосфата кальция влечет за собой развитие острого повреждения почек). Мочевая кислота индуцирует острое повреждение почек не только путем внутрпочечной кристаллизации, но также путем кристалл-независимых механизмов, таких как почечная вазоконстрикция, нарушение саморегуляции, снижение почечного кровотока, процессов окисления и воспаления. Синдром лизиса опухоли связан с чрезмерным высвобождением калия, фосфора, нуклеиновых кислот и цитокинов, с которым механизмы гомеостаза организма не справляются. Почечная экскреция – основной путь выведения уратов, ксантина и фосфатов, приводящих к образованию кристаллического осадка в собирательной системе почки.

Кристалл-индуцированное повреждение ткани почки происходит в результате образования осадка фосфата кальция, мочевой кислоты и ксантина в почечных канальцах, что приводит к воспалению и обструкции. У пациентов со СЛОК высок риск развития ОПП (ОПН), обусловленной высокими уровнями мочевой кислоты и фосфатов, т.к. мочевая кислота легко кристаллизуется и преципитирует в присутствии фосфата кальция и наоборот. Кроме того, высокий pH мочи повышает растворимость мочевой кислоты, а фосфат кальция снижает. У пациентов, получающих аллопуринол, накопление ксантина, являющегося предшественником мочевой кислоты и имеющего низкую растворимость независимо от pH мочи, может приводить развитию ксантиновой нефропатии или уролитиазу [Howard S.C. et al., 2011, Cario M.S., 2004, Новичкова Г.А. и соавт., 2014].

Andreoli S.P. также отмечает высокий риск ОПП в связи с мочекислотной нефропатией и СЛОК у детей с ОЛЛ и В-клеточной лимфомой. Автор указывает на значение терапии аллопуринолом (который в современных протоко-

лах терапии лейкозов, применяемых в нашей стране, рекомендуется в качестве терапии СЛОК) в ускорении развития ксантиновой нефропатии [Andreoli S.P. et al., 2009].

При лейкозах почки могут поражаться вследствие часто развивающихся и сопутствующих лейкозам гиперурикемии, гиперкальциемии и лизоцимурии. Миелоидные лейкозы, особенно моноцитарного типа, могут осложняться повреждением канальцев, приводящим к гипокалиемии и гипомагниемии.

Гиперурикемическая нефропатия. Механизм нарушения обмена мочевой кислоты при лейкозах определяется, с одной стороны, ее усиленным синтезом, сопровождающим гиперпластический синдром, с другой – разрушением лейкоэмических инфильтратов под действием цитостатической терапии с накоплением пуриновых оснований; они окисляются в мочевую кислоту, выделение которой задерживается при выраженной лейкозной инфильтрации почек. Повышение содержания мочевой кислоты в крови нередко отмечается до начала лечения и резко усиливается при комбинированной терапии.

Патологические изменения связаны главным образом с отложением кристаллов мочевой кислоты в почках и в их собирательной системе, что приводит к частичной или полной обструкции собирательных протоков, почечной лоханки или мочеточника. Поскольку обструкция часто бывает двусторонней, у больных наблюдается типичное клиническое течение ОПН, характеризующееся наличием олигурии и быстро увеличивающейся концентрации креатинина в сыворотке крови. Тревожным симптомом служит расхождение между нарастанием гиперурикемии и степенью выделения мочевой кислоты с мочой, особенно при снижении рН мочи, так как в этих условиях происходит усиленная кристаллизация мочевой кислоты. В ранней фазе заболевания кристаллы мочевой кислоты можно обнаружить в моче, обычно они сочетаются с наличием микро- или макрогематурии. Пиковые значения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови бывают различными, но почти всегда превышают 200 мг/л, а иногда могут превысить 600 мг/л. У

больных с менее тяжелым, но более длительным течением гиперурикемии имеется предрасположенность к развитию хронического тубулоинтерстициального поражения. Тем не менее, степень тяжести поражения почек при этом заболевании хорошо коррелирует с длительностью и степенью выраженности увеличения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Гистологической особенностью хронического тубулоинтерстициального поражения является наличие кристаллических отложений мочевой кислоты и однонатриевых уратов в паренхиме почек. [Brenner V.M. et al., 1995, Howard S.C. et al., 2011]

Гиперкальциемическая нефропатия. Хроническая гиперкальциемия при метастатическом поражении костей является причиной тубулоинтерстициального поражения и прогрессирующей почечной недостаточности. Поражения почек, индуцируемого гиперкальциемией, — это очаговые дегенеративные изменения в почечном эпителии, главным образом в собирательных протоках, дистальных извитых канальцах и в петле нефрона. Некроз клеток канальцев приводит к обструкции нефрона и внутривнепочечному уростазу, что способствует локальному осаждению солей кальция и развитию инфекционного процесса. В конечном итоге происходят дилатация и атрофия канальцев, а также развиваются интерстициальный фиброз, инфильтрация одноядерными лейкоцитами и отложение кальция в интерстиции (нефрокальциноз). Отложение кальция может происходить также в клубочках и в стенках почечных артериол. Наиболее очевидным клиническим дефектом является нарушение способности почек к максимальной концентрации мочи, в результате чего развиваются полиурия и никтурия.

При острых тяжелых гиперкальциемических состояниях, так и при хронических текущих гиперкальциемиях меньшей степени тяжести также может произойти снижение СКФ и почечного кровотока. [Brenner V.M. et al., 1995, Wu V. et al., 1996, Курмуков И.А., 2007]

В исследовании Kanno Y. (1992) пациентов (в т.ч. педиатрических) с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), гиперкальциемическая нефропа-

тия выявлялась при аутопсии у пациентов с почечными и электролитными дисфункциями [Kanno Y. et al., 1992].

Гипокалиемическая нефропатия. Хотя для начальных этапов терапии лейкозов характерна гиперкалиемия, вследствие распада опухолевых клеток, гипокалиемия не редко встречается у пациентов на фоне токсической тубулярной нефропатии. У больных, по меньшей мере, в течение нескольких недель страдающих умеренной или тяжелой гипокалиемией, часто наблюдаются нарушения структуры почек и их функции. При гистологическом исследовании в клетках почечного эпителия выявляют многочисленные вакуоли, что более всего выражено в проксимальных и в меньшей степени в дистальных извитых канальцах. Такие нарушения обычно исчезают после восстановления нормальных уровней содержания калия в крови. Размер клубочков уменьшается, в них происходят склеротические изменения, в то время как в более крупных сосудах почек этого не наблюдается. Утрату почками способности концентрировать мочу рассматривают как самое распространенное функциональное нарушение. [Brenner V.M. et al., 1995]

Первичная опухолевая инфильтрация почек у детей с ОЛЛ редкое явление. Dogan M. (2010) описан случай манифестации у мальчика 14 лет В-клеточного ОЛЛ с массивного необструктивного билатерального повреждения почек и развития ОПП [Dogan M. et al., 2010].

А в 2016 году Biro E. и соавт. представили случай острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) ассоциированного с ОПП, подтвержденного лабораторными исследованиями и биопсией почки, при манифестации Т-клеточного ОЛЛ [Biro E. et al., 2016].

E. Simanauskiene в 2012 году описан случай развития у 14-летнего мальчика с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) в анамнезе (AML BFM-93) на 4-м году ремиссии одностороннего асимптоматического гидронефроза, при биопсии обнаружена картина хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) [Simanauskiene E. et al., 2012].

Значительные успехи достигнуты в последнее десятилетие в терапии лейкозов у детей, о чем свидетельствует повышение бессобытийной выживаемости больных до 80%. Наравне с международными протоколами терапии лейкозов группы BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) в нашей стране активно применяются протоколы отечественной группы терапии лейкозов МВ (Москва-Берлин), а также протокол MLL Baby (Мурманск) для детей с лейкозами до 1 года. Протоколы терапевтических групп постоянно модифицируются с целью достижения большей эффективности терапии и снижения ее токсичности, в том числе и для почки [Литвинов Д.В. и соавт., 2015].

По данным Moffett B.S. нефротоксическое действие препаратов является одной из важных причин ОПН и составляет примерно 16% случаев ОПН у всех госпитализированных детей [Moffett B.S., 2011].

В таблице 1.4 приведены данные о нефротоксичности основных препаратов терапии лейкозов и путях ее терапии и профилактики.

Таблица 1.4

Нефротоксический эффект основных препаратов терапии лейкозов у детей и пути его профилактики

Лекарственный препарат	Нефротоксический эффект	Применяемые пути профилактики
Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)	ОПН после резкой эскалации дозы или начала терапии полной протокольной дозой [Воробьев А.И., 2009]	Соблюдение режимов введения и отмены
Винкристин	Образование мочевой кислоты с последующей гиперурикемией, гиперурикемическая нефропатия	Гидратация глюкозо-солевыми растворами 1:1, 3л/м ² /сут + диуретик
Аспарагиназа	Гиперурикемическая нефропатия [Воробьев А.И., 2009], канальцевая токсичность препарата отмечена на 3-й день после введения при терапии ОЛЛ [Tomaszewska B., 1995]. Вторичная коагулопатия и почечное кровотечение.	8-24 часовая инфузия глюкозо-солевых растворов 1:1, 3л/м ² /сут

Адриамицин, даунорубицин, доксорубицин	Гиперурикемическая нефропатия как проявление СЛОК, химический цистит	Гидратация глюкозо-солевыми растворами 1:1, 3л/м ² /сут + диуретик
Циторабин (Цитозар)	Гиперурикемическая нефропатия нефропати в начале терапии ОМЛ, задержка мочи, тубулярная нефропатия подтверждается повышением экскреции биомаркеров на 3-й день после введения [Tomaszewska В., 1995, Коресна L., 2001].	Глюкозо-солевые растворы 1:1, 3л/м ² /сут + 7,5% КСl + фуросемид при задержке диуреза > 200 мл/м ² за 6 часов
Метотрексат (МТХ)	Преципитация его метаболитов в канальцах с развитием ОПП в 1-4% при ОЛЛ, острая мочекишечная нефропатия.	Гидратация + ощелачивание, кальция фолинат (лейковорин)
Ифосфамид Циклофосфамид	Острый тубулярный некроз, канальцевые дисфункции, снижение СКФ Уротоксическое действие - метаболит акролеин приводит к развитию гемморагического «асептического» цистита [Иващенко М.А. и соавт., 1995, Копосов П.В. и соавт., 2002, Чу Э. и соавт., 2008, Воробьев А.И., 2009,]. Тубулярная токсичность, максимальна в конце лечения и в течении 1 года после окончания лечения Тяжелый синдром Фанкони у 1,4-5% детей после терапии ифосфамидом [Hanly L. et al., 2009].	Гидратация + уромексан (месна)

До настоящего времени не завершены споры о сравнительной эффективности высоких (HD-МТХ) и низких (LD-МТХ) доз МТХ, преимуществе интратекальных введений МТХ относительно краниального облучения для

профилактики поражения центральной нервной системы [Литвинов Д.В. и соавт., 2015]. В программе лечения ОЛЛ дозы МТХ более 500мг/м² используются в качестве консолидации ремиссии. Несмотря на современную сопроводительную терапию, ОПН развивается примерно у 1-4% пациентов с ОЛЛ при применении высоких доз МТХ и является одним из угрожающих жизни осложнений [Mashhadi M.A. et al., 2012, Ylinen E. et al., 2014, Ragab S.M., 2016, Chan W.K.Y., 2016]. Элиминация МТХ осуществляется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; общий период полувыведения может увеличиваться до 15 часов. Возраст пациента, предшествующие введению препарата повреждения почек, кислая реакция мочи ($\text{pH} \leq 7,0$) до, во время и после введения МТХ, одновременное применение лекарственных препаратов, потенцирующих задержку выведения МТХ, наличие генетической детерминированности - полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C 677T), генов белков-переносчиков SLC19A1 (RFC1), ABC2 (MRP2), тимидилат-синтетазы (TYMS), метионинсинтетазы редуктазы (MTRR) [Пименова М.А. и соавт., 2011, Mashhadi M.A. et al., 2012]. Указанные факторы могут способствовать снижению клиренса МТХ и развитию ОПН [Пименова М.А. и соавт., 2011]. Неблагоприятные побочные эффекты антимаболитов типичны: нарушение функции почек (азотемия, гематурия), нефропатии, цистит, отмечаются изменения лабораторных показателей – повышение креатинина, мочевины и мочевой кислоты, уменьшение клиренса креатинина. [Воробьев А.И., 2009] Нефротоксичность, связанная с использованием высоких доз МТХ (более 1 г/м²) обусловлена возможностью МТХ кристаллизовываться в почечных канальцах, причем лейковорин не обладает способностью устранять кристаллообразование. Нарушение выделения МТХ в первые сутки его введения становится жизнеугрожающим при развитии одной из следующих ситуаций:

- рН мочи менее 6,0 и ниже;
- повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 50%;
- задержка диуреза несмотря на терапию фуросемидом;

- концентрация метотрексата на 24-м часе его инфузии больше расчетного значения.

Клинические симптомы возникают внезапно во время инфузии МТХ и проявляются рвотой, метотрексатовой диареей и неврологическими симптомами (дизориентация, нарушение зрения, судороги) [Копосов П.В. и соавт., 2002]. Некоторые исследования отрицают прямое тубулотоксическое действие HD-МТХ, подтверждают дозозависимое нарушение функции клубочков и указывают, что увеличение количества дотаций МТХ не увеличивает его нефротоксичность [Hempel L. et al., 2003].

Pedrosa D.C. et al. (2015) провели обследование 64 детей, получавших терапию МТХ и препаратами платины. У 21 ребенка была диагностирована ОПП (у 20 детей на стадии риска и у 1 ребенка на стадии недостаточности) в течение первых 14 дней после инфузии химиопрепаратов [Pedrosa D.C. et al., 2015].

В работе, проведенной в 2014г., Mikkelsen T.S. et al. попытались уменьшить нефротоксическое действие МТХ у детей с ОЛЛ путем удлинения срока сопроводительной терапии с 4 до 12 часов, но, по результатам исследования, увеличение инфузии до 12 часов не уменьшает риск нефротоксичности высокодозного МТХ [Mikkelsen T.S. et al., 2014]. Гидротация с более высокими дозами натрия способствует скорейшей элиминации МТХ, оказывая благоприятный эффект на МТХ-индуцированную нефротоксичность [Kinoshita A. et al., 2003].

Алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид) обладают тубулярной токсичностью, максимальной в конце лечения и в течении 1 года после окончания лечения, имеют место случаи долгосрочного снижения гломерулярной функции (до 10 лет) [Skinner R. et al., 2010, Zubowska M. et al., 2013, O'Sullivan D., 2016].

В 2001 году Коресна L. обследовала 36 детей с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ALL BFM - 90. После завершения цитостатической терапии (через 48 месяцев) у 19 детей выявлена протеинурия (преимущественно

тубулярная 68,4%), у 5 детей имело место снижение СКФ и у 19 пациентов – снижение концентрационной функции почек. [Коресна L., 2001]

В исследовании, посвященном изучению состояния функции почек у детей с ОЛЛ на различных этапах терапии по протоколу ALL-BFM-90m, проведенном в 2005г. в республике Удмуртия у 70 детей и подростков, так же указывается, что воздействие химиотерапии сопровождалось парциальными нарушениями со стороны тубулярного отдела нефрона. Наиболее существенные канальцевые дисфункции выявлены во время проведения 2-й фазы протокола I, а также в период лечения по протоколу M, о чем свидетельствовало значительное повышение уровня N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче у пациентов с ОЛЛ [Ожегов А.М. и соавт., 2005].

Обращают на себя внимание ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, дезатиниб, квазартиниб), которые начинают использоваться в педиатрической онкогематологии. Исследования у взрослых пациентов описывают такие их эффекты на почки, как артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, ОПП, тромботическая микроангиопатия. Ruebner R.L. et al. описали четыре случая развития нефротического синдрома у детей со злокачественными новообразованиями (в т.ч. с ХМЛ и ОЛЛ) на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы [Ruebner R.L. et al., 2014].

Проведенное в 2015г. Рябовой Е.А. исследование мочевой системы на фоне терапии лимфом у детей, показало развитие ОПП в 12,5% (из 40 детей), преимущественно при неходжкинских лимфомах [Рябова Е.А., 2015].

1.2 Маркеры ОПП и их оценка при острых лейкозах у детей

Стандартными показателями для определения ОПП у детей являются концентрация сывороточного креатинина, СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитанная по формуле Schwartz, и диурез [Аксан-Арикан А. et al., 2007]. Для пациентов с риском ОПП KDIGO (2011) рекомендован мониторинг диуреза и креатинина сыворотки крови в зависимости от степени риска и клинической ситуации [KDIGO, 2012].

Однако, показатель объема мочи не всегда отражает реальную картину у детей с онкогематологической патологией, получающих длительную сопроводительную инфузионную терапию. А концентрация креатинина в сыворотке крови, как показывают последние исследования, повышается, когда почечное повреждение у детей уже произошло и большая степень фильтрационной способности почек утрачена [Goldstein S.L., 2011, Al-Ismaili Z. et al., 2011]. Креатин крови служит маркером повреждения лишь на поздних стадиях ОПП.

Не менее важное диагностическое значение в выявлении начальных признаков и различных патогенетических вариантов ОПП имеют данные об уровне артериального давления (АД), показателях электролитного состава крови, элементах анализа мочи, суточном выделении солей, показателях ультразвукового исследования почек.

Несомненно, значимым с дифференциально-диагностической точки зрения можно считать уровень АД, поскольку все случаи преренального ОПП (истинная гиповолемия, снижение эффективного циркулирующего объема, вазодилатация (сепсис)) характеризуются значимой гипотонией [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015]. Ренальный вариант ОПП как правило сопровождается артериальной гипертензией (АГ). Однако, необходимо учитывать, что в далеко зашедших случаях ОПП, когда возникают нарушения водно-электролитного баланса, может формироваться объемзависимая АГ [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015].

ОПП в период олиго-/анурии характеризуется гиперволемией, гипонатриемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией, метаболическим ацидозом, в полиурическом периоде – повышенной экскрецией электролитов крови с мочой. При ОПП на фоне СЛОК причинами гиперкалиемии являются как высвобождение калия из клеток, так и снижение его экскреции с мочой. Метаболический ацидоз при ОПП – дополнительная причина выхода калия из клеток в кровь, хотя основной причиной гиперкалие-

мии при ОПП является именно нарушение экскреции калия с мочой [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015].

По данным литературы гиперкальциемия не характерна для ОПП, а гипокальциемия выявляется нередко, чаще в олигурическом периоде [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015]. При СЛОК также развивается истинная острая гипокальциемия, связанная с избыточным поступлением фосфатов в кровь.

Важное дифференциально-диагностическое значение в выявлении различных патогенетических вариантов ОПП имеет анализ элементов мочи, который сохраняет свою актуальность наряду с применением биомаркеров. Наиболее диагностически и прогностически значимым является микроскопия осадка мочи [Perazella M.A. et al., 2010], проведенная методом фазово-контрастной микроскопии опытным нефрологом.

Для преренального ОПП (вследствие расстройств системного кровообращения) характерна относительная плотность > 1020 у.е., темно-желтый цвет мочи, единичные в препарате эритроциты и лейкоциты, гиалиновые цилиндры 0-1-3 в поле зрения. Ренальное гломерулярное ОПП (тромботическая микроангиопатия, токсические нефропатии) отличается относительной плотностью > 1020 у.е., протеинурией, красно-бурым цветом мочи (цвет «мясных помоев»), наличием дисморфных (измененных) эритроцитов $> 80\%$, акантоцитов $\geq 5\%$, гиалиновых, зернистых, эритроцитарных цилиндров. Для ренального ОПП, обусловленного интратренальной кристаллурией, характерна относительная плотность 1010-1020 у.е., цвет в зависимости от вида кристаллурии (фосфаты- белый, мочева кислота – розовый, аморфные ураты – оранжево-красный и буро-красный), изоморфные (неизмененные) эритроциты, кристаллические цилиндры, кристаллы солей. При ренальном ОПП, обусловленном острым интерстициальным нефритом (инфекционным, лекарственным), выявляется относительная плотность < 1010 у.е., умеренная протеинурия, грязно-желтый цвет мочи, дисморфные (измененные) эритроциты,

акантоциты, лейкоцитурия (при специальной окраске эозинофиллурия) [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015].

Кристаллурия часто встречается при СЛОК в случаях развития ОПП, обусловленных интратенальной обструкцией канальцев кристаллами мочевой кислоты, уратами, фосфатом кальция.

УЗИ почек – простой и общедоступный метод диагностики ОПП, который часто может быть единственно доступным инструментальным исследованием, ввиду затруднений и противопоказаний других методов визуализации (МРТ, КТ) – тяжесть состояния пациента, противопоказания к введению контраста [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015].

Симметричное увеличение в размерах обеих почек характерно для интратенальных причин ОПП (острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит) и обусловлено инфильтративным процессом и воспалительным отеком паренхимы. Увеличение толщины паренхимы за счет кортикального слоя отмечается при воспалении или отеке паренхимы при токсическом остром тубулярном некрозе, гломерулярном ОПП, остром интерстициальном нефрите. При хронических паренхиматозных патологических процессах толщина паренхимы коррелирует с СКФ, что важно в диагностике ОПП и ХБП у пациентов с впервые выявленной при обследовании азотемией. При ХБП толщина паренхимы уменьшена за счет коркового слоя и уплотнена (эхогенность повышена), что связано с развитием фиброза. Повышение эхогенности паренхимы при ОПП связано с формированием белковых и клеточных цилиндров, накоплением клеточного детрита в просвете канальцев, поэтому при токсическом остром тубулярном некрозе эхогенность паренхимы почек повышена. При остром интерстициальном нефрите эхогенность почечной паренхимы также повышена ввиду развивающегося воспалительного отека ткани [Смирнов А.В., Добронравов В.А., 2015].

Расширение чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек свидетельствует об обструкции мочевыводящих путей, которая при лейкозах у детей

может быть связана с камнеобразованием на фоне применения препаратов химиотерапии.

Учитывая важность ранней диагностики ОПП и прогнозирования ХБП у детей, в литературе активно обсуждается возможность использования биомаркеров функции и повреждения для прогнозирования ОПП [Смирнов А.В. и соавт., 2009, Freire K.M. et al., 2010, Goldstein S.L., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Waikar S.S. et al., 2008 и др.].

Выбор биомаркера не случаен, по мнению большинства исследователей, маркер должен соответствовать определенным требованиям [Edelstein S.L., 2011]:

- Способность к топической диагностике поврежденного участка нефрона (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение).
- Обладать информацией о этиологии и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП, ОПП на ХБП).
- Иметь высокую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное, постренальное).
- Прогностическое значение для продолжительности и исходов ОПП.
- Давать возможность динамического контроля эффективности терапии.

Подробнее мы остановились на цистатине С в качестве более раннего теста клубочковой фильтрации, а в качестве маркера почечного тубулярного повреждения – интерлейкин-18.

Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при рН 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, впервые идентифицирован у пациентов с ОПН как белок спинномозговой жидкости и мочи. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми ядродержащими клетками, свободно фильтрует-

ся через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами [Вельков В.В., 2011, Каюков И.Г. и соавт., 2012]. Цистатин С не накапливается при снижении СКФ, поэтому его сывороточная концентрация наиболее точно отражает текущие значения СКФ. Мочевая концентрация цистатина С повышается при нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах, что важно для оценки уровня биомаркера в моче при остром тубулярном некрозе [Conti M., Moutereau S. et al., 2006].

По версии ряда исследований, цистатин С может быть альтернативой показателям концентрации креатинина в сыворотке крови и клиренса креатинина [Berg U.B. et al., 2015, Dodgshun A.J. et al., 2016, Safdar O.Y. et al., 2016]. Показатель служит чувствительным, но не специфичным маркером ОПП [Safdar O.Y. et al., 2016]. Сывороточный уровень цистатина С может превосходить показатель концентрации креатинина в сыворотке крови при ОПП и ХБП в качестве раннего детектора снижения СКФ [Халикова Т.А., 2004, Сыркина А.В. и соавт., 2009, Dodgshun A.J. et al., 2016]. Измерение уровней цистатина С в сыворотке крови отражает гломерулярную функцию и ее динамику во всем диапазоне СКФ, от гиперфилтрации до ранних стадии гипофилтрации, снижение креатинина показывает преимущественно тяжелые стадии ренальной дисфункции. При нормальном креатинине повышенный сывороточный цистатин свидетельствует о преклиническом заболевании почек, связанном с высоким риском его прогрессирования в клиническую стадию с развитием сердечно-сосудистых осложнений [Вельков В.В., 2015]. В ряде исследований у детей цистатин С признан более точным маркером почечной гломерулярной фильтрации при хронической болезни почек [Барях Е.А., 2010, Ворожейкина Е.Г., 2005].

Разрабатываются и внедряются в практику формулы расчета СКФ по цистатину С, в том числе педиатрические, дающие более достоверные результаты [Larsson A. et al., 2004, Schwartz G.J., 2009, Zappitelli M. et al., 2010, Vacchetta J. et al., 2011]. В исследовании Laskin B.L. et al. продемонстрирова-

ли, что цистатин С - ориентированные формулы расчета СКФ имеют преимущество перед креатинин-ориентированными формулами в оценке клубочковых функций у детей перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [Laskin B.L., et al., 2014]. Установлена большая чувствительность данного маркера в диагностике нефротоксичности ряда противоопухолевых препаратов [Вельков В.В., 2011, Комарова О.В., 2010, Комарова О.В., Цыгин А.Н., 2010, Халикова Т.А., 2004, Ylinen E. et al., 2014].

Цистатин С как маркер гломерулярной функции у детей с лейкозом и солидными опухолями, исследовали Bárdi E. et al. в 2004 году. Значимое повышение цистатина С отмечено после введения цисплатина, МТХ, циклофосфамида, ифосфамида и комплексного лечения [Bárdi E. et al., 2004]. Проведенное Barnfield M.C. et al. (2013) исследование диагностической эффективности цистатина С в оценке СКФ у педиатрических онкологических больных показало преимущество цистатина С над креатинином сыворотки крови для оценки функции почек у онкологических больных [Barnfield M.C. et al., 2013, Blufpand H.N. et al., 2011]. Исследование почечных тестов (цистатин С, креатинин сыворотки, клиренс креатинина и др.) у 58 детей в 2004 г. до начала и на терапии ОЛЛ по протоколу ALL BFM-95 показало, что средние значения показателей оставались в пределах нормы во всех точках анализа, а повышение уровня цистатина С (но в пределах нормальных значений) отмечено после введения МТХ и после окончания лечения, но тяжелых/долгосрочных нарушений почечных функций не отмечено [Krawczuk-Rybak, M., 2005].

Наличие сепсиса у пациента не влияет на чувствительность сывороточного и мочевого цистатина С, в отличие от NGAL и креатинина, что рекомендует его как хороший предиктор ОПП [Di Nardo M. et al., 2013].

В 2014 г. P. Lagos-Arevalo et al. исследовали показатели цистатина С и креатинина у 160 детей отделения интенсивной терапии и пришли к выводу, что цистатин С раньше указывает на развитие ОПП и комбинация креатинина и цистатина С – более точный показатель ОПП [Lagos-Arevalo P. et al.,

2015]. Также за отказ от использования только клиренса эндогенного креатинина для расчета СКФ и применение совместных формул «креатинин+цистатин С» выступает шведский Совет по оценке технологий здравоохранения [SBU, 2011].

В качестве маркеров тубулярной дисфункции описаны липокалин 2 (NGAL), интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1 (KIM-1) [Waikar S.S., 2008].

По современным представлениям цитокины имеют большое патогенетическое значение в механизме различных патологических процессов, и в том числе нефропатий [Вашурина Т.В., 2002, Паунова С.С., 1999]. Интерлейкин-18 – противовоспалительный цитокин, вырабатывается большим количеством клеток, стимулирует продукцию $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. Интерлейкин-18 участвует в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунного ответов [Якушенко Е.В. и соавт., 2005, Лындин А.А. и соавт., 2011]. Местом его приложения в почке является проксимальный каналец нефрона. Согласно рабочей классификации биомаркеров ОПП интерлейкин-18 относится к классу белков, экспрессия которых повышается при ОПП (Смирнов А.В. и соавт., 2015). Мочевой интерлейкин-18 более точный маркер для диагностики ОПП у детей и подростков по сравнению с взрослыми: 8.12 (95% CI, 3.79-17.41)/0.78 (95% CI, 0.75-0.82) versus 3.31 (95% CI, 2.28-4.80)/0.66 (95% CI, 0.62-0.70) [Liu Y. et al., 2013]. В ряде исследований у детей отмечается его роль в развитии и прогрессировании гломерулонефрита как первичного, так и обусловленного системными заболеваниями. При ОПП интерлейкин-18 может служить ранним маркером [Waikar S.S., 2008, Lin X. et al., 2014, Bennet M.R. et al., 2015], но ввиду его высокой предикторной способности при сепсисе, адекватная оценка мочевого интерлейкина-18 у пациентов с сочетанием ОПП и сепсиса затруднена [Siew E.D. et al., 2010, Waikar S.S., 2008]. Для пациентов с гемобластозами после аллогенной ТГСК интер-

лейкин-18 обладает предсказательной способностью в плане восстановления кроветворения и риска развития хронической РТПХ [Cai X. et al., 2014].

В 2013 году опубликована работа, в которой исследован интерлейкин-18 в качестве маркера хронических нефропатий у детей после противоопухолевой терапии. Концентрация интерлейкина-18 была достоверно выше у детей после лечения нефротоксическими препаратами (ифосфамид, цисплатин, карбоплатин). [Zubowska M. et al., 2013]

Интерлейкин-18 обладает предсказательной способностью для прогнозирования смертности и необходимости диализа у детей с ОПП [Mishra O.P. et al., 2016].

Таким образом, при анализе литературных данных нами установлено, что частота и тяжесть ОПП у детей неоднозначна. Современные диагностические критерии ОПП используются далеко не всегда. Практически нет данных по частоте и тяжести ОПП на различных этапах терапии лейкозов. Уточнение этих аспектов, а также наиболее значимых маркеров ОПП позволит улучшить диагностику, терапию и профилактику повреждения почек у детей с острыми лейкозами.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных.

В исследование включено 140 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО «Воронежской областной детской клинической больницы №1» (БУЗ ВО «ВОДКБ №1», главный врач – М.Л.Жидков) в период с 01.2008г. по 01.2014г. с установленным диагнозом «острый лейкоз» в возрасте от 10 дней до 17,5 лет (средний возраст $6,0 \pm 2,9$ лет). Среди детей было 78 мальчиков (55,7%) и 62 девочки (44,3%).

Онкогематологический центр на базе БУЗ ВО «ВОДКБ №1» является единственным медицинским учреждением для лечения детей с онкогематологической патологией (в т.ч. острых лейкозов) в Воронеже и Воронежской области.

В структуре заболеваний онкогематологического отделения химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ №1» на долю острых лейкозов (острого лимфобластного, острого миелоидного) приходится 29,5% от первично госпитализированных онкологических больных.

Общая численность детского населения Воронежской области на 01.01.2014 г. в возрасте 0-17 лет составила 354 564 ребенка.

Из пациентов с острым лейкозом, поступивших в стационар, 42 ребенка (30%) зарегистрированы в г. Воронеже, 98 пациентов (70%) госпитализировано из различных районов области.

На рисунках 2.1.1 и 2.1.2 представлена госпитализированная заболеваемость острыми лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) и общая заболеваемость лейкозами на 100 тыс. детского населения за 6-ти летний период.

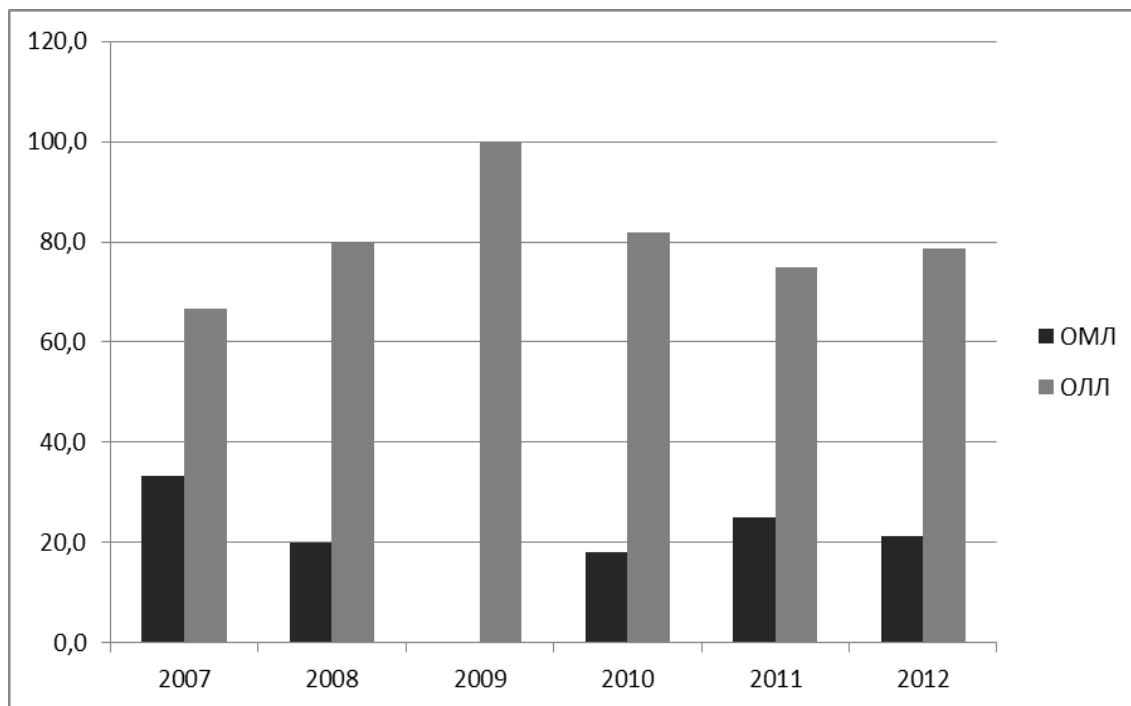


Рис. 2.1.1. Госпитализированная заболеваемость острыми лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) за 6-ти летний период в городе Воронеже и Воронежской области.

При анализе госпитализированной заболеваемости острыми лейкозами детей Воронежской области установлено, что для городских жителей она составила в среднем 2,73 случая на 100 000 детского населения в год, для сельских жителей – 4,12 случаев на 100 000 детского населения.

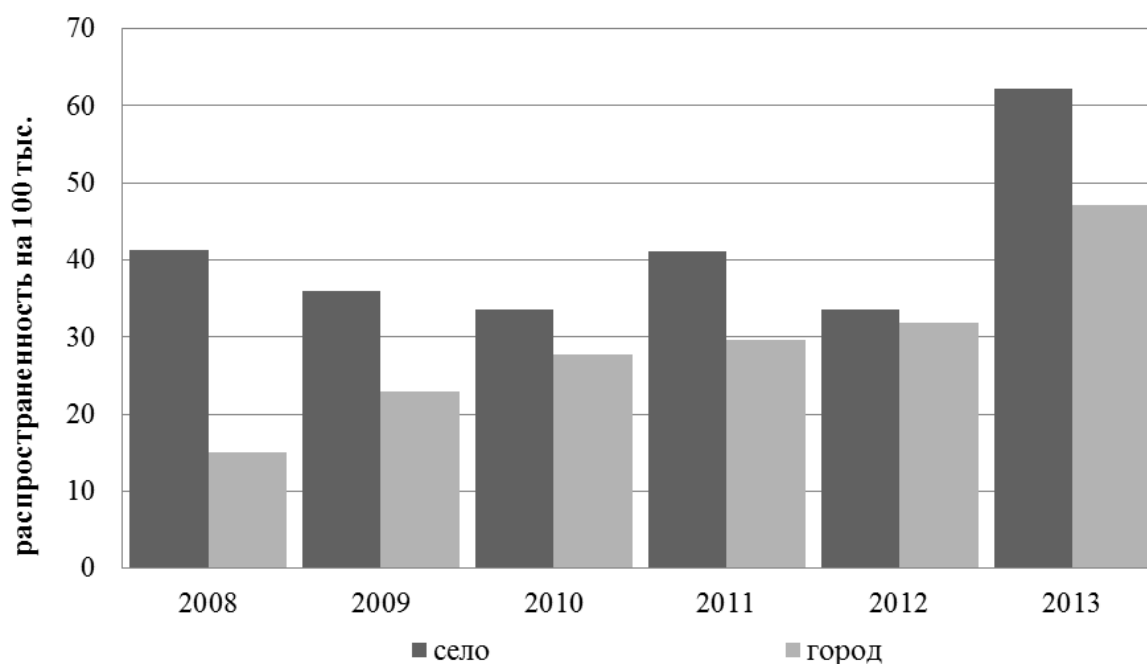


Рис. 2.1.2. Общая заболеваемость (распространенность) лейкозов в городе Воронеже и Воронежской области.

В исследование включены все дети с установленным диагнозом «острый лейкоз», находившиеся или поступавшие в онкогематологическое отделение за время исследования, в разные периоды терапии.

Диагноз острого лейкоза ставился на основании наличия 25% и более бластных клеток в костном мозге, более 5% бластных клеток в анализе ликвора (классификация ВОЗ). Цитологическая характеристика лейкоза (острого лимфобластного и острого миелоидного) основывалась на морфологических данных, цитохимических реакциях.

В общей группе острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составил большинство - 121 ребенок (86,4%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) - 19 детей (13,6%).

Инициальное типирование ОЛЛ проводили согласно иммунофенотипической классификации ОЛЛ по EGIL (Европейская группа иммунодиагностики лейкозов, 1995), представленной в таблице 2.1.1.

Имунофенотипическая классификация острой лимфобластной лейкемии по EGIL (Европейская группа иммунодиагностики лейкозов, 1995)

В-ОЛЛ	
CD 19+, и/или CD79a*, и/или CD22cyt*	
Экспрессия не менее двух из трех пан-В-клеточных маркеров	
Большинство случаев TdT+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ, часто TdT-	
Про-В-ОЛЛ (BI)	Нет экспрессии других маркеров
«Common»-ОЛЛ (BII)	CD10+
Пре-В-ОЛЛ (BIII)	Цитоплазматические IgM+
Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Цитоплазматические цепи каппа+ или лямбда+
Т-ОЛЛ	
CD3+ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев TdT+, HLA-DR- , CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
Про-Т-ОЛЛ (TI)	CD7+
Пре-Т-ОЛЛ (TII)	CD2+, и/или CD5+, и/или CD8+
Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII)	CD1a+
Зрелый Т-ОЛЛ (TIV)	CD3mem+, CD1a-
Альфа/бета+ Т-ОЛЛ (а)	TCRα/β+
Гамма/дельта+ Т-ОЛЛ (б)	TCRγ/δ+

Для типирования ОМЛ применяли морфологическую классификацию, предложенную франко-американо-британской группой FAB (French-American-British cooperative group), представленную в таблице 2.1.2.

FAB-классификация острого миелоидного лейкоза

AML-M0	Отсутствие созревания, миелопероксидаза (MPO) <3%, но есть иммунологические маркеры миелоидной дифференцировки
AML-M1	Бласты >90% от незэритроидных клеток, MPO >3%
AML-M2	>10% миелоидных клеток имеют черты созревания от промиелоцитов до более зрелых форм, моноциты <3%
AML-M3	Доминирующие клетки – промиелоциты с выраженной атипией
AML-M3v	Доминирующие клетки – крупные моноцитоидные промиелоциты с мелкими или отсутствующими азурофильными гранулами, но подобно классическому острому промиелоцитарному лейкозу (ОПЛ) с резко положительной реакцией на MPO и судан
AML-M4	Миеломоноцитарные бластные клетки с моноцитарным компонентом >20%, но <80%, или костный мозг, характерный для M2, но с моноцитозом периферической крови $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$,
AML-M4E0	Вариант M4 с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M5a	>80% монобластов в костном мозге
AML-M5b	>80% монобластов, промоноцитов и моноцитов в костном мозге
AML-M6	>50% ядродержащих клеток в костном мозге – эритробласты и >30% от незэритроидных клеток – бласты. Бласты, как правило, миелоидной линии дифференцировки
AML-M7	Бластные клетки недифференцированные, но экспрессирующие миелоидных и лимфоидных маркеров, экспрессирующие CD41+, CD61+. Иногда бласты имеют морфологические черты аномальных мегакариобластов с резидуальной «отшнуровкой» тромбоцитов

Иммунофенотипирование проводилось в лабораториях Российской детской клинической больницы (РДКБ), НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ), ОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, ГНЦ г. Москвы. ОЛЛ подразделяли на подтипы в зависимости от сочетания антигенов бластных клеток, соответствующих той или иной степени дифференцировки:

- ранний пре-В-клеточный ОЛЛ;
- common-ОЛЛ;
- пре-В-ОЛЛ;
- зрелый В-ОЛЛ;
- ранний Т-ОЛЛ;
- промежуточный (тимический) ОЛЛ;
- Т-зрелый ОЛЛ.

Аномалии генетического материала методом FISH выявлены у 15 детей (10,7%) (рис. 2.1.3), анализ выполнен в лаборатории НИИ ДОГ.

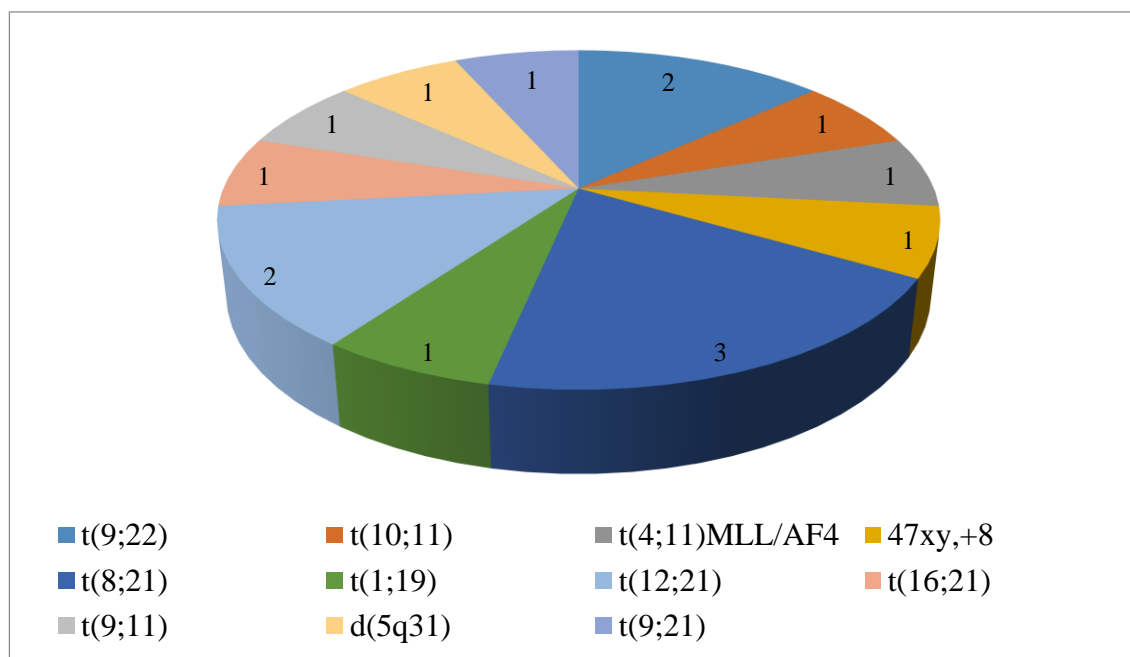


Рис. 2.1.3. Хромосомные аномалии при лейкозах у детей

Группа риска ОЛЛ устанавливалась в зависимости от проводимого протокола лечения, где обозначены критерии включения пациентов в соответствующую группу риска.

Средний возраст дебюта заболевания для детей с ОЛЛ составил $6,3 \pm 4,4$ лет, для пациентов с ОМЛ $7,3 \pm 5,7$ лет (рис. 2.1.4).

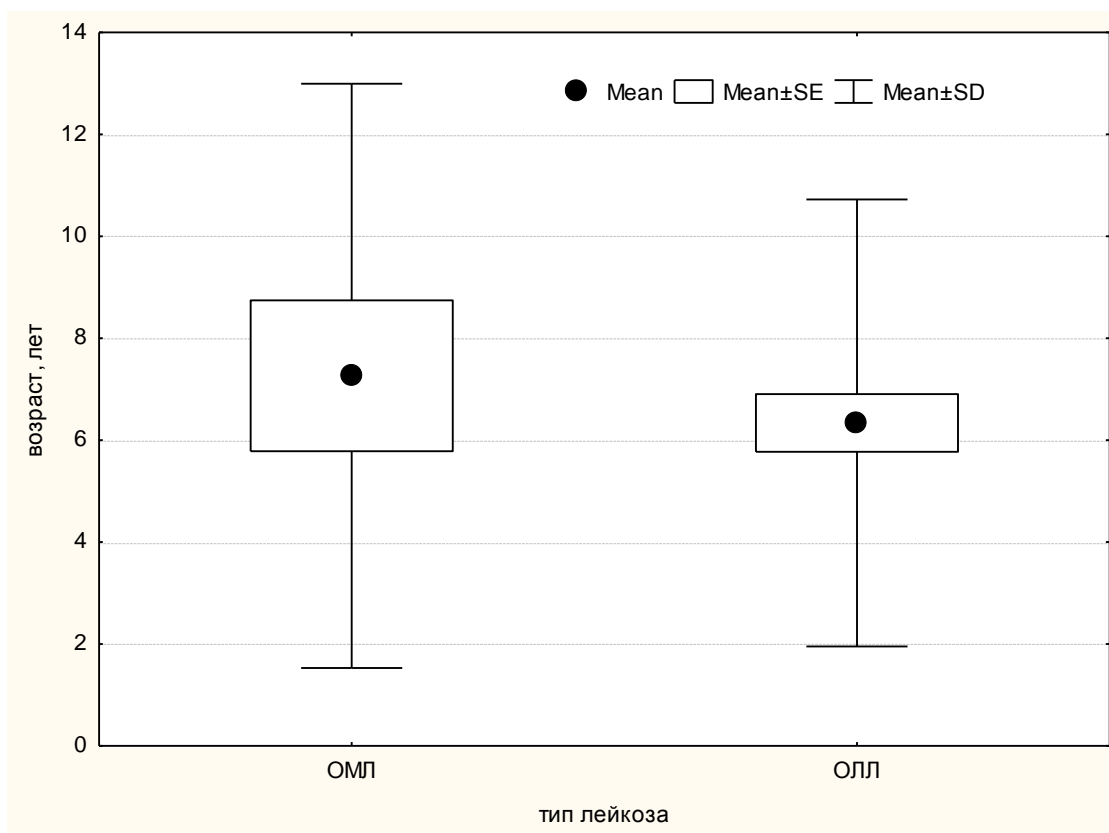


Рис. 2.1.4. Средний возраст дебюта заболевания у детей с ОЛЛ и ОМЛ.

В период до начала полихимиотерапии (ПХТ) все пациенты с острыми лейкозами получали симптоматическую терапию по необходимости: антибиотики для санации очагов инфекции, инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса.

ПХТ осуществлялась для детей с ОЛЛ по протоколам группы BFM (Berlin-Frankfurt-Münster): ALL BFM-95 (45 детей), ICE ALL BFM-2002 (44 ребенка) и группы MB (Москва-Берлин): ALL MB-2002 (2 ребенка), ALL MB-2008 (23 ребенка). Для детей до 1 года – по протоколу MLL Baby-2006 (2 ребенка). У одного ребенка с Rh-положительным ОЛЛ лечение проводилось по протоколу EsPhALL.

ПХТ для детей с ОЛЛ проводилась согласно основным международным принципам: индукционная терапия, консолидация и поддерживающая

терапия. Протоколы групп ВФМ и МВ отличались по интенсивности различных периодов терапии. Индукция в протоколах ВФМ включала введение 5 химиопрепаратов (преднизолон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа, циклофосфан, циторабин). В протоколе МВ индукция ремиссии включала 3 препарата (дексаметазон/метилпреднизолон, винкристин, даунорубицин). В обоих протоколах инфузионная нагрузка составляла 3-5л/м² с использованием аллопуринола для предупреждения развития СЛОК. Консолидация протоколов группы ВФМ также отличалась интенсивностью и проводилась с использованием высокодозного HD-MTX 2г/м² у всех пациентов не зависимо от группы риска. У детей, находившихся на лечении по протоколам группы МВ, высокодозный HD-MTX применялся только в терапии промежуточной группы риска, что составило только 30% от детей, получавших лечение по протоколам группы МВ; более длительные курсы аспарагиназы; снижена кумулятивная доза антрациклинов; не применялись HD-MTX, циклофосфан, циторабин (ARA-C) для пациентов среднего и промежуточного риска.

В протоколах группы МВ, в отличие от ВФМ, с целью профилактики нейрорлейкемии использована интратекальная терапия из трех препаратов (метотрексат/циторабин/преднизолон), большая часть пациентов не подвергалась краниальному облучению [Литвинов Д.В., 2015].

Поддерживающая терапия (для протоколов МВ и ВФМ) включала метотрексат, 6-меркаптопурин перорально.

Для терапии ОЛЛ с Ph-хромосомой применяли протокол EsPhALL (группы ВФМ), включающий дополнительно высокодозный циторабин, высокодозный MTX, краниальное облучение СОД 12-24 Гр, таргетную терапию Иматинибом (Гливек).

Пациенты с ОМЛ получали терапию по разным протоколам для лечения ОМЛ: AML ВФМ-93 (2 ребенка), НИИ ДОГ AML-2007 (10 детей), основанные на использовании высокодозного циторабина и ТГСК (ТГСК получили 2 ребенка с ОМЛ из группы обследованных больных: 1-й – аллогенную ГСК, 2-й – гаплоидентичную ТГСК от матери).

Лучевая терапия для профилактики нейролейкемии проводилась согласно протоколу лечения в отделении лучевой терапии БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

Определение ответа на проводимое лечение у детей с ОЛЛ проводилось по 3-м ключевым точкам: наличие бластных клеток в костном мозге на 8-й, на 15-й день терапии, пунктате костного мозга на 33 день терапии по протоколам группы ВФМ и на 36 день - по протоколам группы МВ. Хороший ответ на лечение и установление ремиссии считали у пациентов, у которых на 8 день терапии периферическая кровь содержала менее 1000 бластных клеток в 1 мкл, на 15 день - менее 5% бластных клеток, аплазия, на 33 день - менее 5% бластных клеток в костном мозге.

У детей с ОМЛ - менее 5% бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии.

Бессобытийная выживаемость (EFS - event free survival) - беспроблемное выживание начинается с достижения полной ремиссии и заканчивается выборочным днем оценки или при возникновении проблемы (в качестве проблемы может быть рецидив, смерть в ремиссии) [Борисевич Н.В. и соавт., 2004].

При описании неблагоприятных событий использована следующая классификация: рецидив - наличие в костном мозге более 25% бластных клеток или не оставляющее сомнения повторное обнаружение лейкозных клеток где-либо; ранний рецидив - рецидив, возникающий в период до 6 месяцев после окончания терапии предшествующего заболевания (первичного ОЛ или его рецидива); сверхранний рецидив – рецидив, возникающий в первые 18 месяцев после первичной постановки диагноза; поздний рецидив – рецидив, который возникает позднее 6 месяцев после окончания терапии последней манифестации ОЛ; изолированный костно-мозговой рецидив - в костном мозге достоверно обнаруживается 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения; комбинированный рецидив – сочетание двух и более поражений различной лока-

лизации, костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более лимфобластов; изолированный ЦНС - рецидив доказывается содержанием лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическими симптомами, обусловленными ОЛЛ (в костном мозге число бластных клеток должно составлять менее 5%); изолированный тестикулярный рецидив - появление одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации (объем яичка с отклонением от нормы более чем на две единицы), в костном мозге менее 5% лимфобластов [Борисевич Н.В., 2004].

Диагностика рецидива осуществлялась аналогично первичной постановке диагноза. При рецидиве ОЛЛ проводилось лечение по протоколам ALL REZ BFM-2002 (4 ребенка) или индивидуальной схеме, согласованной с Федеральными центрами. В основе противорецидивных протоколов для ОЛЛ лежало применение высокодозного цитарабина, высокодозного метотрексата, ТГСК. При рецидиве ОМЛ использован протокол FLAG (2 ребенка), основанный на применении флудорабина, высокодозного цитарабина и ТГСК, или индивидуально подобранной схеме (рекомендованной при консультации пациента специализированными Федеральными центрами).

В данном исследовании все больные были разделены на группы согласно периоду терапии: период первичного поступления до начала полихимиотерапии, период интенсивной ПХТ, период поддерживающей химиотерапии (ХТ) и период после окончания ХТ – ремиссии основного заболевания.

В периоде до начала ПХТ обследованы 75 детей в возрасте от 10 дней до 17 лет (средний возраст $6,5 \pm 4,6$ лет). В период интенсивной ПХТ наблюдалось 82 ребенка, в возрасте от 10 дней до 17 лет (в среднем – $6,2 \pm 4,6$ лет). В период поддерживающей ХТ обследовано 62 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем – $7,0 \pm 3,9$ лет), после окончания ХТ (в периоде стойкой ремиссии основного заболевания) обследованы 63 пациента в возрасте от 1 года 3 месяцев до 17 лет (в среднем - $7,1 \pm 4,7$ лет).

В таблице 2.1.4 представлено распределение больных с лейкозами по полу и варианту лейкоза во все периоды обследования.

47 детей с лейкозами были обследованы как минимум в трех из четырех периодов терапии.

Таблица 2.1.4.

Распределение больных с лейкозами по периодам терапии

Распределение больных (n,%)	Период до начала терапии	Период интенсивной ПХТ	Период поддерживающей ПХТ	Период после окончания ПХТ
Мальчики	40 (53,3%)	39 (47,6%)	40 (64,5%)	39 (61,9%)
Девочки	35(46,7%)	43 (52,4%)	22 (35,5%)	24 (38,1%)
ОЛЛ	60	73	57	56
ОМЛ	15	9	5	7
Всего	75	82	62	63

2.2 Методы исследования

На этапе диагностики основного заболевания всем пациентам с лейкозами проводилось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного, спинного мозга).

С целью установления основного диагноза проводилось морфологическое исследование пунктата костного мозга, ликвора, трепанобиоптата, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/ иммуногистохимическое исследование пунктата костного мозга.

Всем больным с целью диагностики поражения мочевой системы проводился следующий комплекс обследования в динамике. Определение наличия АГ оценивалось на основании ежедневного трехкратного измерения артериального давления (АД) у детей с лейкозом. За нормальное АД принима-

ли значение, которое находилось в пределах 10-89 перцентилей кривой распределения АД в популяции детей Воронежской области [Швырев, А.П., Настаушева Т.Л. и соавт., 2006]. Значения АД \geq 95-го перцентилей оценивали, как - артериальная гипертензия.

Стадию ОПП у детей с лейкозами определяли согласно педиатрическим критериям pRIFLE (Аксан-Arikan A.et al., 2007 г.), табл. 2.2.1.

Таблица 2.2.1.

Педиатрическая pRIFLE классификация ОПП

	Оцененный клиренс креатинина по формуле Schwartz (СКФ)	Диурез
Risk (риск)	Снижение СКФ более чем на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 8 часов
Injury (повреждение)	Снижение СКФ более чем на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/час за 16 часов
Failure (недостаточность)	Снижение СКФ более чем на 75% или < 35 мл/мин/1,73м ²	Диурез < 0,3 мл/кг/час за 24 часов или анурия 12 часов

Мы определяли 3 стадии ОПП, так как с 2011г. стадии «потери функции почек» и «терминальной почечной недостаточности» (4-ю и 5-ю) считают исходами ОПП [Al-Ismaili Z., 2011].

При определении стадии ОПП мы основывались на СКФ, что соответствует международным принципам и рекомендациям стадирования ОПП и ХБП. Мы также провели сравнительную оценку диагностического значения для ОПП уровня сывороточного креатинина, согласно критериям KDIGO (KDIGO, 2012). Критерий диуреза нами не учитывался, так как все дети получали гидратацию большим объемом жидкости (до 3-5 л/м²/сутки), особенно в период интенсивной ПХТ.

Так как у большинства пациентов исходные значения креатинина сыворотки и СКФ были неизвестны, часть пациентов имели повышение уровня

креатинина крови и снижение СКФ до начала химиотерапии, для таких пациентов снижение СКФ считали не от исходного (базового) значения, а от нижней границы возрастной нормы (Langlois V., 2008); увеличение уровня креатинина - от верхней границы возрастной нормы, предусмотренной для применяемого лабораторией метода исследования, что не противоречит современным принципам стратификации степени тяжести ОПП [Bouman C. et al., 2002, Савенкова Н.Д. и соавт., 2013, Смирнов А.В. и соавт., 2015]

Уровень креатинина сыворотки измерялся кинетическим методом Яффе (верхняя граница нормы для детей до 16 лет - 0,7 мг%, верхняя граница для детей старше 16 лет: девочки – 1,09 мг%, мальчики – 1,25 мг%). Измерения выполнялись на анализаторе Olympus (Япония).

Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетным методом с помощью формулы Schwartz (1976) по клиренсу креатинина с учетом роста и возрастного коэффициента:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{Рост (см)/Креатинин сыв. (мг\%)} \times K,$$

где K – коэффициент равный 0,45 для доношенных детей до 1 года, 0,55 – для девочек 1-18 лет, 0,7 – для мальчиков старше 13 лет. Нормальные значения СКФ, рассчитанной по формуле Schwartz для новорожденных, детей и подростков приведены в таблице 2.2.2.

Нормальные значения СКФ для новорожденных, детей и подростков
(Langlois V., 2008)

Возраст	Средние значения СКФ $M \pm m$ (мл/мин/1,73 м ²)
29-34 нед. гестационного возраста, 1 нед. постнатального периода	15,3 ± 5,6
29-34 нед. гестационного возраста, 2-8 нед. постнатального периода	28,7 ± 13,8
29-34 нед. гестационного возраста, более 8 нед. постнатального периода	51,4
1 нед. мальчики и девочки (доношенные)	41 ± 15
2-8 нед. мальчики и девочки	66 ± 25
более 8 нед. мальчики и девочки	96 ± 22
2-12 лет мальчики и девочки	133 ± 27
13-21 лет мальчики	140 ± 30
13-21 лет девочки	126 ± 22

Исследование уровня мочевины проводилось уреазным методом (верхняя граница нормы для детей до 16 лет - 6,4 ммоль/л, верхняя граница для детей старше 16 лет – 7,2 ммоль/л).

Анализ электролитов сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus» (параметры нормы для детей: кальций общий для детей до 10 дней 1,9-2,6 ммоль/л, 2-12 лет – 2,2-2,7 ммоль/л; калий – 3,5-5,1 ммоль/л).

Также всем пациентам проведены общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Каковскому-Аддису. Гематурию определяли по наличию более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи; лейкоцитурию более 2000 лейкоцитов в 1 мл мочи, протеинурию - качественным методом (с сульфосалициловой кислотой) при наличии белка $\geq 0,03$ г/л.

Бактериологическое исследование мочи проводилось с помощью оценки трехкратных посевов мочи на среды – кровяной агар, Urine Culture. Значимой бактериурией считалось 100 тыс. и более КОЕ в 1 мл мочи минимум в двух из трех посевов.

Исследование суточной экскреции солей с мочой проводили турбодиметрическим методом с помощью анализатора «LIASYS». Суточная экскреция солей рассчитывалась с учетом концентрации креатинина в моче. В качестве нормативных показателей использовались результаты экскреции солей у практически здоровых детей - данные Сильверстовой Л.А., 1992г. [Настаушева Т.Л. и соавт., 2012].

УЗИ почек проводилось всем детям в каждом периоде терапии, полученные показатели сравнивались с данными здоровых детей по возрастам - данные Robenbaum et al., 1984, Coher H.L. et al., 1991 [Настаушева Т.Л. и соавт., 2012].

В качестве новых биомаркеров острого повреждения почек проведено количественное определение цистатина С в сыворотке крови «сэндвич» методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия) (референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови $1,01 \pm 0,30$ мг/л), а так же количественное определение уровня интерлейкина – 18 (ИЛ-18) в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США – Австрия). Верхняя граница нормы для ИЛ -18 в сыворотке крови – 280 пг/мл. Постановка реакций производилась на оборудовании УНИПЛАН – анализаторе №2787.

Оценка результатов обследования больных проводилась по периодам пребывания в стационаре: инициально – до начала ХТ, в период интенсивной ПХТ, в который были включены период протокольного лечения для больных с впервые выявленным лейкозом и противорецидивная терапия, в период поддерживающей ХТ и после окончания ХТ – в период ремиссии.

В ходе проведенного исследования проанализировано в динамике по 560 результатов каждого из вышеперечисленных показателей у 140 больных острыми лейкозами.

До занесения полученных данных в специально разработанную карту у всех пациентов и/или их законных представителей получено информированное, добровольное, письменное согласие на участие в исследовании.

План клинического исследования одобрен на заседании этического комитета ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития России от 26 апреля 2012г.

2.3 Статистическая обработка результатов

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели в исследуемых выборках/подгруппах описаны в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, а некоторых случаях в виде пределов изменения среднего в 95% доверительном интервале (ДИ). При отклонении выборочного распределения от нормального статистическое описание выборок представлено медианой и процентилями (верхний и нижний квартиль, если не указано иное).

Для сравнения количественных признаков в группах с ОПП различной тяжести использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), значения F-критерия представлены совместно с достигнутым уровнем значимости. Для парных сравнений количественных признаков в независимых группах использован критерий Ньюмена-Кейлса. В случае малого объема данных или опровержения гипотезы о нормальности выборочного распределения показателя применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа на основе критерия Краскела-Уоллиса. Для выявления различий количественных параметров между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Решение об использовании параметрических методов анализа принималось после анализа результатов по критерию Шапиро-Уилка, рекомендованный в ГОСТ Р ИСО 5479-2002 для малых выборок.

Графическое представление количественных параметров осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для показателей, имеющих нормальное распределение отображали среднее арифметическое в виде одиночного маркера, отклонение от среднего на ошибку среднего – прямоугольником и отклонение от среднего на стандартное отклонение – отрезком, для непараметрических распределений отображали медиану, верхний и нижний квартиль (как стороны прямоугольника) и размах (разность между наибольшим и наименьшим значением в выборке).

Для описания качественных показателей использовали частоту встречаемости признака в выборке (абсолютное значение и его отношение к размеру выборки (%)). Анализ различий частоты встречаемости исследуемых признаков в независимых группах проводился с использованием χ^2 -критерия с 5% уровнем значимости при принятии решений. Для случая, когда число наблюдений в одной из анализируемых групп меньше 2 результат считали статистически значимым при значении точного критерия Фишера меньше 0,05.

Внутригрупповые корреляции исследуемых показателей определяли R статистикой Спирмена с 5% уровнем значимости.

Глава 3. ЧАСТОТА И ТЯЖЕСТЬ ОПП У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ТЕРАПИИ

При проведении анализа частоты развития ОПП у детей с острыми лейкозами мы руководствовались критериями pRIFLE (т.е. учитывали СКФ). Кроме того, нами проведен сравнительный анализ частоты ОПП у детей с лейкозами по критерию уровня сывороточного креатинина (KDIGO, 2012). В табл. 3.1 приведены частота ОПП согласно pRIFLE и KDIGO у больных в период до начала ПХТ.

Таблица 3.1

Частота ОПП у детей с острыми лейкозами до начала ПХТ (n=75)

Критерии ОПП \ Стадии ОПП	Риск	Повреждение	Недостаточность
По креатинину (KDIGO, 2012)	5 (6,6%)	3 (4,0%)	0
По СКФ (pRIFLE)	14 (18,7%)	3 (4,0%)	0

Как видно из табл. 3.1, частота ОПП у детей с острыми лейкозами различалась на стадии Риск. С учетом критерия pRIFLE, т.е. СКФ, в 3 раза чаще выявлялась данная стадия повреждения почек, по сравнению с частотой ОПП при использовании уровня сывороточного креатинина. На стадии Повреждения частота ОПП была одинаковая (4,0%) при использовании обоих критериев (табл. 3.1).

Так как при диагностике ОПП по уровню СКФ выявлено больше пациентов с начальной стадией ОПП (табл. 3.1), мы использовали данный критерий для установления частоты развития повреждения почек.

В общей группе из 140 обследованных детей с лейкозами ОПП диагностировано у 71 (50,7%). У 69 (49,3%) пациентов признаков ОПП не было вы-

явлено ни на одном этапе ПХТ. Первая стадия ОПП (Risk) была диагностирована у 50 детей (35,7%), вторая стадия (Injury) – у 19 детей (13,6%), третья стадия (Failure) установлена у 2 детей (1,4%), рис. 3.1.

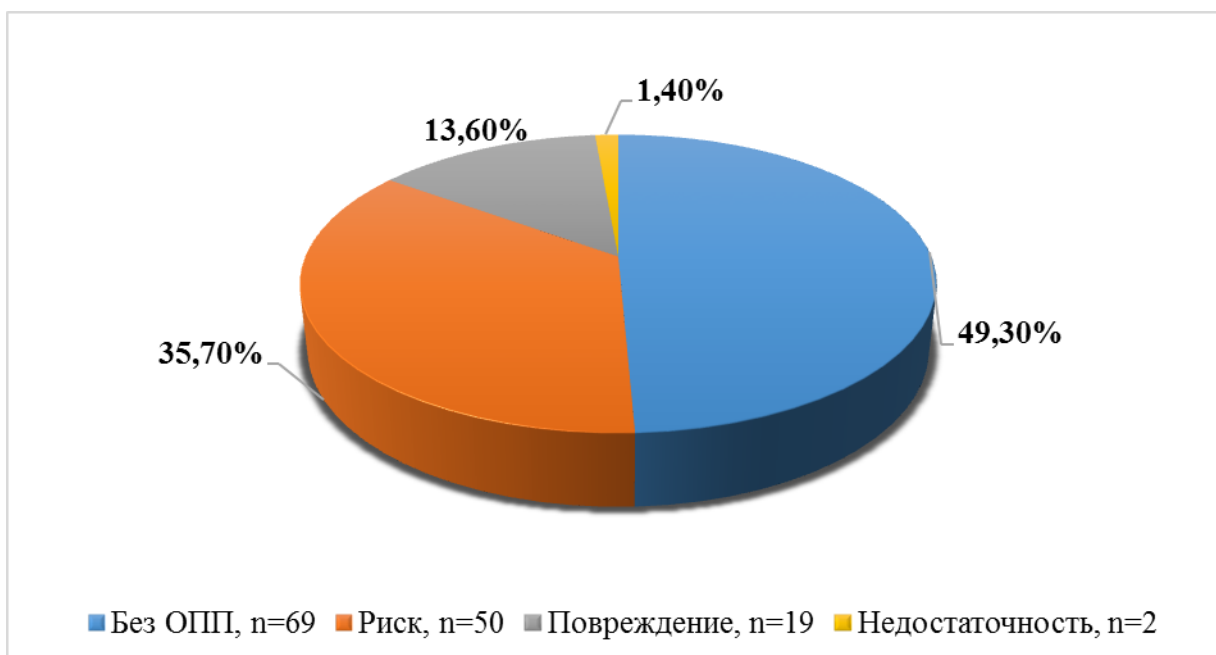


Рис. 3.1. Стадии ОПП у детей с острыми лейкозами

Среди 122 выживших детей с острыми лейкозами ОПП установлено у 54 (44,2%), в основном у них наблюдались нетяжелые стадии ОПП (Risk и Injury) – 42 ребенка (34,4%) и 12 детей (9,8%), соответственно. Среди 18 пациентов, имевших летальный исход, у всех, кроме одного выявлено ОПП: у 8 (6,6%) – стадия Risk, у 7 (5,7%) - стадия Injury, у 2 (1,6%) – стадия Failure.

У 132 из 140 детей (94,3%) достигнута ремиссия основного заболевания, из них у 63 детей (47,7%) регистрировалось ОПП на разных стадиях: Risk у 47 детей (35,6%), Injury у 16 детей (12,1%).

Рецидив основного заболевания отмечен у 11 детей (7,9%) из 140 обследованных, все дети имели ОПП: 9 пациентов на стадии Risk, 2 – на стадии Injury.

Частота и тяжесть ОПП у 75 пациентов до начала химиотерапии отражена на рис. 3.2, из которого видно, что у 58 детей (77,3%), признаки ОПП отсутствовали. ОПП на разных стадиях имели 17 детей (22,7%): стадия Risk - 14 детей (18,7%), Injury – 3 детей (4,0%).

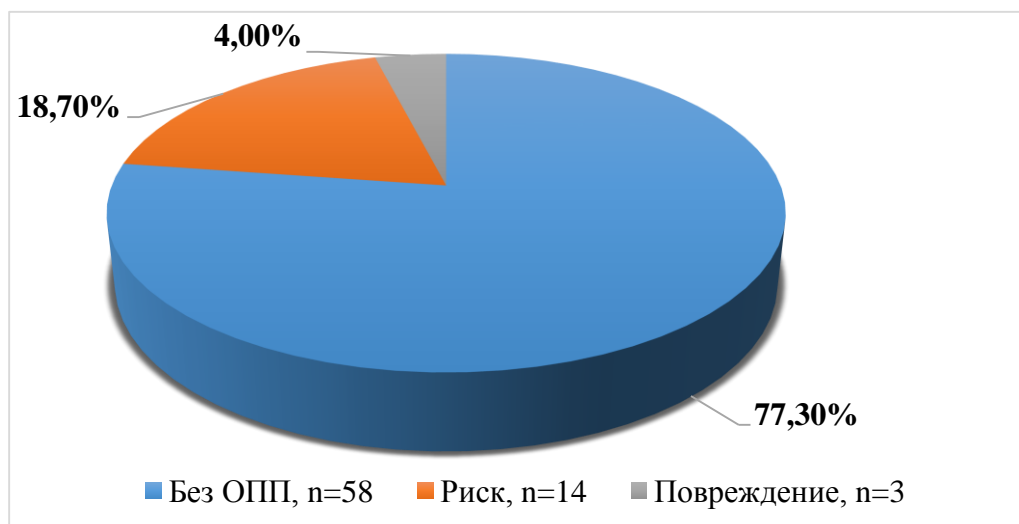


Рис. 3.2. Стадии ОПП в период первичного поступления больных с лейкозами (до начала терапии)

Из 75 детей, обследованных до начала протокольной ХТ, первичный гиперлейкоцитоз ($> 50.000/\text{мкл}$) зарегистрирован у 15 детей (20%). У всех пациентов с гиперлейкоцитозом в фазу индукции ремиссии интенсивного периода ХТ было диагностировано ОПП. У 7 (46,6%) из 15 детей с первичным гиперлейкоцитозом имел место летальный исход в период интенсивной ХТ. Все умершие дети имели ОПП разных стадий (3 - Risk, 2 – Injury, 2 - Failure).

В период интенсивной ПХТ в группе из 82 пациентов признаки ОПП зарегистрированы у большинства детей – 60 (73,2%), рис. 3.3.

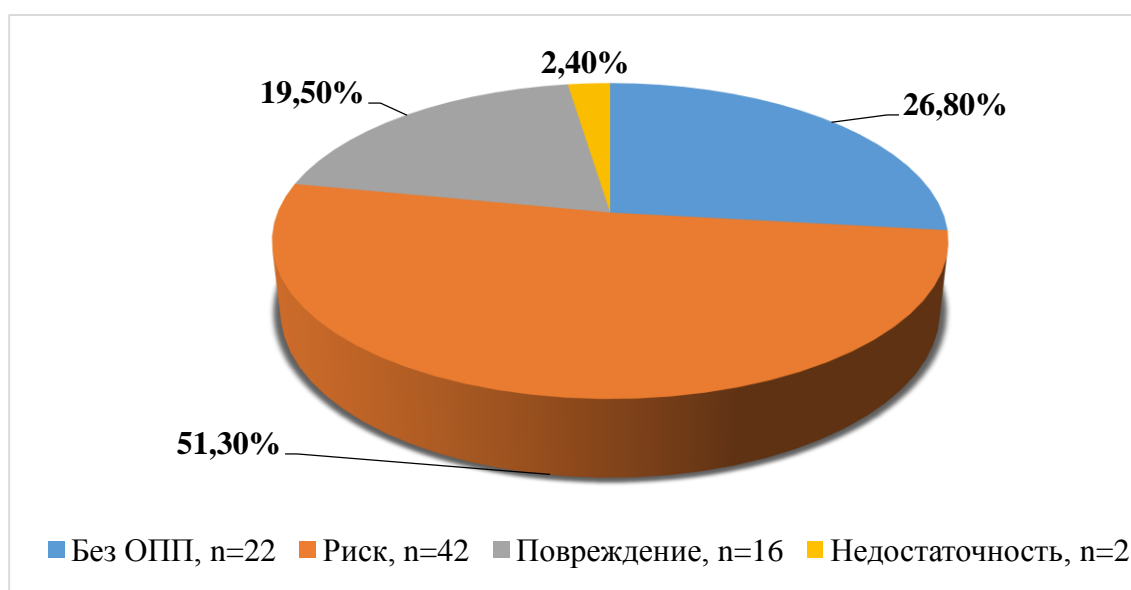


Рис. 3.3. Стадии ОПП в период интенсивной ПХТ больных с острыми лейкозами

Стадия Risk отмечена у 42 детей (51,3%), Injury – у 16 детей (19,5%), Failure – у 2 детей (2,4%).

В период поддерживающей ХТ признаки ОПП выявлены у 9 из 62 детей (14,5%): стадию Risk имели 8 детей (12,9%), Injury – 1 ребенок (1,6%), рис. 3.4.

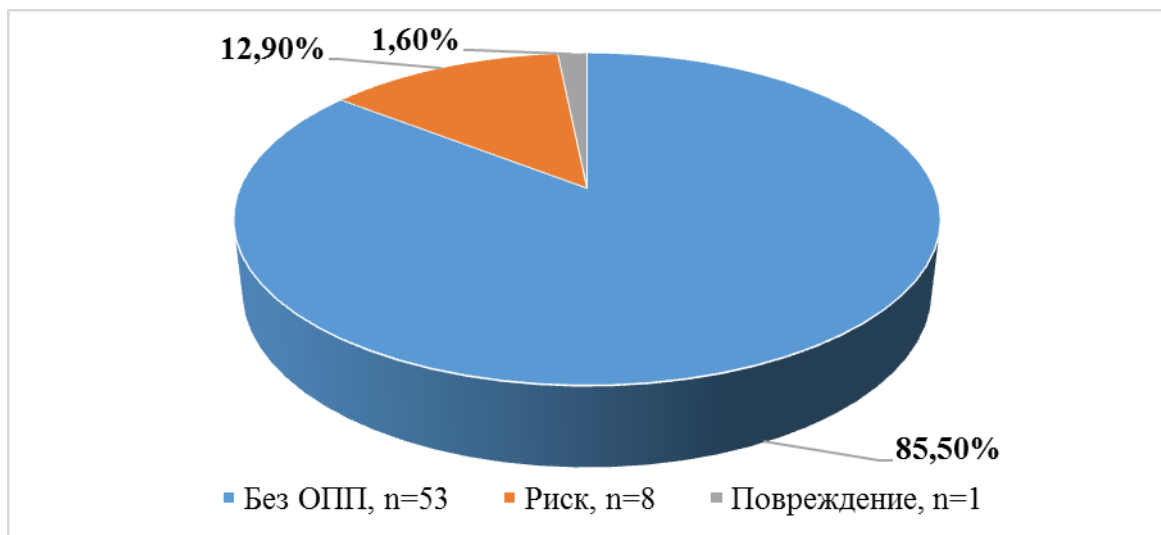


Рис. 3.4. Стадии ОПП в период поддерживающей ХТ больных с острыми лейкозами

В период после окончания химиотерапии у 1 из 63 пациентов (1,6%) диагностировано ОПП в стадии Risk (рис. 3.5). У данного ребенка (ремиссия ОЛЛ с 2007 года) после окончания протокольной терапии была выявлена мочекаменная болезнь.

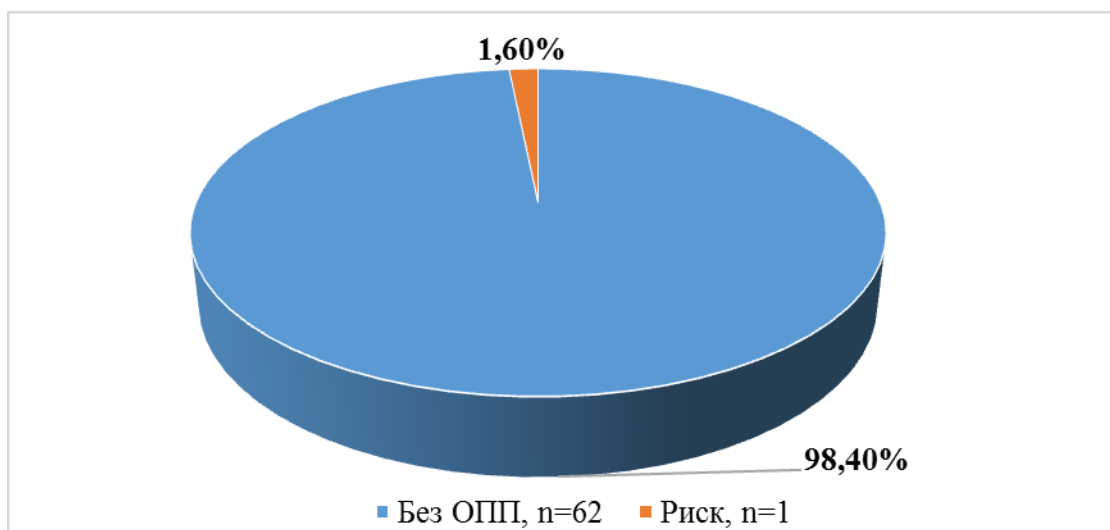


Рис. 3.5. Стадии ОПП в период после окончания лечения больных с острыми лейкозами

В период до начала ПХТ отмечен летальный исход у 2 детей, развивших на фоне сепсиса полиорганную недостаточность и имевших ОПП в стадии Risk.

В период интенсивной ПХТ летальный исход имел место у 15 детей: смерть в индукцию была зарегистрирована у 3 пациентов, смерть от прогрессии лейкоза – у 7 детей, 2 из которых умерли после рецидива лейкоза (ОЛЛ и ОМЛ) и имели прогрессирующее и непрерывно-рецидивирующее рефрактерное течение заболевания, 1 ребенок умер в ремиссии лейкоза от геморрагических осложнений (внутричерепного кровоизлияния), остальные 4 погибли после достижения ремиссии лейкоза от инфекционных осложнений, сепсиса. 14 детей имели ОПП: 6 - в стадии Risk, 6 - в стадии Injury, 2 - в стадии Failure.

В период поддерживающей ХТ летальный исход случился у 1 ребенка на фоне сепсиса, у него также зарегистрировано ОПП в стадии Risk.

Из 140 пациентов 47 (33,6%) наблюдались в динамике как минимум в трех из четырех периодов терапии. У большинства из них (39 детей, 83%) выявлено ОПП: стадия Risk – у 28 детей (59,6%), Injury – у 11 детей (23,4%). У 10 из 47 детей (21,3%) ОПП за время наблюдения регистрировалось неоднократно (в 2-3 периодах наблюдения): на 2-х этапах терапии - у 9 детей (I+R – 1, R+I – 2, R+R – 5, I+I - 1), на 3-х этапах - у 1 ребенка (I+I+R+0). Наиболее тяжелая стадия ОПП выявлялась в период интенсивной терапии, у 2-х детей – на фоне противорецидивной терапии. В остальные периоды наблюдения отмечались более легкие стадии ОПП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ОПП достаточно часто встречалось у детей с острыми лейкозами: в общей группе больных оно отмечено у 50,7%, среди вышедших с ремиссией детей - у 47,7%. Среди имевших летальный исход больных с лейкозами ОПП регистрировалось в 94,4% случаев.

У большинства больных преобладали более легкие стадии ОПП (Risk, Injury), гораздо реже отмечена тяжелая стадия Failure.

В период до начала ПХТ ОПП регистрировалось у 22,7% детей, преимущественно за счет стадий Risk и Injury (18,7% и 4,0%, соответственно); в период интенсивной ПХТ частота ОПП у пациентов с лейкозами увеличивалась до 73,2%, нарастали стадии Injury (19,5%) и Failure (12,4%). В период поддерживающей ХТ частота ОПП снижалась почти в 4 раза по сравнению с соответствующим показателем периода интенсивной ПХТ, составляя 14,5% с преобладанием легкой стадии Risk. В период после окончания химиотерапии (в ремиссию лейкоза) ОПП регистрировалась у 1,6% обследованных также с преобладанием стадии Risk.

Нами также отмечено, что у большинства пациентов с летальным исходом и детей с рецидивами лейкоза отмечалось развитие ОПП с более тяжелыми стадиями Injury и Failure. У 100% пациентов со стадией ОПП Failure имел место летальный исход.

Пациенты, с выявленным при первичном поступлении гиперлейкоцитозом, имели в 100 % ОПП разных стадий в период интенсивной полихимиотерапии.

В группе непрерывно наблюдавшихся пациентов отмечена возможность неоднократного (от 2 до 3 периодов терапии) развития ОПП разных стадий.

Глава 4. МАРКЕРЫ ОПП У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ

4.1 Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей с лейкозами в различные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП

Уровень креатинина сыворотки крови в период до начала ПХТ в общей группе детей составил $0,74 \pm 0,28$ мг% ($0,70 [0,51;0,88]$), на фоне интенсивного лечения он повышался до $1,14 \pm 0,60$ мг%, $p < 0,05$ ($1,00 [0,86;1,25]$), на фоне поддерживающей терапии уровень креатинина снизился до $0,67 \pm 0,25$ мг% ($0,60 [0,50;0,80]$), в период после окончания лечения соответствовал исходному уровню $0,73 \pm 0,18$ мг% ($0,70 [0,60;0,90]$).

В табл. 4.1.1 представлены сравнительные значения уровня креатинина сыворотки крови в группах больных лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике.

Таблица 4.1.1

Уровень креатинина сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень креатинина (мг%)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 $0,66 \pm 0,21$ $0,60 [0,50;0,78]$	n=22 $0,84 \pm 0,25$ $0,80 [0,62;1,00]$	n=53 $0,61 \pm 0,18$ $0,60 [0,50;0,70]$	n=62 $0,73 \pm 0,18$ $0,70 [0,60;0,90]$
С ОПП	n=17 $0,98 \pm 0,31^*$ $0,90 [0,80;1,07]$	n=60 $1,25 \pm 0,66^*$ $1,10 [0,90;1,10]$	n=9 $1,01 \pm 0,34^*$ $0,90 [0,90;1,00]$	n=1 $0,77 \pm 0,00^*$

Примечание: здесь и далее в таблицах значения представлены в виде средних и СКО, медианы и интерквартильного размаха.

* - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ОПП.

Из таблицы 4.1.1 видно, что в группе пациентов с ОПП в период до начала ХТ нами отмечен достоверно более высокий уровень креатинина сы-

воротки крови ($0,98 \pm 0,31$ мг%, $0,90 [0,80;1,07]$) по сравнению с группой детей без ОПП. На фоне интенсивной ПХТ средний уровень креатинина в группе детей с ОПП повышался до $1,25 \pm 0,66$ мг% ($1,10 [0,90;1,10]$), в то время как у пациентов без ОПП он не превышал 1 мг%. В период поддерживающей ХТ креатинин сыворотки крови у детей с ОПП снижался до $1,01 \pm 0,34$ мг% ($0,90 [0,90;1,00]$), а в группе больных лейкозом без ОПП соответствовал норме. В стадию ремиссии лейкоза (после окончания ХТ) уровень креатинина крови составил у пациента с ОПП $0,77$ мг%, что было выше значения в группе без ОПП. Таким образом, нами отмечены достоверные различия по уровню креатинина сыворотки у больных с ОПП относительно группы без ОПП во все периоды терапии.

В ходе проведения дисперсионного анализа методом ANOVA мы обнаружили достоверную зависимость уровня креатинина от периода терапии лейкоза. Так, попарное сравнение у больных лейкозами в разные периоды наблюдения выявило статистически значимые различия в уровне креатинина между периодами до начала терапии (инициально) и на фоне интенсивного лечения (протоколы) - $p=0,027$, поддерживающей терапии (поддержка) и интенсивного лечения (протоколы) - $p=0,0003$, что отмечено в большей степени при применении более интенсивных программ лечения (протоколы группы VFM) (рис 4.1.1).

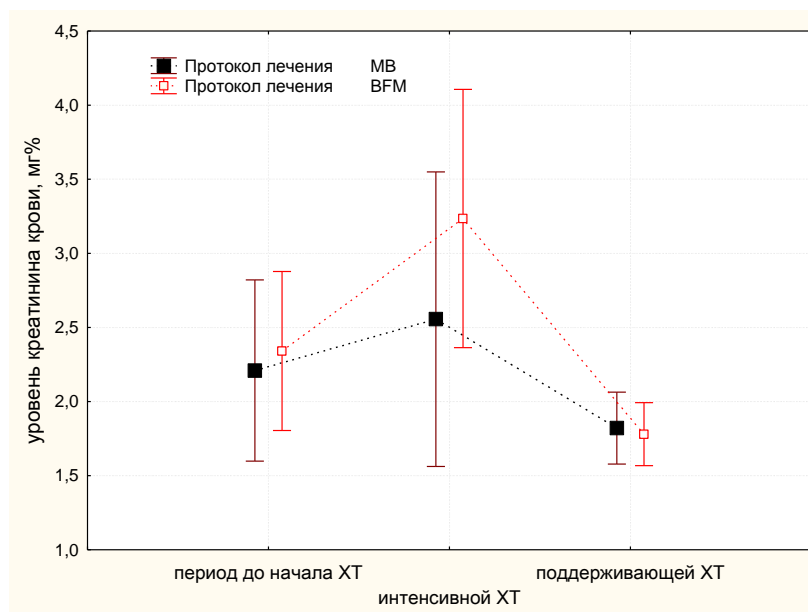


Рис. 4.1.1. Связь уровня креатинина сыворотки у больных лейкозами с протоколом лечения (метод ANOVA)

Примечание: протокол MB включает: ALL MB-2002, ALL MB-2008. Протокол BFM включает: ALL BFM-95, ICE ALL BFM-2002.

Тем же методом нами произведено сравнение уровня креатинина сыворотки у больных с разными вариантами лейкоза (ОЛЛ и ОМЛ) (рис. 4.1.2). Отмечены более высокие значения уровня креатинина сыворотки крови при миелобластном варианте лейкоза по сравнению с ОЛЛ, но эти данные не были статистически достоверными.

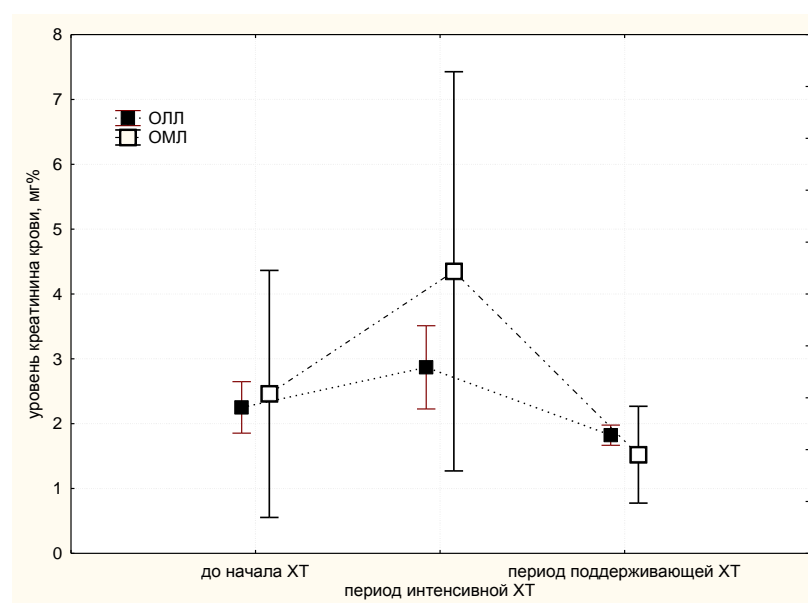


Рис. 4.1.2. Связь уровня креатинина сыворотки у больных с различными типами лейкоза (метод ANOVA)

Уровень **мочевины** сыворотки крови до начала химиотерапии в общей группе детей составил $5,20 \pm 1,80$ ммоль/л (4,0 [5,2;4,8]), в период интенсивной терапии повышался до $11,00 \pm 3,50$ ммоль/л, $p < 0,05$ (10,7 [8,4;12,7]), на фоне поддерживающего лечения он снижался до $5,70 \pm 1,80$ ммоль/л (5,4 [4,7;6,7]), после окончания лечения составил $5,10 \pm 1,50$ ммоль/л (5,0 [4,0;6,1]).

Сравнительные данные уровня мочевины в сыворотке крови у пациентов двух групп (с ОПП и без ОПП) в различные периоды стационарного наблюдения представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2

Уровень мочевины у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП
в динамике

Группы больных	Уровень мочевины (ммоль/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период под- держивающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 $4,9 \pm 1,80$ 3,9 [4,5;4,9]	n=22 $10,4 \pm 3,10$ 9,8 [8,2;12,7]	n=53 $5,70 \pm 1,80$ 5,3 [4,5;6,6]	n=62 $5,1 \pm 1,50$ 5,0 [4,2;6,1]
С ОПП	n=17 $5,9 \pm 1,70^*$ 5,1 [5,7;5,9]	n=60 $11,2 \pm 3,70$ 10,8 [8,4;12,6]	n=9 $6,20 \pm 1,20$ 6,3 [6,0;7,1]	n=1 $3,70 \pm 0,00$

Примечание: * - достоверные различия ($p = 0,02$) по сравнению с группой без ОПП по критерию Манна-Уитни.

Из таблицы 4.1.2 видно, что в группе детей с ОПП в период до начала ХТ уровень мочевины крови составил $5,9 \pm 1,7$ ммоль/л (5,1 [5,7;5,9]), что было достоверно выше, чем в группе больных без ОПП в том же периоде. В период интенсивной ПХТ уровень мочевины в группе детей с ОПП повы-

шался до $11,20 \pm 3,70$ ммоль/л (10,8 [8,4;12,6]), но без достоверности различий относительно пациентов без ОПП. В период поддерживающей ХТ уровень мочевины у пациентов с ОПП снижался до $6,20 \pm 1,20$ ммоль/л (6,3 [6,0;7,1]), но оставался выше, чем в группе без ОПП в том же периоде терапии. В период после окончания ХТ уровень мочевины у ребенка с ОПП, как и в группе без ОПП не выходил за нормативные границы. Таким образом, достоверные различия показателей уровня мочевины между пациентами двух групп выявлены до начала ХТ; на фоне интенсивной ПХТ отмечена тенденция к более высоким цифрам данного показателя у детей с ОПП.

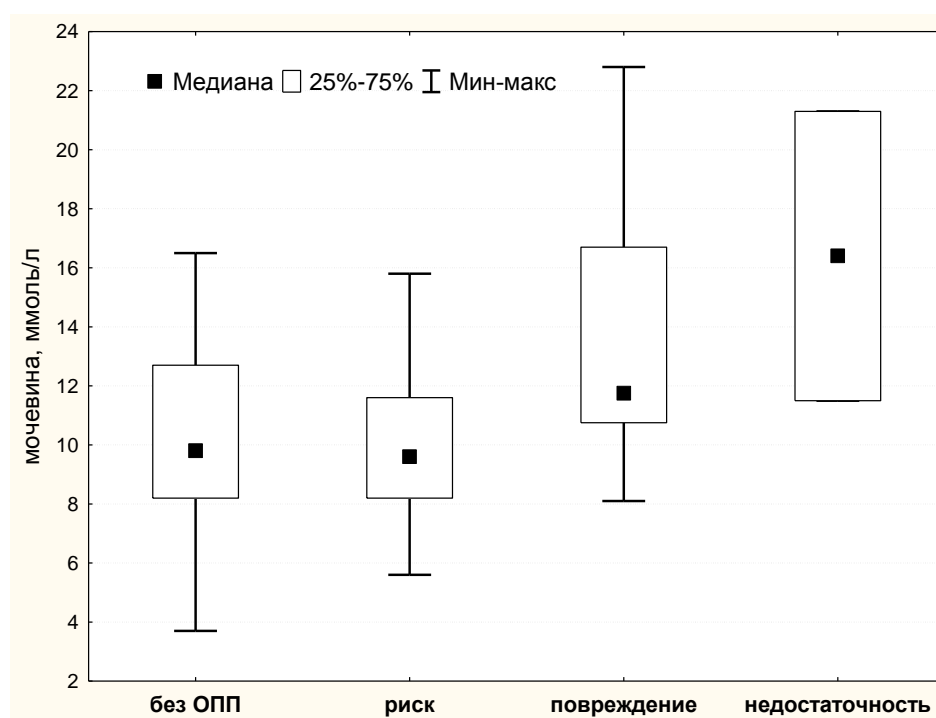


Рис. 4.1.3. Уровень мочевины в группах без ОПП и с ОПП разных стадий в период интенсивной ПХТ

На рис. 4.1.3 представлены данные уровня мочевины крови у больных без ОПП и с ОПП разных стадий в период интенсивной ПХТ. По результатам дисперсионного анализа выявлены значимые различия мочевины между группами больных без ОПП и с ОПП: стадии риск (Risk) и повреждение (Injury) $F(78,2) = 7,8$, $p=0,00082$. Попарное сравнение (а также непараметрический тест Манна-Уитни $U=178$, $p=0,0028$, тест Крускала-Уоллиса $p=0,019$ и медианный тест $\text{Chi-Square} = 10,61691$ $df = 3$ $p = 0,0140$) выявило статистиче-

ски значимые различия мочевины сыворотки крови между больными с разными стадиями ОПП, а также с группой без ОПП.

Фильтрационная способность почек в клинической практике традиционно оценивается по скорости очищения эндогенного креатинина. При расчете **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** для детей и подростков в педиатрии использовали формулу Schwartz (Schwartz G.J., 1976) с учетом роста.

СКФ в общей группе детей с острыми лейкозами в период первичного обследования составила $100,6 \pm 35,7$ мл/мин/1,73м² (75,9 [100,6;100,8]), на фоне интенсивной терапии СКФ снизилась до $66,1 \pm 24,1$ мл/мин/1,73м², $p < 0,05$ (66,4 [47,6;83;1]), в период поддерживающего лечения СКФ повысилась до $115,1 \pm 35,8$ мл/мин/1,73м² (114,7 [92,5;132,2]) и на фоне ремиссии лейкоза составила $119,5 \pm 18,4$ мл/мин/1,73м² (119,8 [108,2;132,2]).

В табл. 4.1.3 представлены сравнительные значения СКФ в группах больных без ОПП и с ОПП в разные периоды лечения.

Таблица 4.1.3

СКФ у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	СКФ, мл/мин/1,73м ² .			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 $113,2 \pm 30,7$; 93,2 [113,2;110,8]	n=22 $93,9 \pm 19,2$; 91,7 [86,4;105,3]	n=53 $124,2 \pm 29,9$; 121,0 [104,5;134;7]	n=62 $120,5 \pm 17,0$; 121,0 [108,2;132,2]
С ОПП	n=17 $59,9 \pm 13,6^*$ 52,9 [59,9;63,7]	n=60 $55,6 \pm 16,1^*$ 58,9 [43,3;70,3]	n=9 $61,6 \pm 13,4^*$ 63,4 [59,2;70,6]	n=1 62,1±0,0

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ОПП.

Из таблицы 4.1.3 следует, что в группе детей с ОПП до начала протокольной терапии СКФ была достоверно ниже, чем в группе без ОПП в тот же период. На фоне интенсивной ПХТ показатель СКФ у пациентов с ОПП имел более низкие значения ($55,6 \pm 16,1$ мл/мин/1,73м², 58,9 [43,3;70,3]), по сравнению с больными без ОПП. В период поддерживающей ХТ уровень СКФ в группе с ОПП становился немного выше – $61,6 \pm 13,4$ мл/мин/1,73м² (63,4 [59,2;70,6]), но оставался достоверно сниженным по сравнению с аналогичными данными группы без ОПП. После окончания ХТ у ребенка с ОПП СКФ составила 62,1 мл/мин/1,73м².

Таким образом, нами отмечены достоверные различия уровня СКФ у больных с ОПП относительно группы без ОПП в периоды до начала ПХТ, интенсивной ХТ и поддерживающей ХТ (в эти периоды СКФ у больных с ОПП была достоверно ниже). В стадии ремиссии лейкоза (после окончания ХТ) СКФ у пациента с ОПП в стадии Risk была также ниже, среднего показателя группы без ОПП.

На рис. 4.1.4 представлена сравнительная характеристика уровней СКФ у больных с лейкозами в различные периоды терапии методом ANOVA.

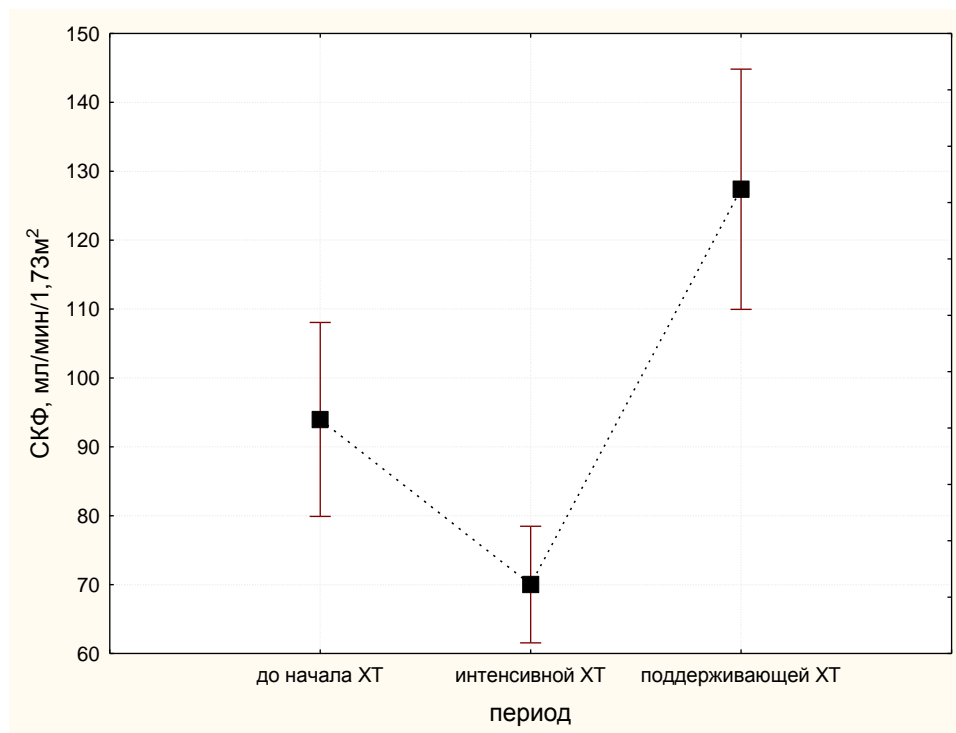


Рис. 4.1.4. Связь СКФ с периодом терапии (метод ANOVA)

Видно, что минимальные значения СКФ отмечены в период интенсивной ПХТ (протоколы). Парное сравнение (Tukey HSD test) выявило статистически значимые различия между всеми периодами терапии: до начала ХТ и периода интенсивной ПХТ ($p = 0,016383$), интенсивной ПХТ и поддерживающей ХТ ($p = 0,000128$), периода до начала ХТ и поддерживающей терапии ($p = 0,000738$).

На рис. 4.1.5 представлена сравнительная характеристика уровней СКФ у больных с лейкозами при применении различных протоколов терапии методом ANOVA. Видна тенденция к более низким значениям СКФ у пациентов, получавших терапию по протоколам группы BFM.

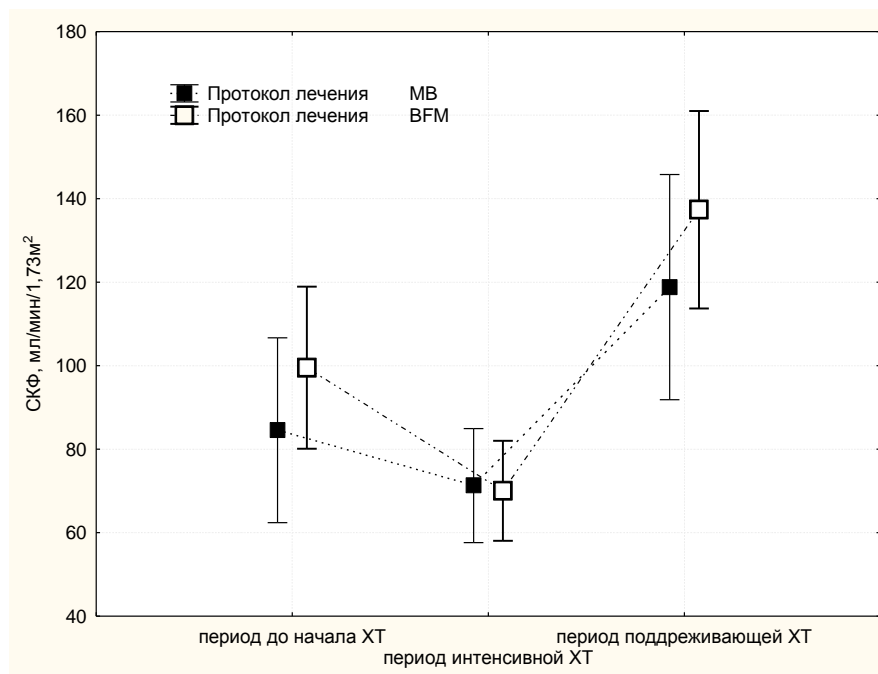


Рис. 4.1.5. Связь СКФ с протоколом лечения (метод ANOVA)

Примечание: протокол MB включает: ALL MB-2002, ALL MB-2008. Протокол BFM включает: ALL BFM-95, ICE ALL BFM-2002.

На рис. 4.1.6 представлена сравнительная характеристика уровней СКФ у больных с различными вариантами лейкозов (ОЛЛ и ОМЛ) методом ANOVA. Зависимости уровня СКФ от типа лейкоза выявлено не было.

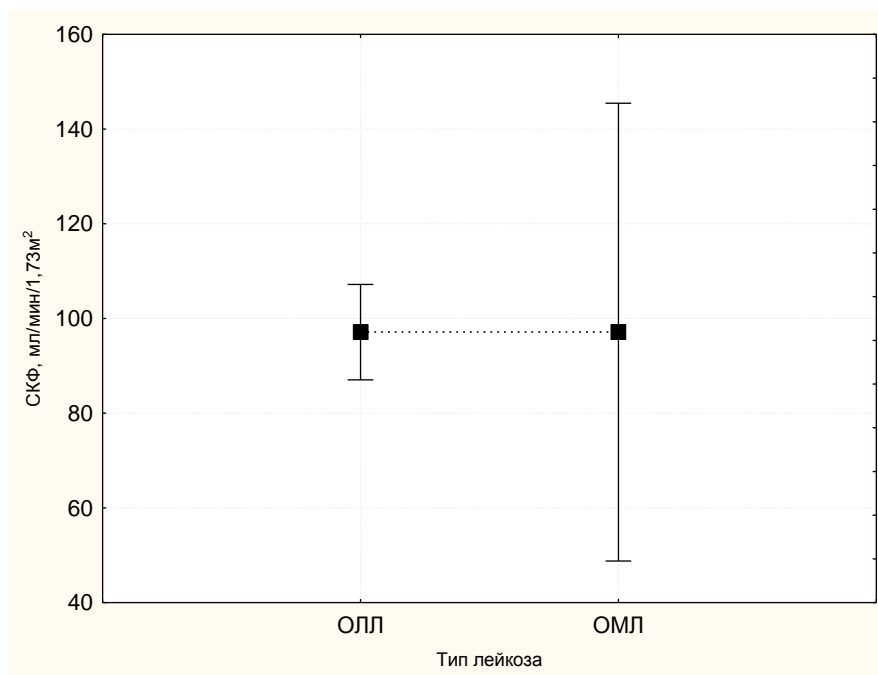


Рис. 4.1.6. Связь СКФ с типом лейкоза (метод ANOVA)

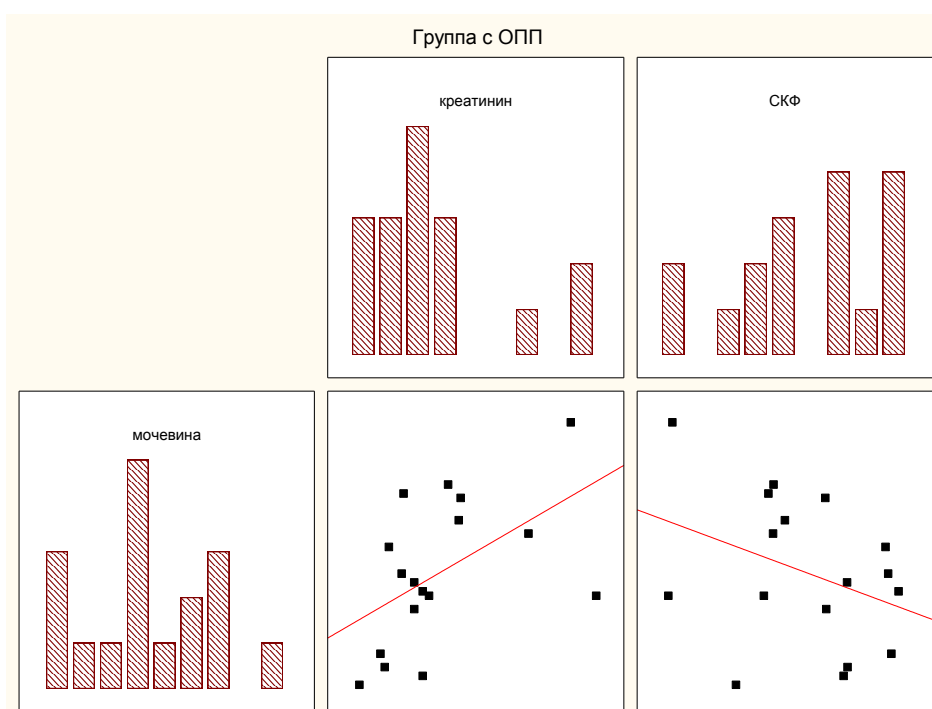


Рис. 4.1.7. Корреляция мочевины с креатинином сыворотки крови и уровнем СКФ в группе больных лейкозами с ОПЛ

На рис. 4.1.7 отражена попытка выявить корреляционные связи между уровнем мочевины сыворотки крови, уровнем креатинина и СКФ в группе больных лейкозами с ОПЛ. Оказалось, что показатели мочевины достоверно не коррелировали с уровнем СКФ и уровнем креатинина сыворотки крови в группе пациентов с ОПЛ.

4.2. Уровень электролитов крови у детей с лейкозами в различные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП

В общей группе больных средний уровень **калия** сыворотки крови в период до начала ПХТ составил $3,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($3,6 [3,9;4,0]$), на фоне интенсивной ПХТ он снижался до $3,1 \pm 0,8$ ммоль/л ($3,2 [2,6;3,5]$), в период поддерживающей ХТ повышался до $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($4,1 [3,7;4,4]$), после окончания терапии составил $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($4,4 [4,3;4,8]$).

В табл. 4.2.1 представлены сравнительные значения уровня калия сыворотки крови в группах больных лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике во все периоды терапии.

Таблица 4.2.1

Уровень калия сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень калия (ммоль/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 $4,0 \pm 0,6$ 3,8 [4,0;4,0]	n=22 $3,4 \pm 0,6$ 3,5 [3,1;3,8]	n=53 $4,1 \pm 0,4$ 4,1 [3,7;4,4]	n=62 $4,4 \pm 0,6$ 4,4 [4,3;4,7]
С ОПП	n=17 $3,8 \pm 0,7$ 3,5 [3,7;3,8]	n=60 $3,1 \pm 0,9^*$ 3,0 [2,5;3,4]	n=9 $4,0 \pm 0,3$ 4,0 [3,8;4,3]	n=1 $4,8 \pm 0,0$

Примечание: * - достоверные различия ($p=0,015$) по сравнению с группой без ОПП.

Из таблицы 4.2.1. видно, что до начала протокольного лечения уровень калия крови в группе больных с ОПП был незначительно ниже по сравнению с пациентами без ОПП. В период интенсивной ПХТ в группе больных с ОПП имела место тенденция к гипокалиемии - средний показатель калия был достоверно ниже значений в группе детей без ОПП и снизился от уровня первичного обследования до $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л ($3,0 [2,5;3,4]$). В период поддер-

живающей ХТ уровень калия в группе детей с ОПП не отличался от аналогичного уровня у детей без ОПП; у пациента с ОПП уровень калия был незначительно выше показателя в группе без ОПП в период после окончания ХТ.

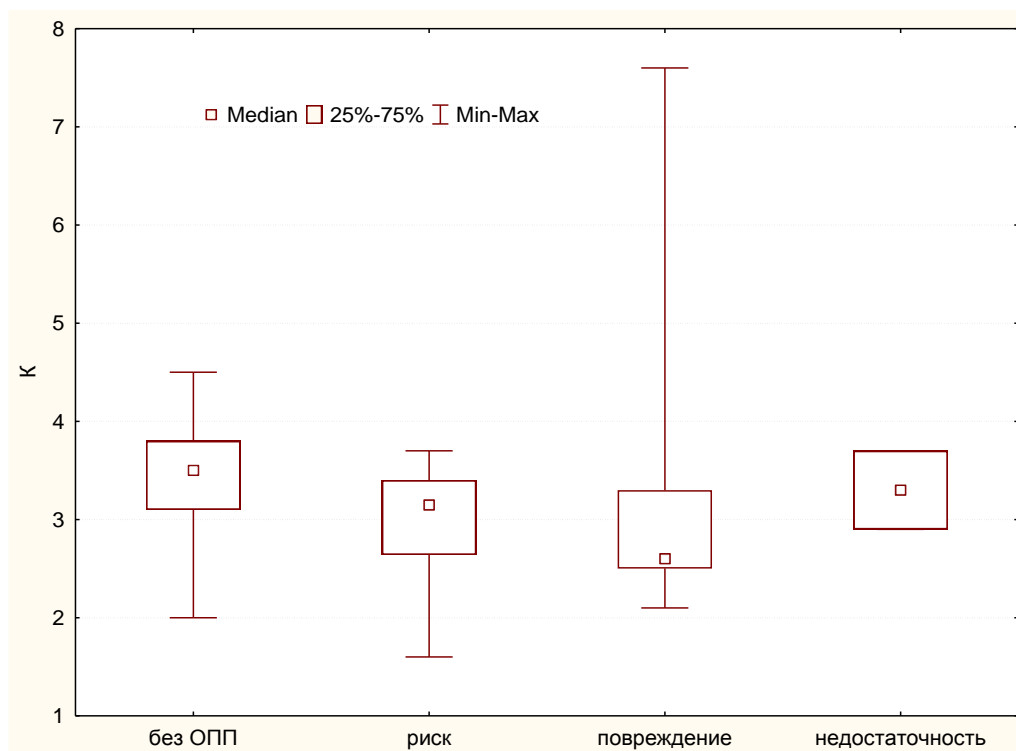


Рис. 4.2.1. Уровень калия по стадиям ОПП в период интенсивной ПХТ

На рис. 4.2.1 представлена сравнительная характеристика уровня калия сыворотки крови у больных без ОПП и с различными стадиями ОПП (по тесту Ньюмен-Кейлса) в период интенсивной ПХТ. Выявлены достоверные различия между группой без ОПП и группами детей со стадиями ОПП Injury (повреждение) и Failure (недостаточность) ($p < 0,05$). Выявлена слабая корреляционная связь уровня калия сыворотки крови с СКФ ($r=0,29$, $p < 0,05$) в период интенсивной ХТ.

Нами также исследован уровень **кальция** крови у детей в обеих группах в разные периоды терапии.

В общей группе изначально уровень кальция крови составил $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($1,1 [1,8;1,6]$), на фоне интенсивного лечения повышался до $2,1 \pm 0,5$

ммоль/л (2,4 [2,1;2,5]), на поддерживающей терапии уровень кальция оставался на уровне $2,3 \pm 0,6$ ммоль/л (2,5 [2,4;2,6]), после окончания лечения составил $2,4 \pm 0,5$ ммоль/л (2,5 [2,4;2,6]).

В табл. 4.2.2 представлены сравнительные значения уровня кальция сыворотки крови в группах больных лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике во все периоды терапии.

Таблица 4.2.2

Уровень кальция сыворотки крови у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Уровень кальция (ммоль/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 $1,8 \pm 0,8$ 1,1 [1,8;1,7]	n=22 $2,1 \pm 0,6$ 2,3 [2,1;2,5]	n=53 $2,3 \pm 0,5$ 2,5 [2,4;2,6]	n=62 $2,4 \pm 0,5$ 2,5 [2,4;2,6]
С ОПП	n=17 $1,7 \pm 0,6$ 1,1 [1,7;1,6]	n=60 $2,1 \pm 0,6$ 2,4 [2,1;2,5]	n=9 $1,8 \pm 1,1$ 1,8 [1,1;2,6]	n=1 $2,6 \pm 0,0$

Нами не установлено достоверных различий уровня кальция сыворотки крови в двух группах детей: с и без ОПП (табл. 4.2.2).

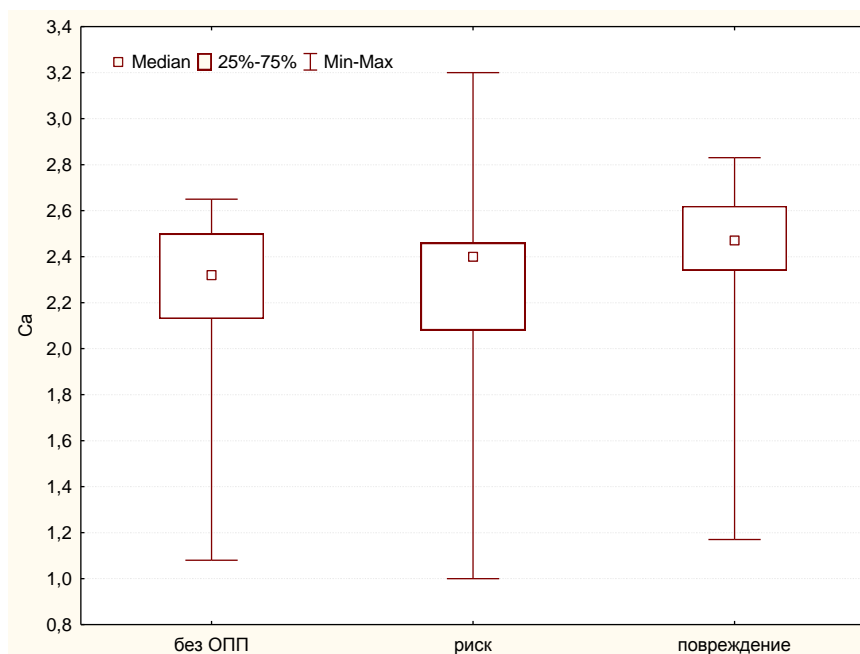


Рис. 4.2.2. Уровень кальция по стадиям ОПП в период интенсивной ПХТ

На рис 4.2.2 представлены медиана и интерквартильный размах значений кальция по стадиям ОПП в период интенсивной ПХТ. Отражена тенденция к более низким значениям кальция крови в группе пациентов с ОПП на стадии Risk. В ходе дисперсионного анализа выявлена слабая отрицательная корреляция СКФ с уровнем кальция (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,32$, $p < 0,05$) в период интенсивной ПХТ.

Таким образом, нами установлено, что в группе детей с острыми лейкозами в период интенсивной химиотерапии уровень креатинина и мочевины крови повышался, а уровень СКФ снижался. На фоне поддерживающей ХТ и после окончания лечения показатели креатинина, мочевины и СКФ возвращались к нормативным значениям.

При исследовании указанных параметров в группах с ОПП и без ОПП выявлено следующее: в период до начала ХТ все дети с ОПП имели высокие показатели креатинина сыворотки крови, в период интенсивной ПХТ показатели креатинина возрастали, на фоне поддерживающей ХТ снижались до уровня инициального показателя, а после завершения терапии креатинин крови регистрировался ниже инициального уровня, но сохранялся выше верхненормативных значений. У детей, не имевших ОПП, креатинин сыво-

ротки крови оставался в рамках нормативных значений во все периоды терапии. По результатам дисперсионного анализа повышение креатинина крови достоверно зависело от наличия ОПП; имела место тенденция к более высоким значениям креатинина крови у детей, получавших терапию по протоколам группы ВФМ и у детей с миелоидным вариантом острого лейкоза по сравнению с лимфобластным вариантом. Показатель мочевины у пациентов с ОПП до программной терапии регистрировался на верхней границе нормы, значительно повышался в интенсивную фазу лечения, снижался до верхней границы нормативных значений на фоне поддерживающей терапии, возвращаясь к нормальным показателям после окончания лечения. Максимальные значения мочевины регистрировались у детей со стадией Failure ОПП. У детей без ОПП, в отличие от группы детей с ОПП, уровень мочевины крови повышался только в период интенсивной ПХТ.

В группе детей с ОПП в трех периодах терапии СКФ оставалась ниже уровня $75 \text{ мл/мин/1,73м}^2$. У детей без ОПП в период до начала ПХТ СКФ не была сниженной, на фоне интенсивного лечения средняя СКФ опускалась ниже инициального уровня, но сохраняя показатели более $75 \text{ мл/мин/1,73м}^2$. В период поддерживающей ХТ и после окончания лечения СКФ оставалась низкой в группе больных с ОПП. По результатам дисперсионного анализа снижение СКФ достоверно зависело от наличия ОПП, имела место тенденция к более низким значениям СКФ у детей, получавших терапию по протоколам группы ВФМ.

Динамика электролитов крови (калия и кальция) также отличалась в обеих группах. У детей с ОПП гипокалиемия достоверно зарегистрирована на фоне интенсивной терапии, более низкие значения калия крови отмечены на стадиях Risk и Injury ОПП, высокие – на стадии Failure ОПП и в группе пациентов без ОПП. Также нами зарегистрирована гипокальциемия в период до начала интенсивной ПХТ в обеих группах. Уровень кальция крови достигал нормативных значений после начала интенсивной ПХТ. В группе пациентов с ОПП имела место тенденция к более низким значениям кальция кро-

ви, чем у детей без ОПП в трех периодах стационарного наблюдения, причем максимально низкие значения отмечены у пациентов со стадией Risk ОПП. По результатам дисперсионного анализа уровень кальция крови отрицательно коррелировал с ОПП.

1.3 Мочевой синдром у больных с лейкозами в различные периоды терапии при наличии ОПП и без ОПП

Нами также изучена степень проявления мочевого синдрома (протеинурия, гематурия, лейкоцитурия) у больных с острыми лейкозами в разные периоды терапии. Необходимо отметить, что до дебюта лейкоза никто из обследованных больных не наблюдался по поводу заболеваний мочевой системы.

Нами проведено сравнение частоты встречаемости **протеинурии** в различных группах детей с острыми лейкозами. Протеинурия у детей с лейкозами в период до начала ПХТ выявлена в 26,7%, (у 20 из 75 детей), достаточно часто протеинурия устанавливалась в период проведения интенсивной ПХТ – 87,8% (у 72 из 82 детей) $p < 0,05$, ее выявляемость снижалась на фоне поддерживающей ХТ до 14,5% (у 9 из 62 детей) и после окончания терапии частота протеинурии составила 25,4% (у 16 из 63 детей). В группе детей с ОПП до начала терапии протеинурия отмечена у 4-х больных (23,5%), в группе без ОПП – у 16 пациентов (27,6%). Также почти одинаково протеинурия регистрировалась у больных в период интенсивной ПХТ: с ОПП в 89,8% (n=53), без ОПП в 82,6% (n=19). В период поддерживающей ХТ протеинурия отмечена чаще в группе с ОПП 22,2% (у 2 из 9 детей), чем в группе без ОПП – 13,2% (у 7 из 53 детей). После завершения ХТ у пациента с ОПП протеинурия не выявлена, а среди детей без ОПП она отмечена в 26,7% (рис. 4.3.1).

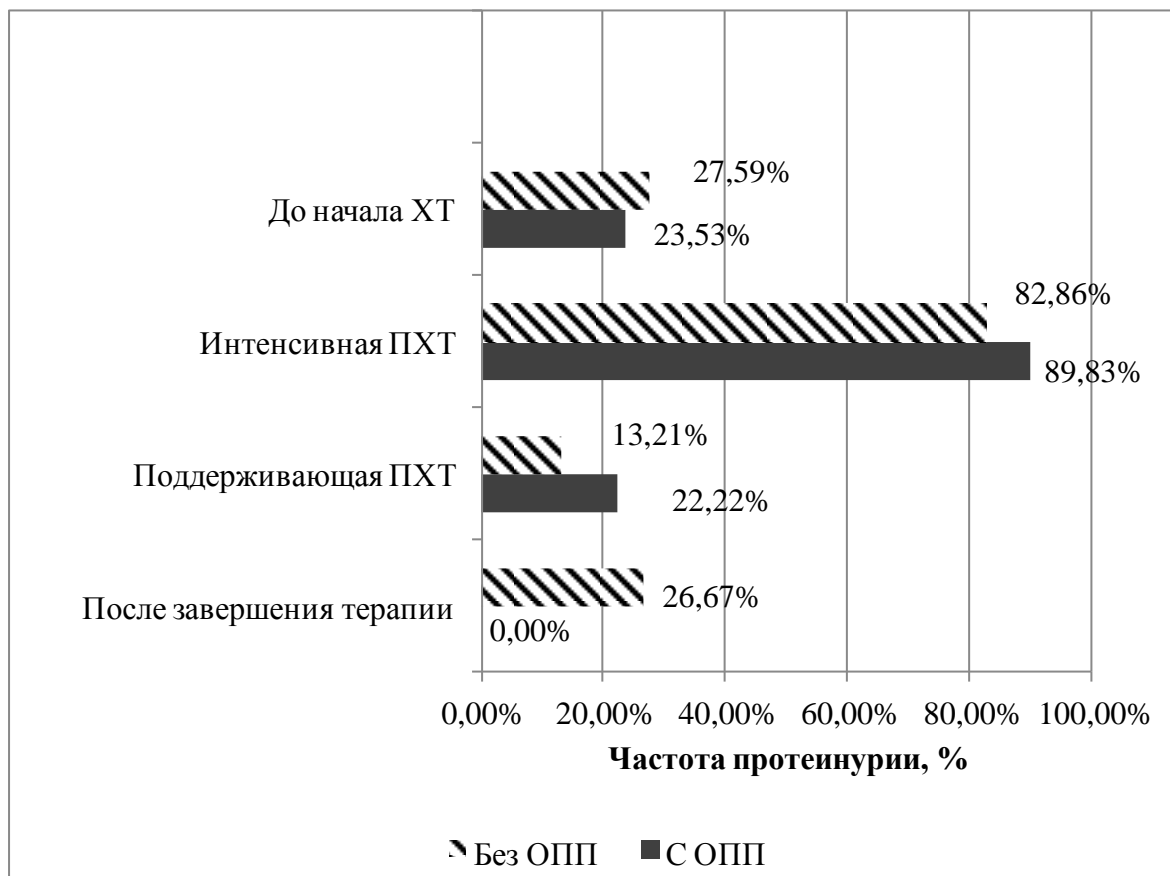


Рис. 4.3.1. Частота протеинурии у детей с острыми лейкозами в различные периоды ХТ

При исследовании уровня протеинурии методом с сульфасалициловой кислотой в общей группе детей с лейкозами нами получены следующие данные: инициально уровень протеинурии составил $0,03 \pm 0,09$ г/л ($0,00[0,00;0,033]$), на фоне интенсивной ПХТ повышался до $0,12 \pm 0,26$ г/л ($0,066[0,033;0,099]$), в период поддерживающей ХТ снизился до $0,04 \pm 0,13$ г/л ($0,011[0,00;0,033]$), после окончания лечения протеинурия составила $0,01 \pm 0,02$ г/л ($0,00[0,00;0,033]$).

В табл. 4.3.1 представлены сравнительные значения уровня протеинурии в группах больных лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике в разные периоды терапии.

Уровень протеинурии у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Протеинурия (г/л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 0,0318 ± 0,095 0,00 [0,00;0,033]	n=22 0,075 ± 0,083 0,033 [0,033;0,099]	n=53 0,044 ± 0,137 0,011 [0,00;0,033]	n=62 0,013 ± 0,022 0,00 [0,00;0,033]
С ОПП	n=17 0,0323 ± 0,093 0,00 [0,00;0,022]	n=60 0,137 ± 0,295 0,066 [0,033;0,099]	n=9 0,035 ± 0,053 0,011 [0,00;0,033]	n=1 0,00 ± 0,00

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ОПП по критерию Манна-Уитни.

Из табл. 4.3.1 видно, что уровень протеинурии в группе детей с ОПП повышался только на фоне ПХТ в отличие от пациентов без ОПП, снижался после завершения интенсивной фазы лечения в обеих группах. Максимальные значения протеинурии отмечены в группе больных с ОПП в стадии Injury (1,65 г/л).

Нами также проведено сравнение частоты встречаемости **гематурии** в различных группах больных. Гематурия выявлена у обследуемых пациентов в 2,7% (у 2 из 75 детей) до начала ПХТ, в 34,1% (у 28 из 82 детей) в период интенсивного лечения ($p < 0,05$), частота гематурии снизилась на фоне поддерживающей терапии и составила 11,3% (у 7 из 62 больных), оставалась в пределах 3,2% (у 2 из 63 пациентов) после окончания терапии.

В период до начала ХТ в группе пациентов с ОПП гематурии не было зарегистрировано, в то время как у детей без ОПП гематурия была выявлена у 2-х пациентов (3,5%): у 1-го из пациентов диагностирован Rh-положительный

ОЛЛ, который дебютировал симптомами острого гломерулонефрита (макрогематурия $512,0 \cdot 10^6/\text{л}$, моча цвета «мясных помоев», в период интенсивной ПХТ уровень гематурии у него снизился и нормализовался, но была диагностирована мочекаменная болезнь, подтвержденная на КТ), у 2-го ребенка с ОМЛ отмечалась изолированная микрогематурия. В период интенсивной терапии гематурия при ОПП зарегистрирована в 33,9% случаев (20 детей), у 12 детей (20,3%) отмечена гематурия более $20,0 \cdot 10^6/\text{л}$, гематурия более $100,0 \cdot 10^6/\text{л}$ выявлена у 2-х детей: у 1-го ребенка с ОМЛ индукционная терапия (цитозар+даунорубицин+этопозид) осложнилась гемморагическим синдромом, второй ребенок с ОЛЛ также имел макрогематурию на фоне индукционной терапии. На фоне поддерживающей ХТ в группе детей с ОПП микрогематурия регистрировалась у 33,3% (n=3) больных, в группе без ОПП - у 7,5% больных (n=4). В период после окончания терапии у 2-х пациентов без ОПП (3,3%) также регистрировалась микрогематурия $5,4 \pm 20,1 \cdot 10^6/\text{л}$. У ребенка с ОПП содержание эритроцитов в моче оставалось в пределах допустимых значений.

Уровень **гематурии** в общей группе больных острыми лейкозами до начала терапии составил $7,4 \pm 61,2 \cdot 10^6/\text{л}$ (0,0 [0,0;0,0]), на фоне интенсивной ПХТ отмечалось ее нарастание $13,1 \pm 49,8 \cdot 10^6/\text{л}$ (0,8 [0,3;2,6]), в период поддерживающей ХТ - заметное снижение до $2,6 \pm 13,4 \cdot 10^6/\text{л}$ (0,0 [0,0;0,4]), после окончания лечения уровень гематурии оставался без изменений.

В табл. 4.3.2 представлены сравнительные значения уровня гематурии в группах больных лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике в различные периоды терапии.

Уровень гематурии у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Гематурия (*10 ⁶ /л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 9,4 ± 69,0 0,0 [0,0;0,0]	n=22 7,9 ± 19,6 0,9 [0,1;2,6]	n=53 1,0 ± 3,9 0,0 [0,0;0,3]	n=62 2,6 ± 14,2 0,0 [0,0;0,1]
С ОПП	n=17 0,0 ± 0,1 0,0 [0,0;0,0]	n=60 15,2 ± 57,5 0,8 [0,4;2,6]	n=9 12,5 ± 33,8 0,6 [0,0;3,8]	n=1 0,4 ± 0,0

Из таблицы 4.3.2 видно, что до начала ПХТ более высокий уровень эритроцитов отмечен среди детей без ОПП, по сравнению с пациентами с ОПП. На фоне интенсивной ПХТ и в период поддерживающей ХТ имела место тенденция к более высокому показателю эритроцитов в моче у детей с ОПП, чем у пациентов без ОПП, но различия не были статистически достоверными. После окончания ХТ достоверных различий в уровне гематурии в двух группах больных выявлено не было.

Еще одним исследуемым параметром мочевого синдрома явилась патологическая **лейкоцитурия**. Лейкоцитурия наблюдалась в 8% (у 6 из 75 пациентов) у детей до ПХТ, в 74,4% (у 61 из 82 детей) на фоне интенсивной ПХТ ($p < 0,05$), в 25,8% (у 16 из 62 детей) на фоне поддерживающей ХТ и в 9,5% (у 6 из 63 больных) после окончания лечения.

В период до начала терапии в группе детей с ОПП патологическая лейкоцитурия выявлялась у 2-х детей (11,8%), в группе без ОПП - у 4-х детей (6,9%). В период интенсивной ПХТ в группе детей с ОПП она отмечена в 74,6% случаев; в группе без ОПП - в 73,9%. В группе пациентов с ОПП на фоне поддерживающей ХТ патологическая лейкоцитурия выявлялась в 44,4%

случаев, а в группе без ОПП – в 22,6%. После окончания терапии патологическая лейкоцитурия регистрировалась у 1 ребенка с ОПП и у 8,3% детей без ОПП. Достоверных различий в частоте встречаемости патологической лейкоцитурии у детей с и без ОПП не выявлено.

В общей группе детей с лейкозами до начала терапии уровень лейкоцитов мочи составил $2,5 \pm 11,6 \cdot 10^6/\text{л}$ (0,3 [0,2;0,8]), в период интенсивной ПХТ он увеличился до $10,7 \pm 20,8 \cdot 10^6/\text{л}$ (5,2 [2,0;11,2]), на фоне поддерживающей ХТ составил $13,5 \pm 86,4 \cdot 10^6/\text{л}$ (1,1 [0,4;2,3]), после завершения лечения снизился до $7,0 \pm 43,7 \cdot 10^6/\text{л}$ (0,4 [0,2;0,8]).

В табл. 4.3.3 представлены сравнительные значения уровня лейкоцитурии в группах больных острыми лейкозами без ОПП и с ОПП в динамике во все периоды терапии.

Таблица 4.3.3

Уровень лейкоцитурии у детей с лейкозами в группах без ОПП и с ОПП в динамике

Группы больных	Лейкоцитурия (*10 ⁶ /л)			
	До начала ПХТ (n=75)	Период интенсивной ПХТ (n=82)	Период поддерживающей ПХТ (n=62)	После окончания ПХТ (n=63)
Без ОПП	n=58 2,4 ± 12,6 0,3 [0,2;0,8]	n=22 15,0 ± 35,1 5,8 [1,8;10,6]	n=53 15,0 ± 93,5 1,0 [0,4;2,0]	n=62 6,9 ± 44,0 0,4 [0,2;0,8]
С ОПП	n=17 2,6 ± 6,8 0,3 [0,2;0,4]	n=60 9,1 ± 11,3 5,0 [2,0;11,2]	n=9 4,5 ± 6,0 1,6 [1,0;6,0]	n=1 17,0 ± 0,0

Как видно из таблицы 4.3.3, достоверных различий в уровне лейкоцитурии во все периоды терапии у детей с лейкозами при наличии ОПП и при ее отсутствии не выявлено.

В табл. 4.3.4. представлены данные **частоты присоединения инфекции мочевой системы** у обследованных больных. Как видно из данной таб-

лицы, присоединение инфекции мочевой системы чаще отмечено на фоне химиотерапии, после окончания протокольного лечения бактериурия выявлялась только у 1 пациента.

Таблица 4.3.4

Частота встречаемости ИМС у пациентов с лейкозами в различные периоды наблюдения

Периоды терапии		Микрофлора не обнаружена	Высев микрофлоры более 100 КОЕ в 1 мл.	Общее количество обследованных больных
до начала терапии	n	72	3	75
	%	96%	4%	100%
интенсивная ПХТ	n	57	25	82
	%	69,5%	30,5%	100%
поддерживающая ХТ	n	56	6	62
	%	90,3%	9,7%	100%
после окончания ХТ	n	62	1	63
	%	98,4%	1,6%	100%

На рис. 4.3.2 отражен состав микрофлоры, высеваемой у детей с лейкозами в период интенсивной ПХТ. В посевах мочи наших пациентов нередко выявлялось более одного возбудителя. В большинстве случаев бактериурия была связана с высевом *E. coli* (19%).

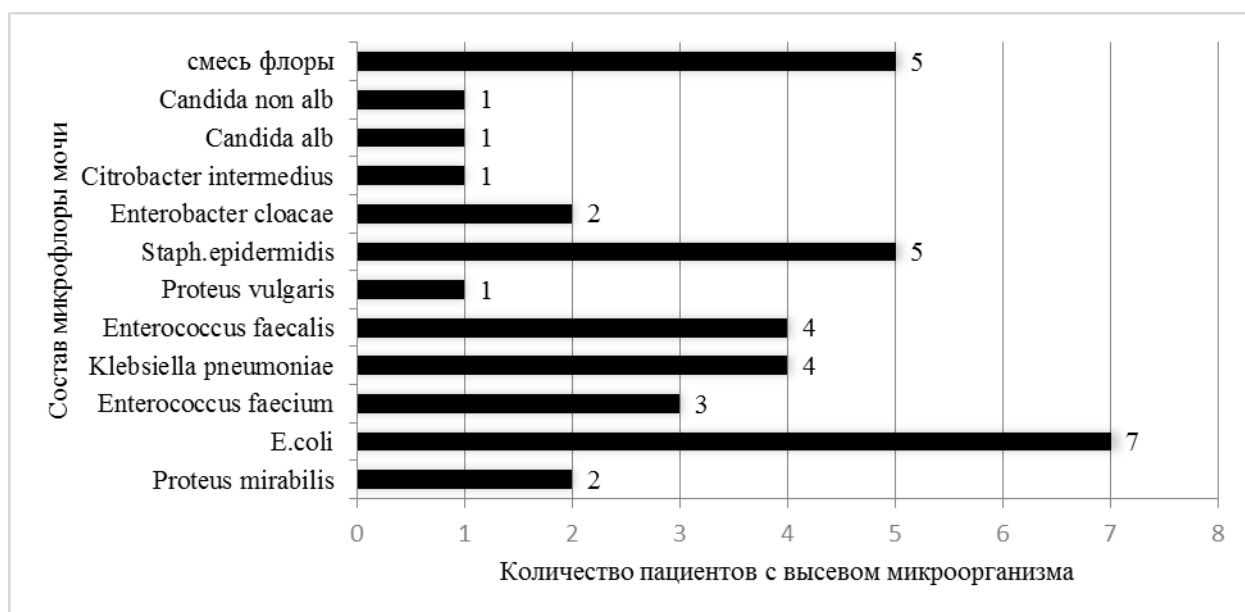


Рис. 4.3.2. Микрофлора мочи у детей с лейкозами в период интенсивной ПХТ

Таким образом, в группе детей с острыми лейкозами до начала ХТ уровень белка и лейкоцитов в моче оставался в пределах нормы, а уровень эритроцитов умеренно повышался. На фоне интенсивной ПХТ все показатели мочевого синдрома превышали нормативные значения. В период поддерживающей ХТ средний уровень протеинурии снижался до нормативных значений и оставался нормальным после окончания лечения. Уровень эритроцитов и лейкоцитов в моче в период поддерживающей ХТ снижался относительно интенсивной фазы лечения, но к нормативному уровню не возвращался, эпизоды гематурии и патологической лейкоцитурии регистрировались и после окончания лечения.

До начала лечения частота протеинурия у пациентов с и без ОПП была одинаковой (с ОПП 23,5%, без ОПП 27,6%). Патологическая лейкоцитурия у детей с ОПП до начала ХТ отмечена в 11,76% случаев, а гематурии не было зарегистрировано; в группе без ОПП лейкоцитурия (6,9%) и гематурия (5,1%) выявлялись у единичных больных. На фоне интенсивной ПХТ у пациентов с ОПП протеинурия регистрировалась часто (в 89,8%) и выявлялась чаще на стадиях Risk и Injury ОПП, как и у детей без ОПП (в 82,6%). Патологическая лейкоцитурия в период интенсивной ХТ регистрировалась одинаково в группе с ОПП (74,6%) и без ОПП (в 73,9%), также как и гематурия (при ОПП - выявлялась в 33,9%, без ОПП - в 34,8%). В период поддерживающей ХТ у пациентов с ОПП протеинурия, лейкоцитурия и гематурия регистрировались реже; у детей без ОПП уровень белка и эритроцитов мочи были нормальными, а патологическая лейкоцитурия выявлялась в 22,6%. После завершения лечения у ребенка с ОПП отмечена патологическая лейкоцитурия, а патологической протеинурии и гематурии не наблюдалось; у пациентов без ОПП зарегистрирована только патологическая лейкоцитурия (в 8,3%).

Присоединение инфекции мочевой системы (бактериурия) на фоне терапии происходило у 25 больных (30,5%); после окончания терапии бактериурия фиксировалась только у 1 ребенка.

4.4 Суточная экскреция солей, артериальная гипертензия, изменения при УЗИ почек у детей с лейкозами в различные периоды терапии

В ходе исследования нами проведен анализ **суточной экскреции солей с мочой** в разные периоды терапии острых лейкозов у детей.

Среди обследованных с острыми лейкозами до начала ПХТ оксалурия отмечена в 1,3% (n=1), уратурия – в 8% (n=6), фосфатурия – в 1,3% (n=1). В период интенсивного лечения зарегистрировано следующее увеличение экскреции солей с мочой: оксалурия в 32,9% (n=27), уратурия в 36,6% (n=30), кальциурия в 15,8% (n=13), фосфатурия в 25,6% (n=21). На фоне поддерживающего лечения повышенное выделение солей мочи выявлялось реже и составило для оксалатов 9,7% (n=6), уратов 22,6% (n=14), солей кальция 11,3% (n=7), фосфатов 1,6% (n=1). После окончания ХТ повышенная экскреция солей мочи зарегистрирована у единичных больных (оксалурия у 6 детей (9,5%), уратурия у 5 детей (7,9%), кальцийурия у 2 детей, 3,2%).

До начала терапии у детей в обеих группах в суточном анализе мочи на соли преобладала уратурия, но у пациентов из группы с ОПП она выявлялась несколько чаще (11,8%, n=2), чем в группе без ОПП (6,9%, n=4). В период интенсивной ПХТ увеличенная экскреция солей мочи была одинаковой в группах с и без ОПП: у детей из группы с ОПП уратурия составила 35,6%, фосфатурия 23,7%, оксалурия 20,3%, кальцийурия 13,6%; у пациентов без ОПП - оксалурия 34,8%, уратурия 20,1%, кальцийурия 21,7%, фосфатурия 21,7%. В период поддерживающей ХТ в группе детей с ОПП экскреция оксалатов и солей кальция была немного выше, а уратов такой же (оксалаты 22,2%, ураты 22,2%, соли кальция 11,1%), как и у детей без ОПП (оксалаты 7,6%, ураты 22,6%, соли кальция 11,3%, фосфаты 3,8%). В период после окончания ПХТ оксалурия выявлена в 8,1%, уратурия в 6,5%, выделение солей кальция в 1,6%. У пациента с ОПП в данный период также регистрировалась оксалурия, уратурия и выделение солей кальция в анализе суточной экс-

креции солей мочи. Достоверных различий в суточной экскреции солей с мочой у детей с и без ОПП нами не выявлено.

Нами проведена также оценка **артериальной гипертензии (АГ)** у больных с острыми лейкозами на различных этапах стационарного наблюдения. До начала ПХТ АГ зарегистрирована у 22 детей (29,3%), на фоне интенсивной ХТ число детей с АГ повысилось до 57 (69,5%) $p < 0,05$, в период поддерживающей терапии число больных с АГ снизилось до 19 (30,6%), после окончания лечения – составило 17 детей (26,9%).

В период первичного наблюдения АГ отмечена у 5 детей с ОПП (29,4%) и 17 детей без ОПП (29,8%), в период интенсивной ПХТ – у 39 детей с ОПП (66,1%) и у 18 пациентов без ОПП (78,3%), в период поддерживающей ХТ – у 3 детей с ОПП (33,3%) и 16 детей без ОПП (30,2%), в период после окончания терапии – у 17 детей без ОПП (27,4%), у пациента с ОПП АГ зарегистрировано не было (рис. 4.4.1).

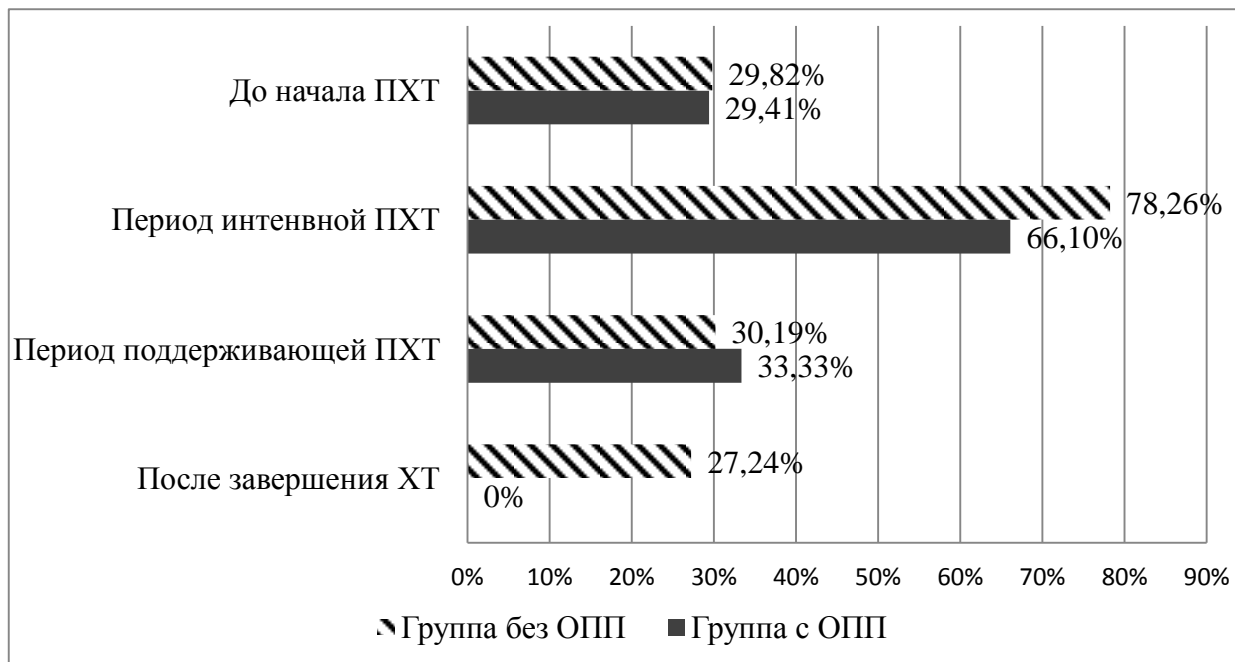


Рис. 4.4.1. Частота АГ у детей с лейкозами с ОПП и без ОПП в различные периоды терапии

На рис. 4.4.1 продемонстрировано, что АГ выявлялась у детей с ОПП не чаще, чем у пациентов без ОПП, кроме периода интенсивной ПХТ, когда АГ преобладала у детей без ОПП. Нами не выявлено каких-либо различий в частоте АГ у детей с и без ОПП.

Также нами оценены данные **ультразвукового исследования почек (УЗИ)**, которое проводилось детям на всех этапах стационарного наблюдения.

При анализе данных УЗИ у детей с острыми лейкозами увеличение почек по длине выявлено до начала ПХТ у 26 детей (34,7%), на фоне интенсивной ХТ – у 50 детей (60,9%), в период поддерживающего лечения оно зарегистрировано у 19 детей (30,6%), после окончания терапии – составило 19% (у 12 детей).

Увеличение почек по ширине до начала ПХТ отмечено у 8 детей (10,7%), в период интенсивной ХТ – у 17 детей (20,7%), в период поддерживающей терапии оно отмечено у 2 детей (3,2%) и после завершения лечения – у 2 детей (3,2%).

Частота увеличения толщины паренхимы по данным УЗИ в период первичного обследования составила 60% (45 детей), она возрастала в период интенсивной ПХТ до 65,8% (54 пациента), на фоне поддерживающего лечения составила 70,9% (44 ребенка), после окончания ХТ увеличение толщины паренхимы по УЗИ выявлено в 74,6% (у 47 больных)

В ходе анализа данных УЗИ у детей с острыми лейкозами нами зарегистрировано достаточно частое увеличение почек по длине (чаще чем по ширине) и увеличение толщины паренхимы почек.

До начала терапии увеличение почек по длине регистрировалось чаще в группе детей с ОПП, но без достоверной разницы с данными группы без ОПП ($p > 0,05$), рис. 4.4.2.

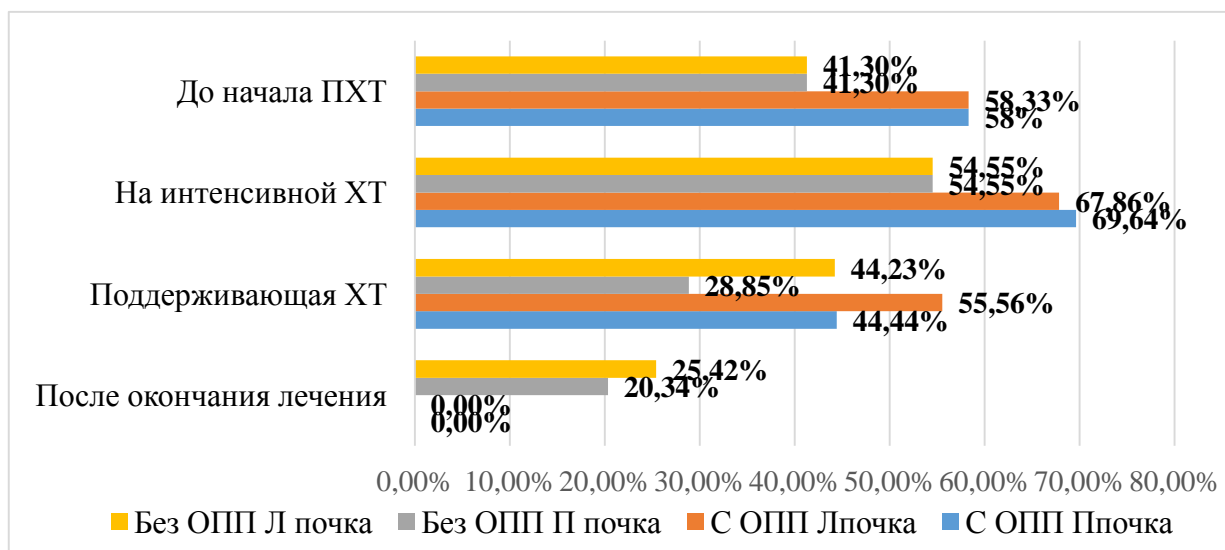


Рис. 4.4.2. Увеличение почек по длине среди детей с лейкозами с ОПП и без ОПП в разные периоды ПХТ

Число пациентов с увеличением толщины паренхимы обеих почек до начала ПХТ было одинаково в обеих группах больных - с и без ОПП, рис. 4.4.3.

В период интенсивной ПХТ увеличение почек по длине, а также увеличение толщины паренхимы почек регистрировалось чаще у детей с ОПП, но без статистически значимых различий по сравнению с пациентами, не развившими ОПП (рис. 4.4.2, 4.4.3).

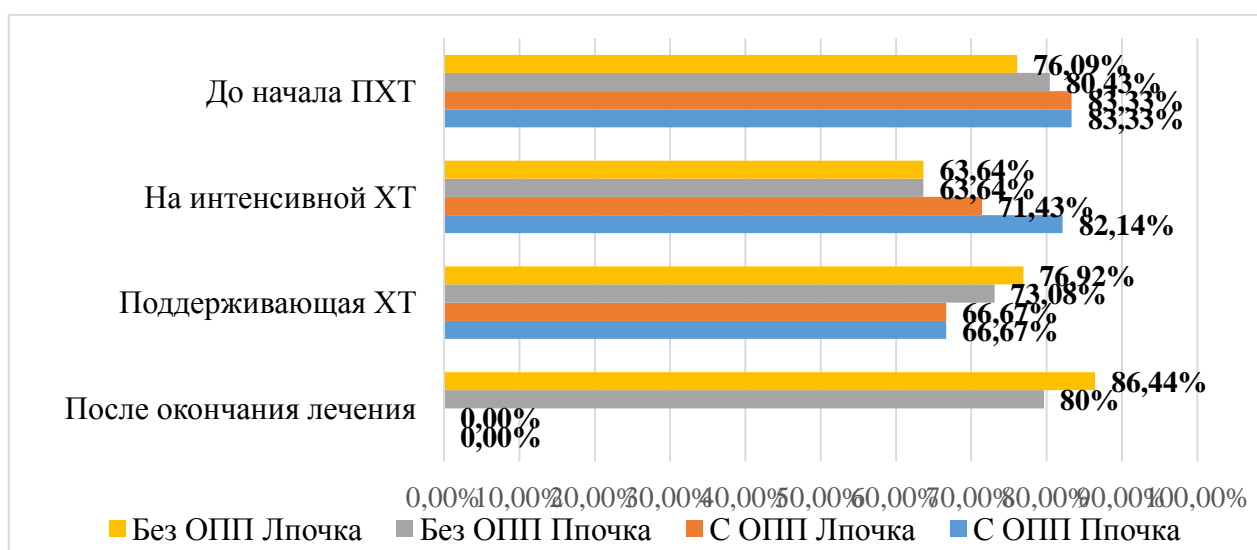


Рис. 4.4.3. Увеличение толщины паренхимы почек среди детей с лейкозами с ОПП и без ОПП в разные периоды ПХТ

На фоне поддерживающего лечения увеличение почек по длине также более часто регистрировалось у детей с ОПП, а пациентов с увеличением толщины паренхимы было больше среди детей без ОПП (рис. 4.4.2, 4.4.3).

В период после окончания ХТ у пациента с ОПП параметры почек по данным УЗИ соответствовали возрастным нормативам. В группе пациентов без ОПП частота увеличения длины почки не превышала 25,4%, а симметричное увеличение толщины паренхимы зарегистрировано в большем числе случаев (74,6%), чем нормальные показатели (25,4%).

Таким образом, исследование экскреции солей с мочой выявило тенденцию к выделению солей в большем числе случаев у детей с ОПП в период интенсивной ПХТ и у пациентов без ОПП на фоне поддерживающей ХТ, но без статистической достоверности.

Что касается уровня АД, то число пациентов с АГ возрастало в период интенсивной ХТ ($p < 0,05$). У детей в обеих группах АГ регистрировалась с одинаковой частотой до начала ХТ и в период поддерживающей ХТ, в период интенсивной ПХТ и после окончания ХТ АГ преобладала в группе детей без ОПП.

По данным УЗИ, у детей с острыми лейкозами преобладало увеличение почек по длине и увеличение толщины паренхимы почек, которые выявлялись на всех этапах стационарного наблюдения, но регистрировались чаще в период интенсивной ПХТ. У детей, развивших ОПП, увеличение почек по длине выявлялось несколько чаще до начала и на фоне протокольного лечения. Частота увеличения толщины паренхимы почек была примерно одинаковой в обеих группах детей (с и без ОПП) на всех этапах исследования кроме периода после окончания лечения, где пациент с ОПП имел нормальные УЗ-параметры почки. Однако, корреляционных связей и дисперсионной зависимости данных УЗИ почек и ОПП у детей с острыми лейкозами нами не выявлено.

4.5. Биомаркеры острого повреждения почек – цистатин С и интерлейкин-18 у детей с лейкозами в различные периоды терапии

Цистатин С у детей с лейкозами в различные периоды терапии

В период до начала ПХТ уровень цистатина С у детей с острыми лейкозами составил $1,01 \pm 0,52$ мг/л ($0,80 [0,55;1,34]$), что соответствовало нормальным значениям (норма $1,01 \pm 0,30$ мг/л). В период интенсивной ПХТ уровень цистатина С повышался до $1,17 \pm 0,52$ мг/л, $1,09 [0,75;1,47]$. Максимальный показатель цистатина С отмечен в период поддерживающей ХТ - $1,28 \pm 0,71$ мг/л ($1,10 [0,71;1,69]$), $p=0,035$. После окончания терапии (в ремиссии) уровень цистатина С снижался до нормальных значений $0,99 \pm 0,17$ мг/л ($1,06 [0,88;1,10]$).

На рисунке 4.5.1 отражена динамика уровня цистатина С в различные периоды терапии лейкозов у детей.

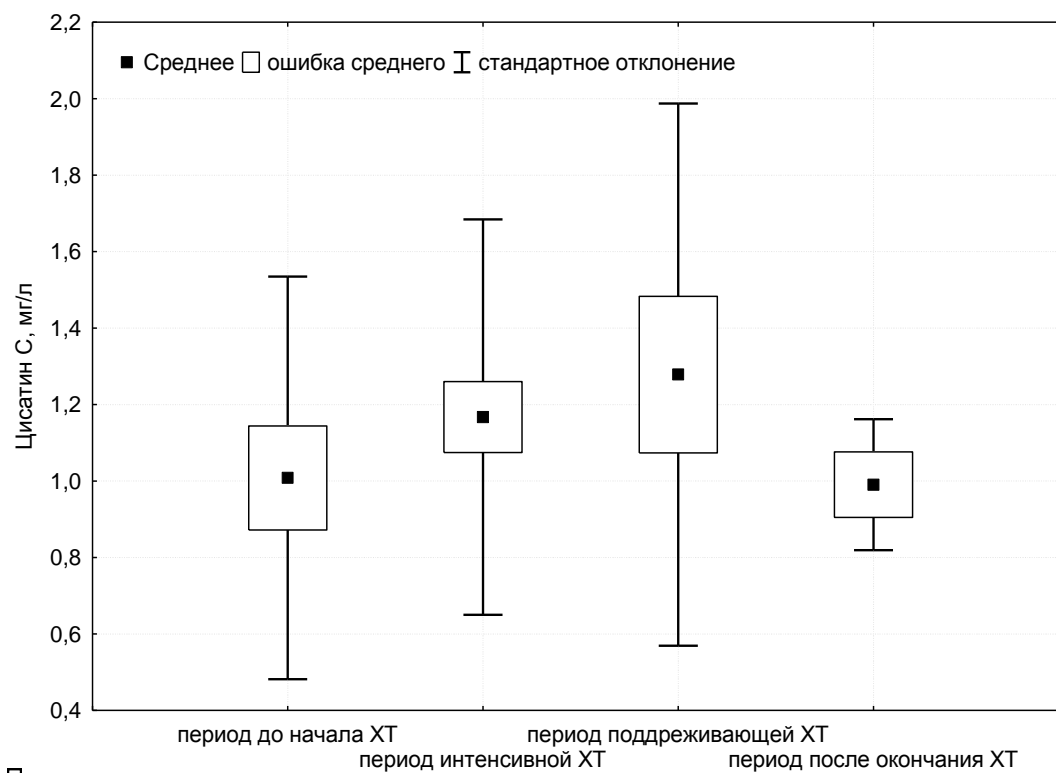


Рис. 4.5.1. Динамика уровня цистатина С в различные периоды лечения острых лейкозов у детей

Нами выявлены статистически значимые различия средних значений цистатина С в период поддерживающей терапии (поддержка) по сравнению с периодом интенсивной ПХТ (протоколы) - $t=-2.6$, $p=0,035$.

При исследовании динамики уровня цистатина С у детей с различными вариантами острого лейкоза (ОЛЛ и ОМЛ) установлено, что у пациентов с ОЛЛ уровень цистатина С был нормальным в период до ($0,98 \pm 0,26$ мг/л) и после окончания ХТ ($0,95 \pm 0,18$ мг/л), повышался в период интенсивной ПХТ ($1,15 \pm 0,54$ мг/л) и на фоне поддерживающего лечения ($1,31 \pm 0,73$ мг/л), рис. 4.5.2.

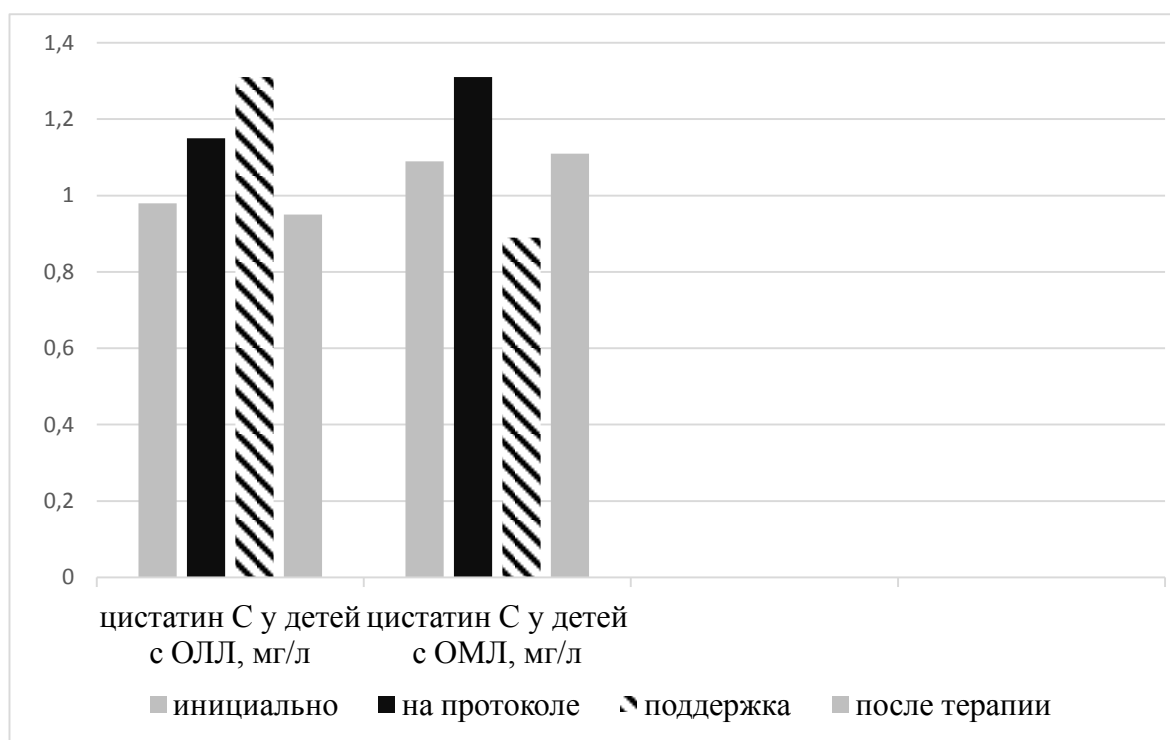


Рис. 4.5.2. Динамика уровня цистатина С в сыворотке крови детей с ОЛЛ и ОМЛ

В группе детей с ОМЛ средние показатели уровня цистатина С были незначительно выше нормы в периоды до начала терапии ($1,09 \pm 0,26$ мг/л) и в ремиссии ($1,11 \pm 0,00$ мг/л), максимально повышались в период интенсивной ПХТ ($1,31 \pm 0,32$ мг/л), рис. 4.5.2.

В группе детей с ОПП в период до начала ХТ уровень цистатина С регистрировался в пределах $0,96 \pm 0,60$ мг/л ($0,80 [0,61;1,08]$) и оказался ниже, чем в группе больных без ОПП в том же периоде $1,03 \pm 0,52$ мг/л ($0,86 [0,55;1,34]$). В период интенсивной ПХТ уровень цистатина С повышался в обеих группах детей: с ОПП - до $1,15 \pm 0,44$ мг/л ($1,14 [0,75;1,30]$), без ОПП – до $1,19 \pm 0,59$ мг/л, ($1,04 [0,74;1,48]$). В период поддерживающей ХТ средний уровень цистатина С у пациентов с ОПП был максимальным $2,04 \pm 0,50$ мг/л ($2,04 [1,69;2,40]$), в то время как в группе детей без ОПП снижался до $1,13 \pm 0,66$ мг/л ($0,95 [0,70;1,46]$). После окончания терапии у всех пациентов в исследуемой группе не было зарегистрировано ОПП и уровень цистатина С крови составил $0,99 \pm 0,17$ мг/л ($1,06 [0,88;1,10]$).

Также нами проведено исследование динамики уровня цистатина С у детей с острыми лейкозами на фоне разных протоколов терапии лейкозов (рис.4.5.3 - 4.5.6).

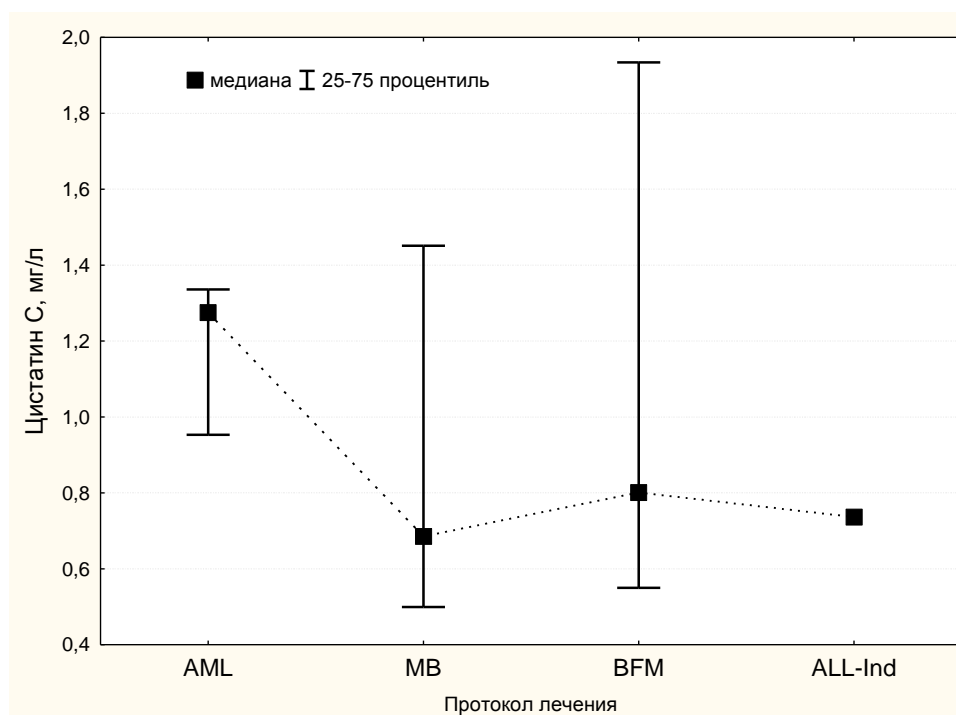


Рис. 4.5.3. Уровни цистатина С в период до начала ХТ у детей на различных протоколах терапии

Как показано на рис. 4.5.3, в период до начала ХТ максимальные значения цистатина С отмечены у детей с ОМЛ (AML).

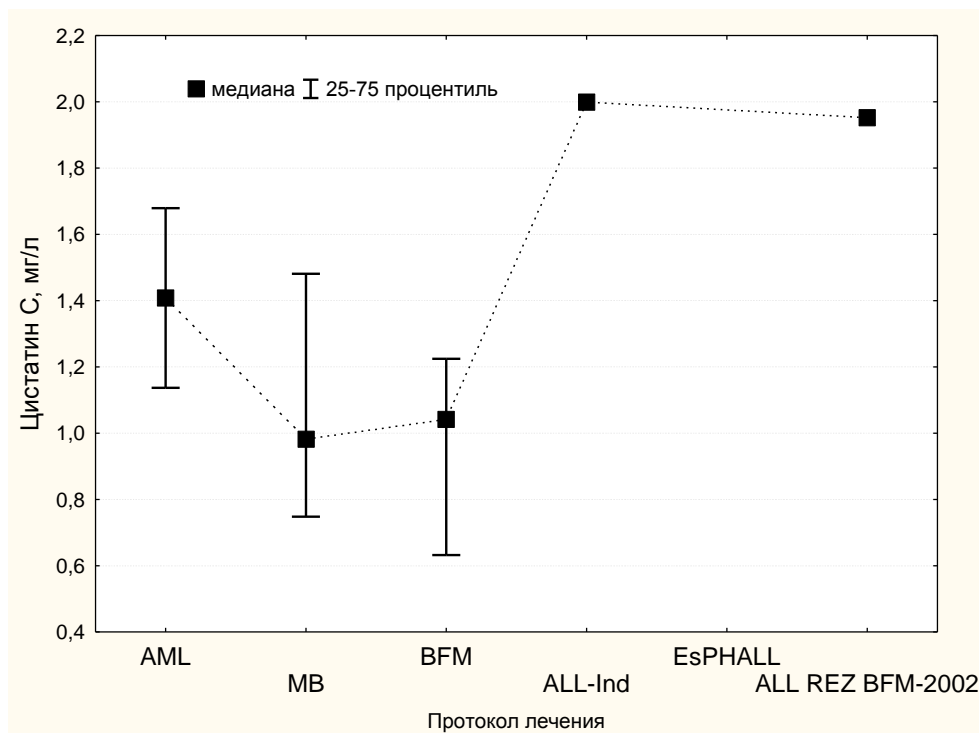


Рис. 4.5.4. Уровни цистатина С в период интенсивной ПХТ у детей на различных протоколах терапии

В период интенсивной ПХТ (рис. 4.5.4) высокие значения цистатина С выявлялись также у больных с ОМЛ (AML), по сравнению с пациентами с ОЛЛ (MB и BFM). Максимальные значения уровня цистатина С зарегистрированы у детей, получавших более интенсивную ПХТ: это были детей с ОЛЛ и Ph-хромосомой (EsPhALL), с рецидивами ОЛЛ и ОМЛ (ALL-Ind, ALL REZ BFM-2002).

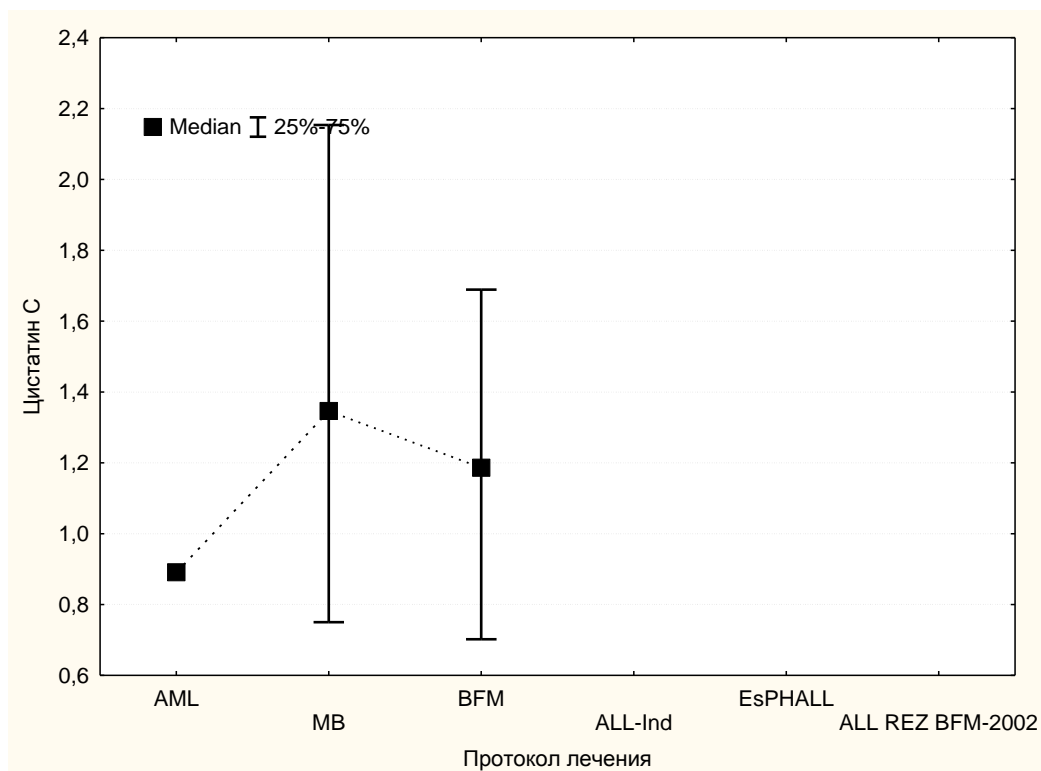


Рис. 4.5.5. Уровни цистатина С в период поддерживающей ХТ у детей на различных протоколах терапии

В период поддерживающей ХТ высокие значения цистатина С зарегистрированы у детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколам группы MB (в которых наряду с 6-меркаптопурином и метотрексатом применяются 2-х недельные курсы реиндукции с винкристином и дексаметазоном), в отличие от пациентов, получавших лечение по протоколам группы BFM (где курсы реиндукции не проводятся), рис. 4.5.5.

В период ремиссии лейкоза (рис. 4.5.6) дети, лечившиеся по протоколам группы BFM, имели самые низкие значения цистатина С, по сравнению с детьми, получавшими терапию по протоколам группы MB, интенсифицированным протоколам для лечения ОМЛ (AML) и Ph-позитивного ОЛЛ (EsPhALL), индивидуальным схемам терапии (ALL-Ind).

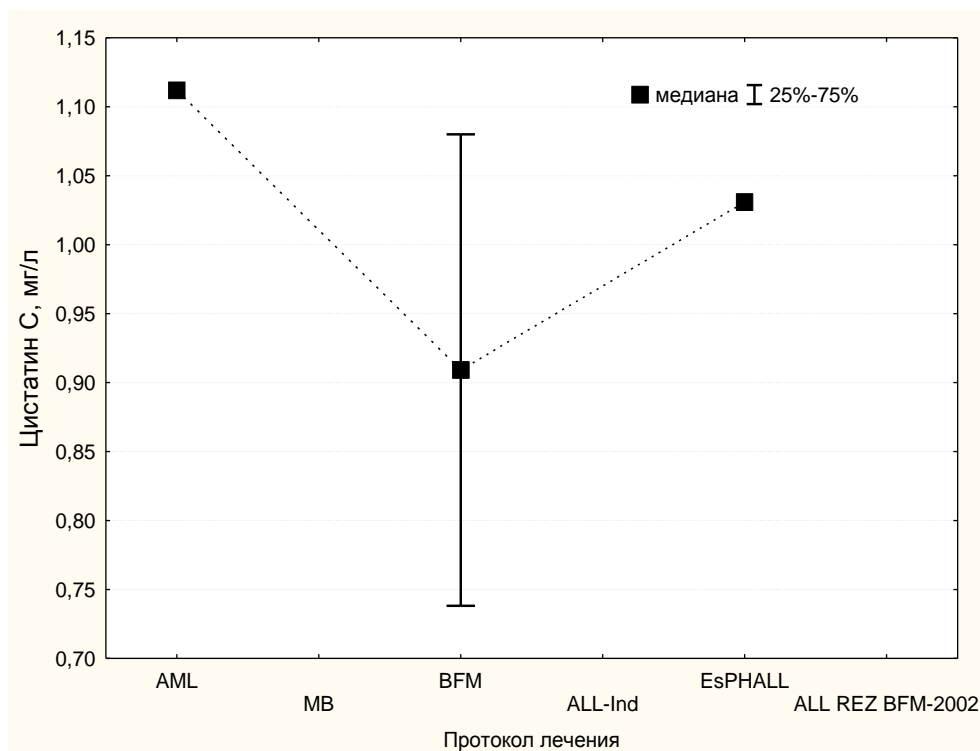


Рис. 4.5.6. Уровни цистатина С в период после окончания ХТ у детей на различных протоколах терапии

По результатам дисперсионного анализа нами выявлена зависимость уровня цистатина С от ОПП ($p=0,02$), а также влияние периода терапии на уровень цистатина С, $p=0,039$ (рис. 4.5.7).

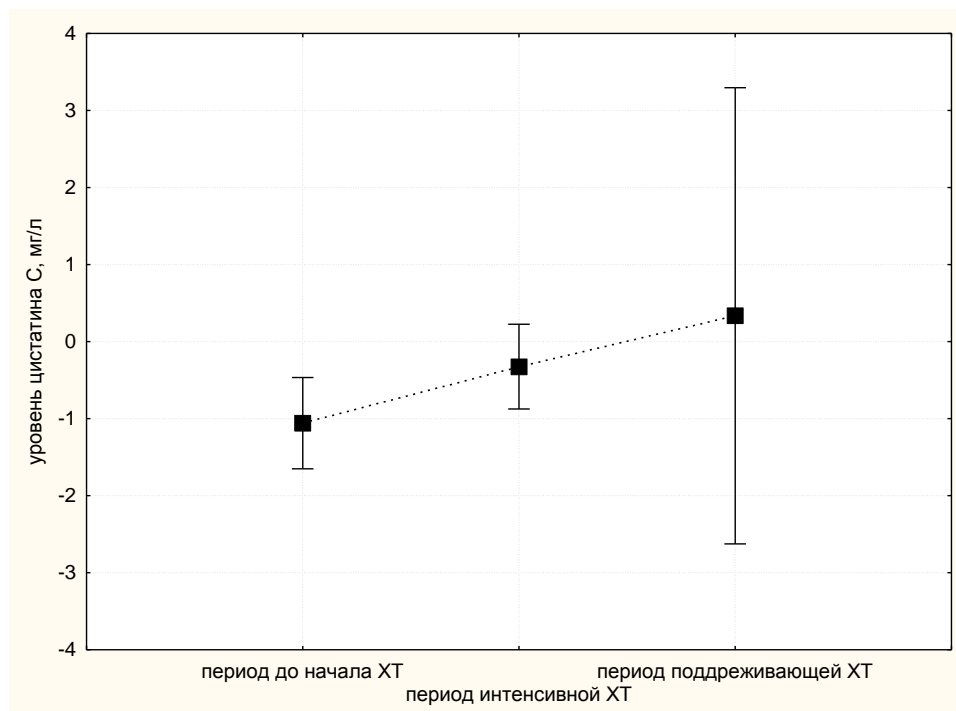


Рис. 4.5.7. Динамика уровня цистатина С в различные периоды терапии лейкозов по результатам дисперсионного анализ

Интерлейкин ИЛ-18 у детей с лейкозами в различные периоды терапии

В период до начала ХТ уровень ИЛ-18 у детей с острыми лейкозами был выше нормативных значений (норма до 280 пг/мл) и составил $915,9 \pm 923,2$ пг/мл ($885,2 [186,2;1308,0]$). В период интенсивной ПХТ средний уровень ИЛ-18 повысился до $1243,1 \pm 892,0$ пг/мл ($1094,0 [350,0;1873,0]$). Высокие значения ИЛ-18 сохранялись в период поддерживающей ХТ - $942,2 \pm 821,7$ пг/мл ($1033,0 [290,0;1776,0]$). После окончания терапии (в ремиссии) уровень ИЛ-18 снижался до $677,4 \pm 66,9$ пг/мл ($650,0 [628,6;753,6]$), но не достигал нормы, рис. 4.5.8.

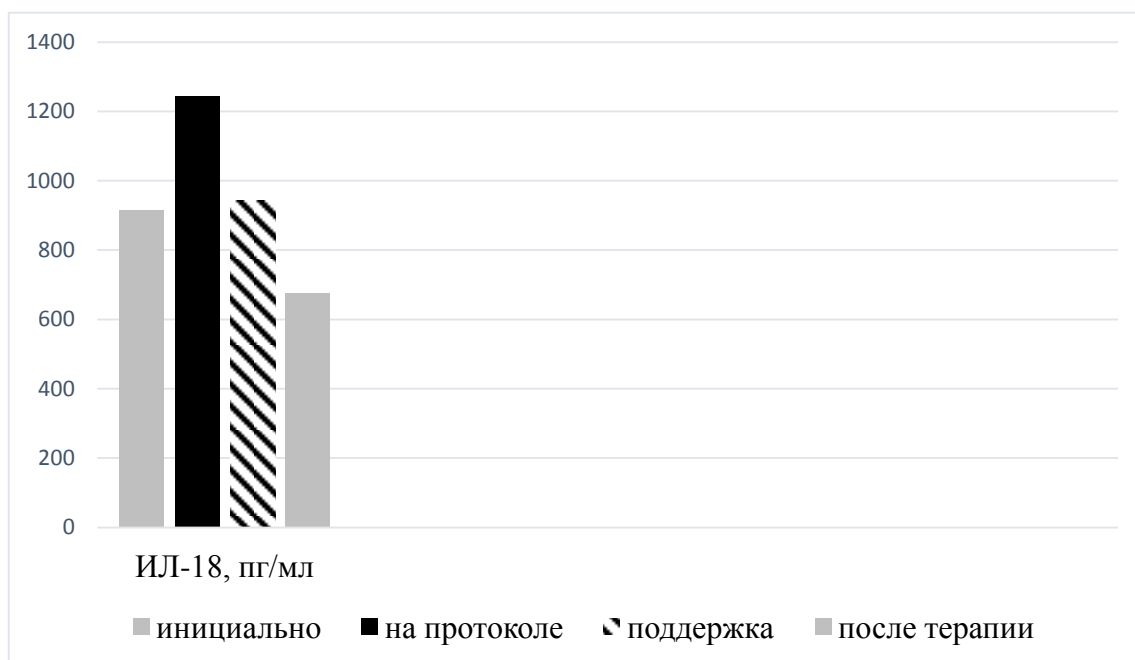


Рис. 4.5.8. Динамика уровня ИЛ-18 в сыворотке крови в различные периоды терапии лейкозов

На рис. 4.5.8 продемонстрирована тенденция к более высоким значениям ИЛ-18 на фоне интенсивной ПХТ и поддерживающей ХТ лейкозов у детей, по сравнению с показателями до и после завершения ПХТ.

На рис. 4.5.9 отражена динамика уровня ИЛ-18 в различные периоды терапии у детей с лимфобластным и миелоидным вариантами острых лейкозов. Как видно из рисунка, у детей с ОЛЛ отмечалось повышение ИЛ-18 до начала терапии ($1040,3 \pm 1046,7$ пг/мл), увеличение в период интенсивной

ПХТ ($1180,0 \pm 914,3$ пг/мл), максимальные значения биомаркера выявлено в период поддерживающего лечения ($1942,2 \pm 0,0$ пг/мл) и снижение в период ремиссии острого лейкоза ($639,3 \pm 15,1$ пг/мл).

В группе детей с ОМЛ максимальное повышение ИЛ-18 отмечено у пациентов в период интенсивной терапии ($1790,0 \pm 435,0$ пг/мл), более низкие значения в периоды до начала терапии ($636,1 \pm 580,5$ пг/мл) и после ее окончания ($753,6 \pm 0,00$ пг/мл).

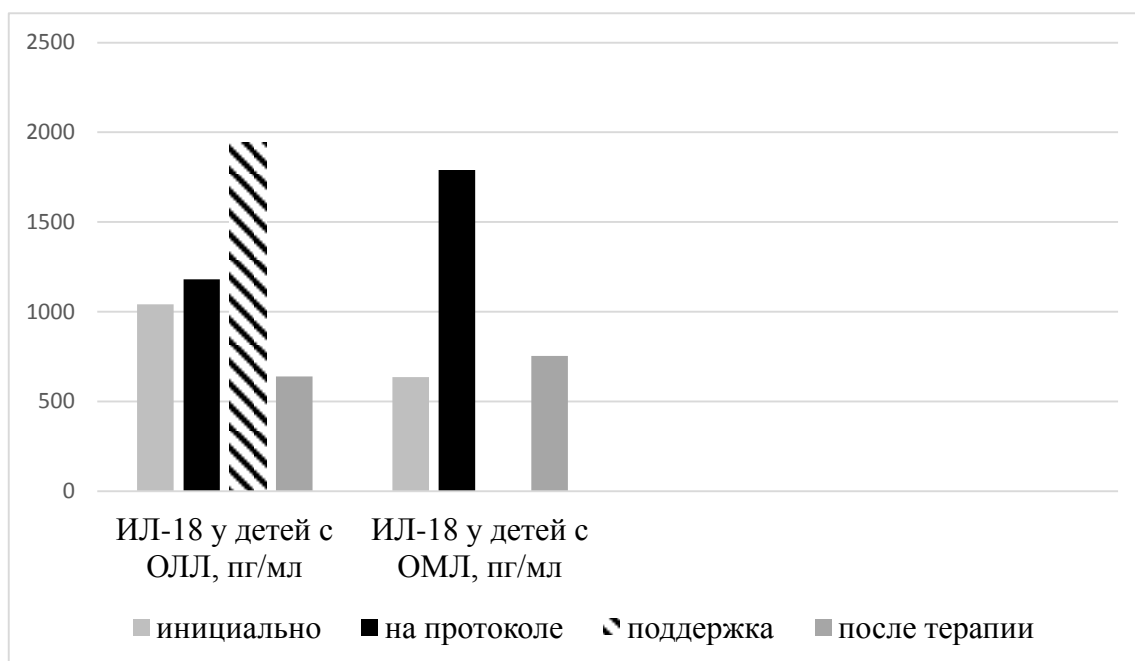


Рис. 4.5.9. Динамика уровня ИЛ-18 в сыворотке крови детей с ОЛЛ и ОМЛ

Исследование уровня ИЛ-18 в группах больных лейкозами без и с ОПП в динамике показало, что в период до начала ХТ в группе детей с ОПП уровень ИЛ-18 составил $1290,4 \pm 1306,1$ пг/мл ($932,7 [96,3;2669,0]$) и оказался выше, чем в группе больных без ОПП $681,8 \pm 568,9$ пг/мл ($538,1 [188,0;1220,0]$). В период интенсивной ПХТ уровень ИЛ-18 в группе детей с ОПП снижался до $1095,3 \pm 837,2$ пг/мл. В группе пациентов без ОПП уровень ИЛ-18 повышался до $1401,4 \pm 952,2$ пг/мл ($1485,5 [350,0;2263,0]$).

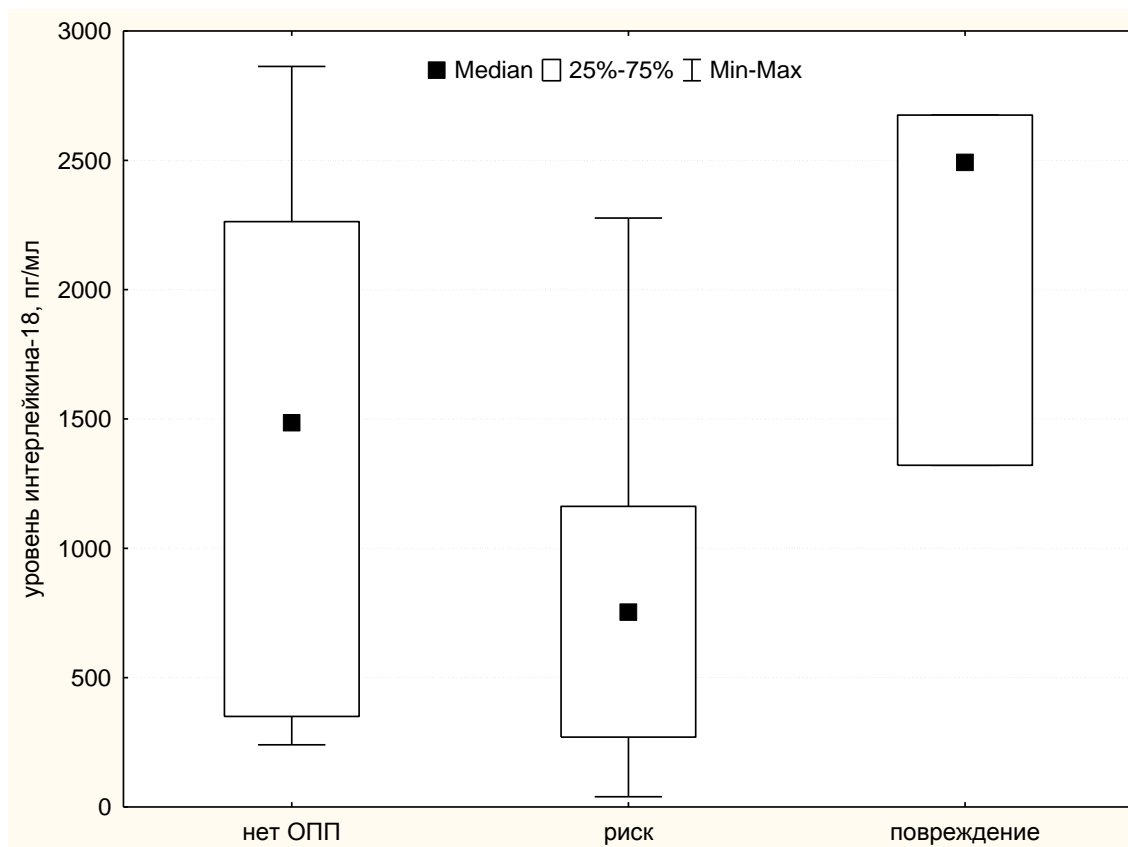


Рис. 4.5.10. Уровень ИЛ-18 в группах без ОПП и с ОПП разных стадий в период интенсивной ХТ

Как видно из рис. 4.5.10, медиана ИЛ-18 в период интенсивной терапии была выше у пациентов с ОПП на стадии Injury (повреждение), в отличие от детей без ОПП и больных со стадией ОПП Risk (риск).

В период поддерживающей ХТ уровень ИЛ-18 у пациента с ОПП был максимальным $1817,0 \pm 0,0$ пг/мл ($n=1$), в то время как в группе детей без ОПП снижался до $957,9 \pm 753,3$ пг/мл ($942,7 [290,1;1535,0]$). После окончания терапии у всех пациентов в исследуемой группе не было зарегистрировано ОПП и уровень ИЛ-18 крови составил $677,4 \pm 66,9$ пг/мл ($650,0 [628,6;753,6]$).

Нами также исследована динамика уровня ИЛ-18 у детей на фоне разных протоколов терапии острых лейкозов (рис. 4.5.11 – 4.5.14).

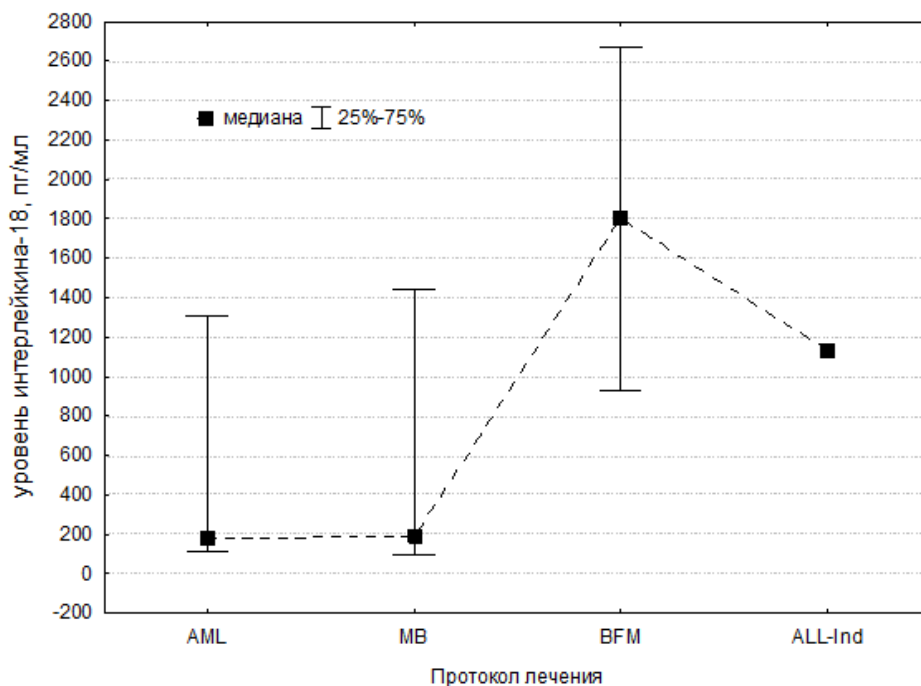


Рис. 4.5.11. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в период до начала химиотерапии

До начала химиотерапии, как показано на рис. 4.5.11, повышение уровня ИЛ -18 отмечено у пациентов с ОЛЛ, имевших изначально осложнения течения лейкоза и лечившихся впоследствии по программе исследовательской группы BFM (BFM) или редкий вариант лейкоза (ALL-Ind).

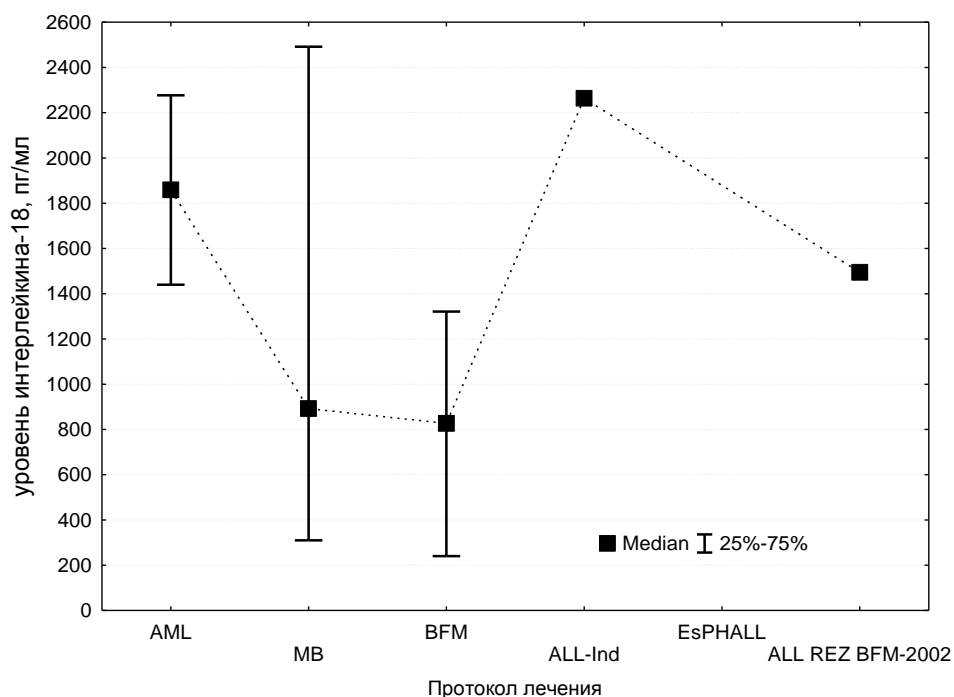


Рис. 4.5.12. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в период интенсивной ПХТ

В период интенсивной ПХТ повышение ИЛ-18 регистрировалось у детей, получавших лечение по протоколам для ОМЛ (AML), по сравнению с пациентами с ОЛЛ (MB и BFM). Высокие значения уровня ИЛ-18 зарегистрированы у детей, получавших более интенсивную ПХТ: это были дети с ОЛЛ и Ph-хромосомой (EsPhALL), с рецидивами ОЛЛ и ОМЛ (ALL-Ind, ALL REZ BFM-2002), рис. 4.5.12.

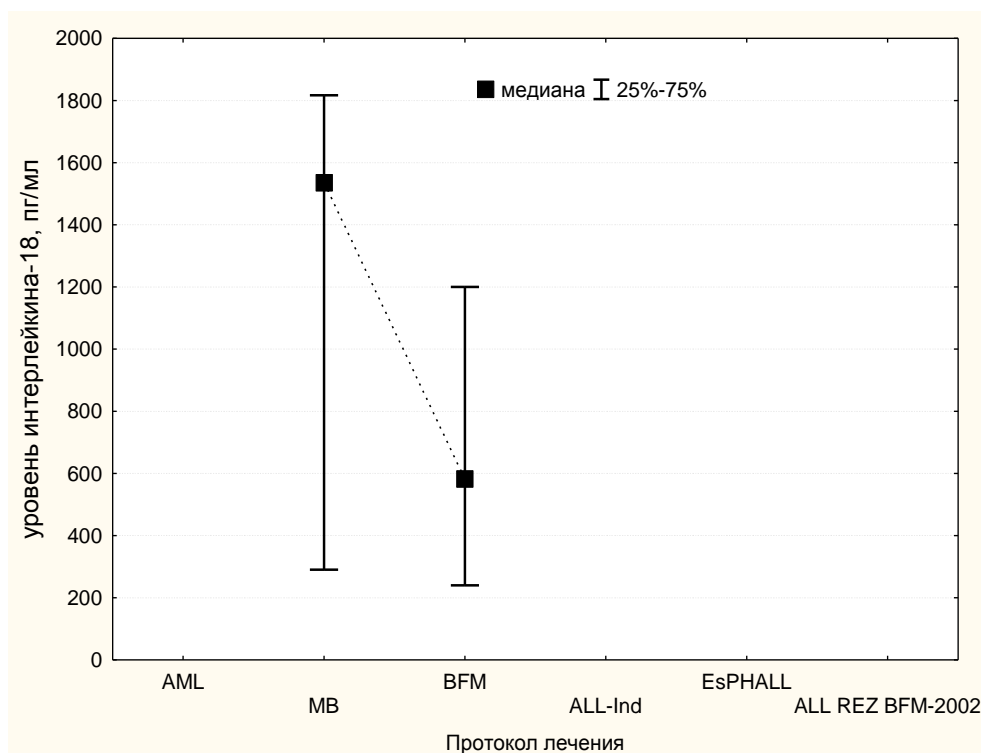


Рис. 4.5.13. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в период поддерживающей ХТ

В период поддерживающей ХТ высокие значения ИЛ-18 выявлены у детей с ОЛЛ, получавших терапию по протоколам группы MB (с усиленной курсами реиндукции поддерживающей терапией), и сравнительно низкие – на протоколах группы BFM (где курсов реиндукции не предусмотрено), рис. 4.5.13.

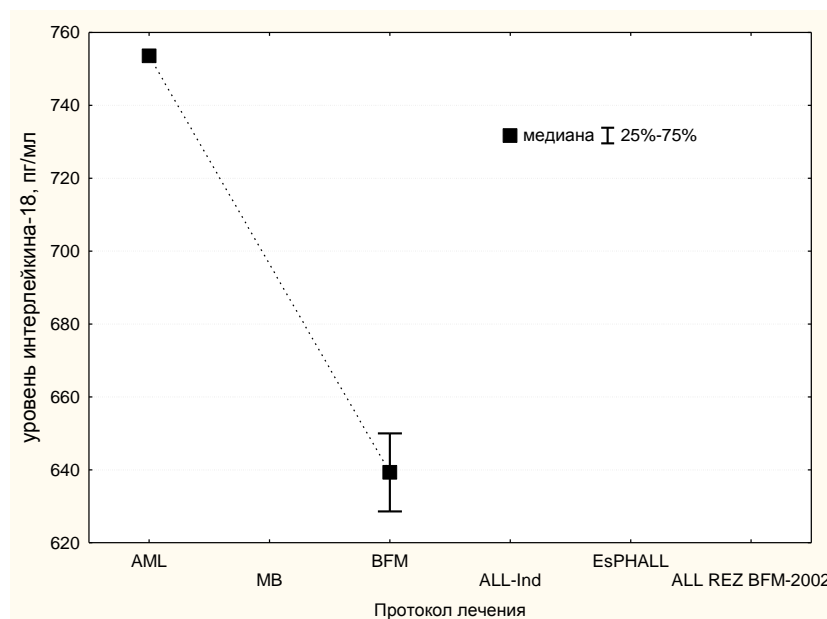


Рис. 4.5.14. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в период после окончания терапии

В период ремиссии лейкоза (после окончания терапии) высокие значения ИЛ-18 также были зарегистрированы у детей с ОМЛ (AML), по сравнению с пациентами с ОЛЛ (MB и BFM), рис. 4.5.14.

По результатам дисперсионного анализа нами отмечено достоверное влияние периода стационарного наблюдения на уровень ИЛ-18 крови ($F=6,15$, $p=0,01$), рис. 4.5.15.

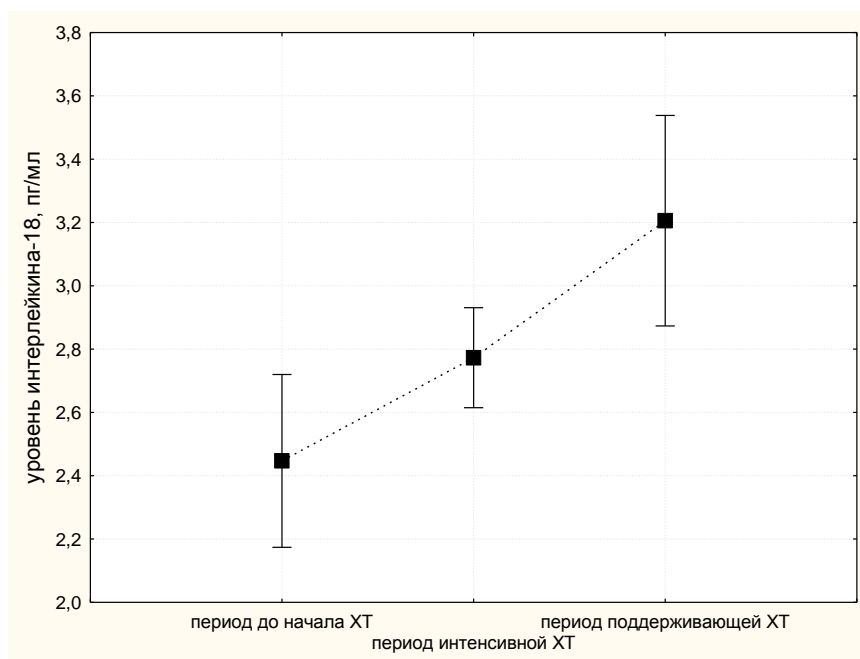


Рис. 4.5.15. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови больных лейкозами в различные периоды терапии по результатам дисперсионного анализа.

При проведении попарного сравнения уровня ИЛ-18 в период до начала ХТ (инициально) и интенсивной ПХТ (протоколы) были выявлены статистически значимые различия ($p=0,056$).

Нами не установлено значимых корреляционных связей уровня ИЛ-18 с основными маркерами ОПП (сывороточным креатинином и СКФ), также как не выявлено зависимости согласно дисперсионному анализу уровня ИЛ-18 от ОПП. Корреляционная связь уровня ИЛ-18 крови у детей с острыми лейкозами с проводимым протоколом лечения и типом лейкоза также не была зарегистрирована.

Таким образом, при исследовании биомаркеров ОПП у детей с острыми лейкозами в разные периоды стационарного наблюдения нами отмечено следующее: до начала протокольного лечения уровень ИЛ-18 в крови был повышенным ($915,9 \pm 923,2$ пг/мл, $885,2 [186,2;1308,0]$), а цистатина С – оставался нормальным ($1,01 \pm 0,52$ мг/л, $0,80 [0,55;1,34]$). В период интенсивной ПХТ уровень обоих биомаркеров повышался (цистатин С - $1,17 \pm 0,52$ мг/л, $1,09 [0,75;1,47]$; ИЛ-18 - $1243,1 \pm 923,2$ пг/мл, $1094,0 [350,0;1873,0]$). В период поддерживающей ХТ уровень цистатина С оставался высоким ($1,28 \pm 0,71$ мг/л, $1,10 [0,71;1,69]$), в то время как уровень ИЛ-18 снижался $942,2 \pm 821,7$ пг/мл ($1033,0 [290,0;1776,0]$), но не достигал верхней границы нормы. После завершения терапии показатель цистатина С возвращался к нормативным значениям ($0,99 \pm 0,17$ мг/л, $1,06 [0,88;1,10]$), а ИЛ-18 оставался высоким ($677,4 \pm 66,9$ пг/мл, $650,0 [628,6;753,6]$). Влияние периода терапии на уровни биомаркеров было достоверным по результатам дисперсионного анализа ($p < 0,05$). Попарный анализ выявил значимо более высокие значения цистатина С и ИЛ-18 в период поддерживающей ХТ по сравнению с уровнем до начала лечения.

При ОЛЛ цистатин С повторял динамику общей группы, а ИЛ-18 на фоне поддерживающей ХТ превышал значения уровня интенсивной ПХТ. При ОМЛ изначально высокие уровни обоих маркеров возрастали на фоне интенсивной ПХТ и оставались повышенными после окончания терапии.

Анализ динамики биомаркеров у детей с разными вариантами лейкоза и при применении различных протоколов лечения показал, что до начала протокольной терапии уровень цистатина С был выше у детей с ОМЛ, а ИЛ-18 – у детей с ОЛЛ, имевших осложнения течения или редкий тип лейкоза. На фоне интенсивной ПХТ оба биомаркера повышались у пациентов с ОМЛ, редкими вариантами и рецидивом лейкоза. В период поддерживающей ХТ высокие показатели биомаркеров поражения почки зарегистрированы у детей с ОЛЛ на фоне терапии по протоколу МВ. После окончания терапии у пациентов с ОМЛ и редкими вариантами лейкоза регистрировались максимальные значения обоих биомаркеров, у детей с ОЛЛ высокие показатели цистатина С и ИЛ-18 регистрировались на фоне применения протокола МВ.

При сравнении исследованных показателей в различные периоды стационарного наблюдения детей с острыми лейкозами нами установлено следующее:

1. Уровень цистатина С повышался на фоне ПХТ и имел зависимость от ОПП согласно дисперсионному анализу.
2. Уровень ИЛ-18 повышался в период ПХТ, но не имел зависимости от ОПП согласно дисперсионному анализу.

4.6 Исходы терапии детей и подростков с лейкозами

Наблюдение за 140 пациентами с установленным диагнозом «лейкоз» у детей Воронежской области составило от 10 дней до 6 лет.

К моменту завершения наблюдения в общей группе детей с острыми лейкозами ремиссия заболевания установлена у 132 пациентов (94,3%).

В группе детей с острым лимфобластным лейкозом ремиссия была подтверждена у 116 (95,9%) пациентов из 121 включенного в исследование ребенка. Летальный исход на момент окончания наблюдения зарегистрирован у 13 детей (10,7%). От прогрессии заболевания умерло 6 пациентов (4,9%) с ОЛЛ, смерть в индукцию зарегистрирована у 2 детей (1,7%). У 5 детей (4,1%) с ОЛЛ летальный исход имел место после достижения ремиссии. У 6 детей (4,9%) развился поздний рецидив заболевания: из них у 4-х – костно-мозговой, у 1 ребенка из них - комбинированный (костномозговой и тестикулярный), у 1 – изолированный тестикулярный. На момент окончания исследования в клинко-гематологической ремиссии оставалось 108 детей (89,3%).

На момент окончания исследования больных с острым миелобластным лейкозом ремиссия установлена у 16 (84,2%) из 19 пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 5 детей (26,3%) с ОМЛ. От прогрессии заболевания умерло 3 пациента (15,8%), смерть в индукцию зарегистрирована у 1 ребенка (5,3%). У 1 пациента (5,3%) с ОМЛ летальный исход имел место после достижения ремиссии от геморрагического синдрома. У 5 (26,3%) выявлен ранний рецидив ОМЛ, из них: 1 ребенок (5,3%) с врожденным ОМЛ имел непрерывно рецидивирующее рефрактерное течение с последующей прогрессией и смертью, у 1 ребенка (5,3%) выявлен рецидив ОМЛ с нейролейкозом, судорожным и апалическим синдромом. На момент окончания исследования в клинко-гематологической ремиссии оставалось 14 детей (73,7%).

Показатели общей выживаемости всех больных с лейкозами представлены на рис. 4.6.1.

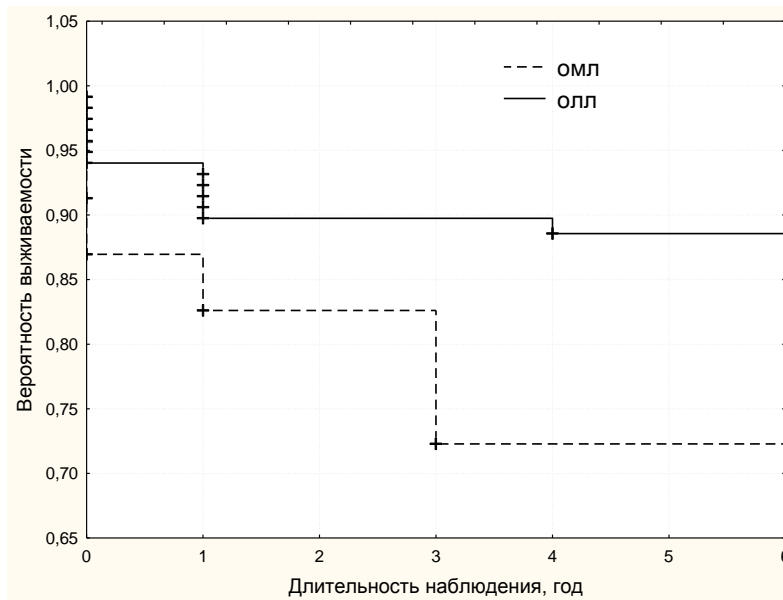


Рис. 4.34. Динамика общей выживаемости больных с острыми лейкозами

В ходе исследования нами проведен анализ нефротоксичности отдельных препаратов и схем терапии лейкозов. Мы выяснили, что в период интенсивной терапии (который включал фазы индукции, реиндукции, консолидации и противорецидивная терапия) у 18 детей (20,2%) повышение креатинина и мочевины отмечено на фоне или после терапии L-аспарагиназой (L-asp) и у 11 детей (12,4%) на фоне или после схем препаратов с L-аспарагиназой (винкристин (VCR)+L-asp, доксорубицин (DOX)+L-asp, даунорубицин (DNR)+L-asp; L-asp+VCR+DNR/DOX – 8 детей). В меньшем числе случаев имела место реакция почки на введение метотрексата (7 детей, 7,9%) и винкристина (7 детей + 8 детей - в схеме с L-аспарагиназой). Все отмеченные выше пациенты были из группы с ОПП.

У 2 детей (3,1%) в период поддерживающей терапии отмечали повышение уровня креатинина не связанное с применением метотрексата: в 1 случае при лечении циторабином (обладающего нефротоксическим действием за счет повышения уровня мочевой кислоты в плазме крови), во 2-м случае на фоне введения винкристина (обладающего кумулятивной токсичностью). У 1 ребенка (1,5%) в период поддерживающей терапии диагностировано ОПП на фоне сепсиса (перед переводом в реанимационное отделение).

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным проанализированной нами литературы, ОПП не редкое явление для пациентов онкогематологического профиля – как взрослых, так и детей [Экман Л.Н. и соавт., 1978, LaRosa C. et al., 2007, Пименова М.А. и соавт., 2011, Moffett V.S. et al., 2011, Luciano R.L. et al., 2014, Хамин И.Г. и соавт., 2015]. Частота развития ОПП у взрослых пациентов при лейкозах и лимфомах составляет по литературным данным 43% случаев [Luciano R.L. et al., 2014], при трансплантации стволовых клеток – 15-60% [Смирнов К.А. и соавт., 2014]. Данные о частоте развития ОПП у онкогематологических пациентов детского и подросткового возраста немногочисленны и разноречивы. М. Zubowska и соавторы отмечают развитие ОПП в 56,3% у детей после противоопухолевой терапии [Zubowska M. et al., 2013], B.S. Lee, R. Rossi, R. Skinner указывают на частоту развития ОПП в 30-70% при гемобластозах у детей [Lee B.S. et al., 2001, Rossi R. et al., 1999, Skinner R. et al., 1993]. Имеющиеся литературные источники, отражающие частоту ОПП у детей с онкологией, к сожалению, не указывают стадии (степени тяжести) ОПП, что может быть связано с недостаточной распространенностью pRIFLE-классификации среди специалистов не нефрологического профиля.

При проведенном нами анализе частоты ОПП с учетом рассчитанной по сывороточному креатинину СКФ (pRIFLE) выявлялось больше пациентов с начальной стадией ОПП (Risk) по сравнению с частотой ОПП при использовании критерия сывороточного креатинина (KDIGO, 2012). Согласно KDIGO, 2012 года более четким критерием для диагностики стадий ХБП также является СКФ, т.е. исследования сывороточного креатинина явно недостаточно для диагностики начальных стадий ОПП при лейкозах у детей, необходим расчет СКФ. Поэтому для анализа частоты развития ОПП у детей с острыми лейкозами в дальнейшем нами применялся критерий расчетной СКФ.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ОПП не редко развивалось при острых лейкозах у детей – в 50,7%. Достаточно высокий процент детей с ОПП может быть обусловлен учетом более легкой стадии (Risk) у большинства пациентов (35,7%). Гораздо реже нами отмечена тяжелая стадия Failure, что, по всей видимости, связано с проводимой сопроводительной терапией. В период до начала ПХТ у больных лейкозами регистрировались преимущественно легкие стадии ОПП - Risk и Injury (22,7%). Большая частота (до 73,2% случаев) и более тяжелые стадии ОПП - Injury (19,5%) и Failure (2,4%) - отмечены нами в период интенсивной ПХТ, что закономерно, учитывая особенности протокольной терапии лейкозов, включающей как моновведение препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, так и введение их комбинаций. Острое токсическое действие лекарственных препаратов клинически варьирует от обратимого снижения функции почек до развития острой почечной недостаточности [Тареева И.Е., 1987, Morioka Y. et al., 1988, Коресна L., 2001, Elsurer R. et al., 2006, Goodwin J.E. et al., 2014, Pedrosa D.C. et al., 2015, Biro E. et al., 2016]. В протоколы терапии лейкозов наших больных включены такие препараты с доказанной нефротоксичностью, как ифосфамид, циклофосфамид, высокодозный метотрексат, высокодозный цитозинарабинозид [Hanly L. et al., 2009, Hempel L. et al., 2003, Karachunskiy A. et al., 2015, Meeske K.A. et al., 2015, Giona F. et al., 2015, Hijiya N. et al., 2016, Goldstein S.L., 2016].

Нами также установлено повышение креатинина и мочевины крови на фоне и после блоков введения L-аспарагиназы (как в виде моновведения, так и при введении в комбинации) у 20,2% (18 детей). Для данного препарата известно осложнение в виде аллергической реакции и тактика его ведения описана в протоколах лечения лейкозов, но нефротоксическому его действию посвящены единичные работы [Hijiya N. et al., 2016].

Как показало наше исследование, группой с высоким риском развития ОПП стали пациенты с первичным гиперлейкоцитозом ($>50.000/\text{мкл}$), раз-

вившие в 100% ОПП разных стадий в фазу индукции ремиссии интенсивного периода ХТ.

В период поддерживающей ХТ частота ОПП у больных лейкозами снижалась почти в 5 раза по сравнению с периодом интенсивной ПХТ (14,5%) с преобладанием легкой стадии Risk. После окончания ХТ (в ремиссию лейкоза) мы наблюдали изменение показателей, характеризующих ОПП только у одного пациента (1,6%) с легкой стадией Risk. В данном случае у ребенка с ремиссией ОЛЛ с 2007 года, перенесенной в период протокольного лечения ОПП и установленной МКБ, в период наблюдения после окончания химиотерапии было зарегистрировано снижение СКФ (предыдущие измерения СКФ сохранялись в пределах возрастной нормы), что может быть связано с формированием хронической болезни почек после перенесенного ОПП. Как показывают исследования, примерно у 10% детей через 1-3 года от перенесенного ОПП формируется ХБП [Mammen S. et al., 2012].

Степень выраженности и длительность ОПП – решающие факторы для прогрессирования в ХБП у детей [Goldstein S.L. et al., 2011, Al-Ismaili Z. et al., 2011]. Для пациентов с острыми лейкозами интенсивная фаза лечения в среднем составляет 6-7 месяцев, период поддерживающей терапии – 1,5 года, а наблюдение после окончания терапии – 5 лет; исходя из этого, вполне возможно развитие ХБП в период ремиссии лейкоза после перенесенного ОПП.

Анализ непрерывно наблюдавшихся во все периоды терапии пациентов показал возможность неоднократного развития ОПП разных стадий, что, скорее всего, связано не только с нефротоксичностью применяемых препаратов, но и с инфекционными осложнениями и их сопроводительной терапией, а также повышенной трансфузионной нагрузкой. Однако достоверной связи развития ОПП с применяемым протоколом лечения или типом лейкоза нами не установлено, хотя более высокие значения цистатина С и ИЛ-18 отмечены нами на более интенсивных протоколах лечения.

Наше исследование показало, что ОПП может снижать выживаемость детей с острыми лейкозами. У 94,4% умерших пациентов и 100% детей с ре-

цидивами лейкоза диагностировано развитие ОПП разных стадий. У пациентов со стадией ОПП Failure летальный исход имел место в 100%. Об этом свидетельствует и ряд проведенных исследований [Хамин И.Г. и соавт., 2015, Рябова Е.А., 2015, Simsek A., 2013].

Рассматривая ОПП как междисциплинарную проблему, остро встает вопрос доступности и эффективности диагностики данного состояния. В своей работе мы рассмотрели и сравнили классические, потенциальные и новые биомаркеры ОПП.

Стандартными показателями для определения ОПП у детей являются концентрация сывороточного креатинина, СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитанная по формуле Schwartz, и диурез. Анализ диуреза у пациентов с лейкозами оказался малоинформативен, т.к. протокольное ведение больных предполагает интенсивную и длительную сопроводительную инфузию.

Что касается сывороточной концентрации креатинина и СКФ, то концентрация креатинина в общей группе детей с лейкозами резко возрастала, а СКФ снижалась на фоне интенсивной ПХТ, оба показателя приближались к норме по окончании терапии.

Т.е., показатели креатинина и СКФ достоверно сигнализируют о развитии ОПП и изменяются в зависимости от стадии (степени тяжести) ОПП (Аксан-Арикан А. et al., 2007, Bellomo R. et al., 2004].

В группе детей с ОПП уровень сывороточного креатинина был достоверно выше, а СКФ ниже, чем у пациентов без ОПП во всех периодах наблюдения, и также, как в общей группе коррелировал с периодом терапии. При этом уровень СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ зарегистрирован в период интенсивной ПХТ только в группе детей с ОПП. Конечно очевидно, что в группе с ОПП уровень креатинина должен быть выше, а СКФ ниже, чем у детей без данного осложнения. Нам представлялось интересным сравнить классические биомаркеры ОПП при различных вариантах острых лейкозов.

Нами отмечена тенденция к более высоким показателям креатинина крови и низким значениями СКФ у детей с ОМЛ и пациентов, получавших терапию по протоколам группы VFM. Такая тенденция вполне может быть связана с большей интенсификацией протоколов для ОМЛ - высокодозным метотрексатом и цитозинарабинозидом [Рубнитц Д., 2016, Dohner H. et al., 2015], а также применением в протоколах группы VFM инфузий метотрексата, циторабина и L- аспарагиназы в период индукционной терапии, в отличие от протоколов группы MB, где метотрексат и циторабин применяются в индукцию только в составе тройной интратекальной терапии, а L- аспарагиназа начинает использоваться только в период консолидации ремиссии [Литвинов Д.В. и соавт., 2015, Пшонкин А.В. и соавт., 2016].

Уровень мочевины крови, также, как и креатинина, был выше в группе детей с ОПП во все периоды терапии. Более высокий уровень показателя отмечен до начала ХТ, максимальные его значения регистрировались в период интенсивной ПХТ - $11,2 \pm 3,70$ ммоль/л (10,8 [8,4;12,6]) и достоверно повышались с нарастанием тяжести ОПП, т.е. показатели мочевины на стадии Risk были ниже, чем на стадии Failure. Однако уровень мочевины крови, видимо, не может быть отнесен к маркерам ОПП, т.к. он не коррелировал с уровнем СКФ и уровнем креатинина крови (основными критериями ОПП). Уровень мочевины также повышался у отдельных больных и вне почечной недостаточности. Мы думаем, что его можно отнести к дополнительным маркерам ОПП у детей с лейкозами.

Динамика электролитов крови (калия и кальция) отличалась в группах детей без ОПП и с ОПП. У пациентов с ОПП гипокалиемия достоверно зарегистрирована на фоне интенсивной ПХТ, более низкие значения калия крови отмечены на стадиях ОПП Risk и Injury, высокие – на стадии Failure и в группе пациентов без ОПП.

И хотя для ОПП более характерна гиперкалиемия (особенно в период олиго-/анурии) [Смирнов А.В. и соавт., 2015], при подготовке к терапии и протокольном лечении лейкозов предусмотрена профилактика СЛОК (и ги-

перкалиемии) включающая: инфузионную терапию в объеме 3-5 л/м²/сут, так чтобы удельная плотность мочи сохранялась <1010, под контролем диуретика и с полным исключением калия из инфузии (при ведении пациентов, угрожаемых по СЛОК, желательна даже умеренная гипокалиемия). Также необходимо защелачивание мочи под контролем рН, динамическое наблюдение параметров биохимического анализа крови каждые 12-24 часа [Новичкова Г.А. и соавт., 2014, Howard S.C. et al., 2011, Cario M.S. et al., 2004, Tazi I. et al., 2011]. Метаболический ацидоз при ОПП – дополнительная причина выхода калия из клеток в кровь, хотя основной причиной гиперкалиемии при ОПП является именно нарушение экскреции калия с мочой [Смирнов А.В. и соавт., 2015]. Поэтому мы наблюдали повышение уровня калия у детей со стадией ОПП Failure, когда возможно развитие анурии, несмотря на интенсивную инфузионную терапию.

Гипокальциемия зарегистрирована нами в период до начала протокольной терапии в обеих группах; уровень кальция крови достигал нормативных значений после начала интенсивной ПХТ. В группе пациентов с ОПП имела место тенденция к более низким значениям кальция крови, чем у детей без ОПП, в период поддерживающей ПХТ, причем максимально низкие значения отмечены у пациентов со стадиями ОПП Risk. По данным литературы, гипокальциемия нередко регистрируется при ОПП [Andreoli S.P. et al., 2009, Смирнов А.В. и соавт., 2015]. По результатам дисперсионного анализа уровень кальция крови отрицательно коррелировал с ОПП у обследованных нами детей.

Таким образом, уровень калия и кальция не является достаточно показательным параметром при ОПП и зависит от проводимой сопроводительной терапии.

Что касается мочевого синдрома у детей с лейкозами, то максимальный уровень, а также частота протеинурии, гематурии и лейкоцитурии зарегистрированы в период интенсивной ПХТ.

Наибольшая частота протеинурии отмечена нами на фоне проведения интенсивной ПХТ (87,8%), одинаково в обеих группах: с ОПП (чаще на стадиях ОПП Risk и Injury) и без ОПП. Больше число пациентов с протеинурией зарегистрировано в группе больных с ОПП (22,2%), относительно группы без ОПП (13,2%), только в период поддерживающей ХТ.

Патологическая гематурия выявлялась на трех этапах стационарного наблюдения, чаще в период интенсивной химиотерапии (34,1%). Среди пациентов с ОПП патологическая гематурия (микрогематурия) регистрировалась чаще только в период поддерживающей ХТ (33,3%), по сравнению с группой детей без ОПП (7,6%).

Патологическая лейкоцитурия отмечена в обеих группах больных на всех этапах исследования. У детей с ОПП патологическая лейкоцитурия регистрировалась чаще до начала ПХТ и в период поддерживающего лечения, по сравнению с пациентами без ОПП.

Статистически значимой корреляции протеинурии, гематурии и лейкоцитурии с СКФ и сывороточным креатинином, а также зависимости от ОПП нами не выявлено ни в один из периодов наблюдения.

Таким образом, ни один из показателей мочевого синдрома достоверно не отражал динамику и тяжесть ОПП у детей с острыми лейкозами.

Суточное выделение уратов у детей с лейкозами было повышено до начала ПХТ в группе с ОПП. На фоне протокольной терапии суточное выделение солей с мочой отмечалось в обеих группах примерно с одинаковой частотой. После окончания терапии выделение солей с мочой так же регистрировалось у детей в обеих группах.

Артериальная гипертензия отмечена в обеих группах пациентов, у детей с ОПП АГ регистрировалась чаще в период поддерживающей ХТ (33,3%).

УЗИ почек – простой и достаточно мобильный метод диагностики ОПП. Симметричное увеличение в размерах обеих почек при УЗИ характерно для интратенальных причин ОПП (острый тубулярный некроз, острый ин-

терстициальный нефрит) и обусловлено инфильтративным процессом и воспалительным отеком паренхимы. Увеличение толщины паренхимы за счет кортикального слоя отмечается при воспалении или отеке паренхимы при токсическом остром тубулярном некрозе, гломерулярном ОПП, остром интерстициальном нефрите. При хронических паренхиматозных патологических процессах толщина паренхимы коррелирует с СКФ, что важно в диагностике ОПП и ХБП у пациентов с впервые выявленной при обследовании азотемией [Andreoli S.P. et al., 2009, Смирнов А.В. и соавт., 2015]. У обследованных нами детей с острыми лейкозами преобладало увеличение почек по длине и увеличение толщины паренхимы почек по данным УЗИ, которые выявлялись на всех этапах стационарного наблюдения, но регистрировались чаще в период интенсивной ПХТ. У детей, развивших ОПП, увеличение почек по длине выявлялось несколько чаще до начала и на фоне протокольного лечения, по сравнению с пациентами без ОПП. Частота увеличения толщины паренхимы почек была примерно одинаковой в обеих группах детей (с и без ОПП) на всех этапах исследования кроме периода после окончания лечения, где пациент с ОПП имел нормальные УЗ-параметры почки. Однако, корреляционных связей и дисперсионной зависимости данных УЗИ почек и ОПП у детей с острыми лейкозами нами не выявлено.

Таким образом, характер мочевого синдрома, суточного выделения солей и АГ свидетельствовали о поражении почек у детей с острыми лейкозами. Данные УЗИ почек также отражают повреждение почек в разные периоды терапии лейкозов у детей.

Учитывая важность ранней диагностики ОПП и прогнозирования ХБП у детей, в литературе активно обсуждается возможность использования различных новых биомаркеров крови и мочи [Смирнов А.В. и соавт., 2009, Freire K.M. et al., 2010, Goldstein S.L., 2008, Andreoli S.P. et al., 2009, Waikar S.S. et al., 2008 и др.].

В нашей работе мы остановились на таких биомаркерах почечного повреждения как цистатин С и интерлейкин-18.

Цистатин С был представлен в 1985 г. как маркер скорости клубочковой фильтрации. Считается, что продукция цистатина С мало зависит от мышечной массы, роста, пола, возраста, исключением составляют только дети первого года жизни [Goldstein S.L., 2007, Edelstein C.L., 2008]. Высокий уровень цистатина С при рождении постепенно снижается в первый год жизни и остается относительно стабильными до 50 лет [Finney H. et al., 2000, Tsigou E. et al., 2013]. Цистатин С не накапливается при снижении СКФ, поэтому его сывороточная концентрация наиболее точно отражает текущие значения СКФ [Conti M. et al., 2006]. Измерение уровней цистатина С в сыворотке крови отражает гломерулярную функцию и ее динамику во всем диапазоне СКФ, от гиперфильтрации до ранних стадии гипофильтрации, снижение креатинина отражает преимущественно тяжелые стадии ренальной дисфункции [Вельков В.В., 2015].

Цистатин С как маркер гломерулярной функции у детей с лейкозом и солидными опухолями исследовали Bárdi E. et al. в 2004 году. Значимое повышение цистатина С отмечено после введения цисплатина, метотрексата, циклофосфида, ифосфида и комплексного лечения [Bárdi E. et al., 2004].

Наличие сепсиса у пациента (что важно для диагностики ОПП у больных с лейкозами) не влияет на чувствительность сывороточного и мочевого цистатина С, в отличие от NGAL и креатинина, что рекомендует его как хороший предиктор ОПП [Di Nardo M. et al., 2013].

Проведенное Barnfield M.C. et al. (2013) исследование диагностической эффективности цистатина С в оценке СКФ у педиатрических онкологических больных показало преимущество цистатина С над креатинином сыворотки крови для оценки функции почек у онкологических больных [Barnfield M.C. et al., 2013, Blufpand H.N. et al., 2011]. В 2014 г. P. Lagos-Arevalo et al. исследовали показатели цистатина С и креатинина у 160 детей отделения интенсивной терапии и пришли к выводу, что цистатин С раньше указывает на развитие ОПП, и комбинация креатинин + цистатин С – более точный показатель ОПП [Lagos-Arevalo P. et al., 2014]. Также за отказ от использования

только клиренса эндогенного креатинина для расчета СКФ и применение совместных формул «креатинин+цистатин С» выступает шведский Совет по оценке технологий здравоохранения [SBU, 2011].

При проведении исследования нами было установлено, что уровень цистатина С до начала ПХТ в общей группе больных с лейкозами оставался нормальным ($1,01 \pm 0,52$ мг/л, $0,80$ [0,55;1,34]), в период интенсивной ПХТ повышался до $1,17 \pm 0,52$ мг/л ($1,09$ [0,75;1,47]), на фоне поддерживающей ХТ становился достоверно выше уровня предыдущего периода $1,28 \pm 0,71$ мг/л, $1,10$ [0,71;1,69] ($p=0,035$). После завершения терапии показатель цистатина С возвращался к нормативным значениям - $0,99 \pm 0,17$ мг/л, $1,06$ [0,88;1,10]. По результатам дисперсионного анализа связь уровня цистатина С с ОПП и влияние периода терапии на уровень биомаркера было достоверным ($p < 0,05$), попарный анализ выявил значимо более высокие значения цистатина С в период поддерживающей ХТ по сравнению с уровнем до начала лечения.

У больных с ОПП уровень цистатина С оказался выше ($1,14$ [0,75;1,30] и $2,04$ [1,69;2,40]), чем у детей без ОПП в периоды интенсивной и поддерживающей ПХТ ($1,04$ [0,74;1,48] и $0,95$ [0,70;1,46]).

Анализ динамики биомаркеров на фоне разных протоколов лечения показал, что до протокольной терапии уровень цистатина С был выше у детей с ОМЛ, что объясняется особенностями течения ОМЛ. На фоне интенсивной ПХТ цистатин С повышался у пациентов с ОМЛ, редкими вариантами и рецидивом лейкоза, что, вероятно, связано с более интенсивными схемами лечения, основанными на применении высокодозных метотрексата и цитозара. В период поддерживающей ХТ высокие показатели цистатина С зарегистрированы у детей с ОЛЛ на фоне терапии по протоколу MB. Поддерживающая ХТ группы протоколов MB отличается от протоколов BFM большей интенсивностью и включает наряду с 6-меркаптопурином и метотрексатом (которые даются по 6 недель) 2-х недельные курсы реиндукции (VCR+DEXA+i.th.MTX/ARA-C/PRED). После окончания терапии пациенты,

получавшие интенсифицированные протоколы лечения ОМЛ, Ph-позитивного ОЛЛ, рецидива острого лейкоза или атипичного течения лейкоза, имели высокие показатели цистатина С.

Таким образом, уровень цистатина С сыворотки крови является маркером ОПП и отражает токсическое поражение почек у детей с острыми лейкозами. Мы не можем утверждать, что уровень цистатина С более чувствительный маркер для ОПП у обследованных нами детей, для этого, вероятно, нужны более частые его исследования параллельно с уровнем креатинина сыворотки крови в динамике терапии острых лейкозов у детей.

Интерлейкин-18 – провоспалительный цитокин, относящийся к семейству IL-1. Цитокин продуцируется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, Купферовскими клетками, остеобластами, фибробластами, клетками микроглии, кератиноцитами, клетками коры надпочечников и эпителиальными клетками многих тканей и органов [Лындин А.А. и соавт., 2011]. Местом его приложения в почке является проксимальный каналец нефрона. Согласно рабочей классификации биомаркеров ОПП, интерлейкин-18 относится к классу белков, экспрессия которых повышается при ОПП [Смирнов А.В. и соавт., 2015]. При ОПП он может служить ранним маркером [Waikar S.S., 2008, Lin X. et al., 2014, Bennet M.R. et al., 2014], но ввиду его высокой предикторной способности при сепсисе, адекватная оценка мочевого ИЛ -18 у пациентов с сочетанием ОПП и сепсиса затруднена [Siew E.D. et al., 2010, Waikar S.S., 2008]. ИЛ-18 представляет интерес и как биомаркер токсичности при применении различных лекарственных средств [Campion S. et al., 2013].

Одной из важных проблем пациентов, перенесших интенсивное лечение по поводу онкологического заболевания, является развитие хронической нефропатии [Dekkers I.A. et al., 2013, Zubowska M. et al., 2013].

В 2013 году опубликована работа, в которой исследован ИЛ-18 в качестве маркера хронических нефропатий у детей после противоопухолевой терапии. Его концентрация была достоверно выше у детей после лечения

нефротоксическими препаратами (ифосфамид, цисплатин, карбоплатин). [Zubowska M. et al., 2013]

Особенно интересным можно назвать свойство ИЛ-18 обладать предсказательной способностью для прогнозирования смертности и необходимости диализа у детей с ОПП [Parikh C.R. et al., 2004, Siew E. D. et al., 2010, Du Y. et al., 2011, Mishra O.P. et al., 2016].

Нами проведено сравнение уровня ИЛ-18 в сыворотке крови детей с лейкозами в четырех периодах стационарного наблюдения. Установлено, что до начала протокольного лечения уровень ИЛ-18 в крови был повышенным ($915,9 \pm 923,2$ пг/мл, $885,2 [186,2;1308,0]$), в период интенсивной ПХТ достигал максимальных значений - $1243,1 \pm 923,2$ пг/мл, $1094,0 [350,0;1873,0]$; в период поддерживающей ХТ уровень ИЛ-18 снижался до $942,2 \pm 821,7$ пг/мл ($1033,0 [290,0;1776,0]$), но не достигал верхней границы нормы. После завершения терапии ИЛ-18 оставался высоким $677,4 \pm 66,9$ пг/мл, $650,0 [628,6;753,6]$). Парный анализ выявил значимо более высокие показатели ИЛ-18 в периоды интенсивной ПХТ и поддерживающей ХТ по сравнению с уровнем до начала лечения.

У детей с ОПП уровень ИЛ-18 был выше ($932,7 [96,3;2669,0]$), чем у пациентов без ОПП только в период до начала ХТ ($538,1 [188,0;1220,0]$).

При изучении динамики ИЛ-18 на фоне разных протоколов лечения нами отмечено, что до начала протокольной терапии его уровень был выше у пациентов с ОЛЛ, имевших изначально осложнения течения лейкоза, редкий вариант лейкоза. На остальных этапах маркер повторял динамику цистатина С.

Таким образом, ИЛ-18 в сыворотке крови повышался, но не являлся достоверным маркером ОПП, т.к. не имел зависимости от ОПП согласно дисперсионному анализу. Вероятно, исследование ИЛ-18 параллельно в крови и моче или только в моче может характеризовать ОПП. Мы, к сожалению, не проводили исследования ИЛ-18 в моче у наших пациентов.

Таким образом, нами установлено, что больные с острыми лейкозами представляют группу риска по развитию токсического (лекарственного) поражения почек – от нетяжелых стадий ОПП, незначительно влияющих на состояние пациента, до повреждения, приводящего к летальному исходу. Максимальную частоту и тяжесть острого повреждения почек имели дети с острыми лейкозами в период интенсивной полихимиотерапии. Дети с первичным гиперлейкоцитозом в 100% развивали ОПП в фазу индукции ремиссии (периода интенсивной ПХТ). Данная группа больных требует обязательной нефропротективной терапии и увеличения объема инфузионной терапии до 5 л/м². Пациенты со снижением СКФ, а также с повышенным уровнем цистатина С и ИЛ-18 в крови после окончания интенсивной ПХТ требуют динамического наблюдения, как возможная группа риска по развитию ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек у детей с лейкозами выявлялось достаточно часто – в 50,7% случаев (у 71 из 140 пациентов). До начала терапии ОПП диагностировано у 22,7% больных, на фоне интенсивной ПХТ оно регистрировалось максимально часто - в 73,2% случаев, в период поддерживающей ХТ повреждение почек выявлено в 14,5% и всего в 1,6% после завершения лечения. У 27,9% детей с лейкозами ОПП развивалось неоднократно на разных этапах ПХТ.

2. У детей с острыми лейкозами чаще регистрировались более легкие стадии ОПП (Risk в 35,7%, Injury в 13,6%), тяжелая стадия (Failure) выявлялась в 1,4%. Выявляемость пациентов с начальной стадией ОПП (Risk) была выше в 3 раза (18,7%) при использовании критерия СКФ, рассчитанной по креатинину, чем при использовании критерия уровня сывороточного креатинина (6,6%).

3. Развитие ОПП ухудшало прогноз детей с острыми лейкозами: все пациенты с рецидивом заболевания и практически все умершие больные имели ОПП, у всех больных с тяжелой стадией ОПП (Failure) имел место летальный исход.

4. Уровень цистатина С у детей с ОПП был выше в период проведения ПХТ, чем в группе детей без ОПП, имел зависимость от ОПП согласно дисперсионному анализу ($p=0,02$), был максимальным у детей на фоне более интенсивных протоколов лечения.

5. Повышение ИЛ-18 в сыворотке крови у детей с острыми лейкозами выявлено в период ПХТ на фоне более интенсивных протоколов. В группе детей с ОПП уровень ИЛ-18 регистрировался выше, чем у пациентов без ОПП только до начала протокольного лечения и не имел зависимости от ОПП согласно дисперсионному анализу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния почек у детей с лейкозами необходимо проводить динамическое исследование уровня креатинина, мочевины, СКФ, калия крови, общего анализ мочи до начала, на фоне интенсивной и поддерживающей полихимиотерапии, а также после окончания лечения. Включение в исследование уровня цистатина С сыворотки крови увеличивает эффективность диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами в период ПХТ.

2. Применение международной классификации rRIFLE для ОПП у детей позволит стандартизировать диагностику различных степеней тяжести острого повреждения почек и проводить соответствующую нефропротективную терапию.

3. Пациенты с острыми лейкозами, имеющие при поступлении гиперлейкоцитоз ($>50.000/\text{мкл}$) угрожаемы по развитию ОПП в интенсивном периоде терапии и требуют проведения нефропротективной терапии (увеличения инфузионной нагрузки до $5 \text{ л}/\text{м}^2$ с добавлением 5% NaHCO_3 и включением расбуриказы/аллопуринола) с начала протокольного лечения.

4. Пациенты со снижением СКФ, а также с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и ИЛ-18 в крови после окончания интенсивной ПХТ требуют динамического наблюдения, как возможная группа риска по развитию ХБП.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГУС	гемолитико-уремический синдром
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОПП	острое повреждение почек
ОПН	острая почечная недостаточность
ОТИН	острый тубулоинтерстициальный нефрит
ПХТ	полихимиотерапия
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СЛОК	синдром лизиса опухолевых клеток
РТПХ	реакция трансплантат против хозяина
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХБП	хроническая болезнь почек
ХТИН	хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ХТ	химиотерапия
ADQI	рабочая группа Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	рабочая группа Acute Kidney Injury Network
ARA-C	циторабин (цитозинарабинозид)
BFM	исследовательская группа Berlin-Frankfurt-Münster
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (иммуноферментный анализ)
EsPhALL	протокол группы BFM для лечения ОЛЛ с Ph-хромосомой
KDIGO	рабочая группа Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	рабочая группа Kidney Disease Outcome Quality Initiative
MB	исследовательская группа Москва-Берлин
MTX	метотрексат

- HD-MTX высокодозный метотрексат
- LD-MTX низкодозный метотрексат
- RIFLE Risk-риск, Injury-повреждение, Failure-недостаточность,
Loss-утрата функции почек,
End stage renal disease-конечная стадия болезни почек
- pRIFLE педиатрическая модификация RIFLE-критериев ОПП

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андриянова О.И. Причины ренальной острой почечной недостаточности у детей и дифференцированные методы лечения : дис. ... канд. мед. наук / О.И. Андриянова. – Новокузнецк, 2006. – 139 с.
2. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 6. – С. 88-93.
3. Борисевич Н.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве / Н.Б. Борисевич, М.В. Белевцев, О.В. Алейникова // Гематология и трансфузиология. – 2004. – № 6. – С. 10-13.
4. Вашурина Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (Обзор литературы, часть 1) [Электронный ресурс] / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т.4, №3. – URL: <http://www.nephro.ru/magazine/namber.php?id=10104>.
5. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преคลินิกеской ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек / В.В. Вельков // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 2. – С. 38-43.
6. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 3 (39). – С. 31-37.
7. Воробьев А.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / А.И. Воробьев // Руководство для практикующих врачей. – Москва, 2009. – С. 268-338.
8. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – Москва : Ньюдиамед, 2007. – С. 153-292.
9. Ворожейкина Е.Г. Функциональное состояние почек и их морфологические изменения у больных острыми лейкозами на фоне современной

- химиотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Ворожейкина. – Москва, 2011. – 28 с.
- 10.Иващенко М.А. Поражение почек при лимфосаркомах / М.А. Иващенко, В.М. Ермоленко, А.В. Пивник // Терапевтический архив. – 1995. – № 5. – С. 80-83.
 - 11.Интерлейкин-17 и Интерлейкин-18, как биомаркеры сепсиса у онкологических больных / Н.Ю. Анисимова [и др.] // Вестник службы крови России. – 2011. – № 4. – С. 30-33.
 - 12.Исследование сывороточной концентрации цистатина С у детей с хроническими заболеваниями почек / А.В. Сыркина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, № 4. – С. 369.
 - 13.Каюков И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 22-39.
 - 14.Климко Н.Н. Противогрибковые химиопрепараты / Н.Н. Климко // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Москва : НИИАХ СГМА, 2007. – С. 157-176.
 - 15.Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А.А. Лындин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 31-35.
 - 16.Комарова О.В. Цистатин С как маркер нефротоксичности циклоспорина А у детей с нефротическим синдромом / О.В. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 131-135.
 - 17.Копосов П.В. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей: современные подходы (руководство для врачей) / П.В. Копосов, В.И. Ковалев, Д.В. Ковалев. – Москва : КлеверПринт, 2002. – 678 с.
 - 18.Курмуков И.А. Синдром гиперкальциемии при онкогематологических заболеваниях [Электронный ресурс] / И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия //

Онкогематология. – 2007. – № 2. – URL:
<http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2007/2/10.htm>

19. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика / Е.А. Барях [и др.] // Клиническая Онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 138-143.
20. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы / Д.В. Литвинов [и др.] // Pediatric Hematology/Oncology. – 2015. – № 10 (111). – С. 30-37.
21. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва-Берлин / А.В. Пшонкин [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 35-43.
22. Лечение рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей: основные итоги в группе ВФМ и анализ собственного 7-летнего опыта / А.И. Карачунский [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1998. – Т. 6. – С. 8-13.
23. Маякова С.А. НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [Электронный ресурс] / С.А. Маякова // Вместе против рака. Врачам всех специальностей. – 2006. – № 1. – URL: <http://netoncology.ru/press/articles/726/727/>
24. Настаушева Т.Л. Современные аспекты нефрологии детей и подростков : краткое практическое руководство / Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова. – Воронеж : ПРОСТО, 2012. – 194 с.
25. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии : нац. рекомендации. Ч. I / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
26. Новичкова Г.А. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков / Г.А. Новичкова,

- В.В. Птушкин, А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 1. – С. 37-50.
27. Ожегов А.М. Состояние функции почек у детей с острым лимфобластным лейкозом на различных этапах терапии по протоколу ALL-BFM-90m / А.М. Ожегов, С.М. Дунаев // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 3-4. – С. 38-40.
28. Острая почечная недостаточность у детей с онкогематологической патологией / И.Г. Хамин [и др.] // *Pediatric Hematology/Oncology*. – 2015. – № 10 (111). – С. 23-29.
29. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов [и др.] // *Клиническая нефрология*. – 2009. – № 1. – С. 11-15.
30. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов [и др.]. – Москва : МИА, 2015. – 488 с.
31. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики / Ю.В. Копылова [и др.] // *Вестник Трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 94-99.
32. Пайкин М.Д. Осложнения химиотерапии злокачественных новообразований, их профилактика и лечение : метод. рекомендации / М.Д. Пайкин, М.Л. Гершанович. – Ленинград, 1977. – С. 30-31.
33. Паунова С.С. Роль цитокинов в развитии нефропатий у детей [Электронный ресурс] / С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, Х.М. Макаров // *Нефрология и диализ*. – 1999. – Т. 1, № 2-3. – URL : <http://www.nephro.ru/magazine/number.php?id=3985>
34. Пашкова Ю.В. Диагностические критерии острого повреждения почек у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Пашкова. – Воронеж, 2013. – 23 с.
35. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков: этиология, диагностика, терапия. Нормативные показатели артериального давления у детей Воронежского региона : метод. рекомендации / под ред.

- А.П. Швырева, Т.Л. Настаушевой, И.Я. Львович. – Воронеж, 2006. – 31 с.
36. Поражение почек при гемобластозах / Е.Г. Ворожейкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 7. – С. 16-22.
37. Поражение почек при лимфоплазматитарных заболеваниях / Е.В. Захарова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – № 2. – С. 68-93.
38. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 9-18.
39. Противоопухолевая химиотерапия (справочник) / под ред. Н.И. Переводчиковой. – Москва : Медицина, 1993. – С. 202-203.
40. Результаты лечения острого лейкоза у детей с использованием программ интенсивной терапии / А.Г. Румянцев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1994. – Т. 39, № 2. – С. 21-25.
41. Рубнитц Д. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза / Д. Рубнитц // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 47-51.
42. Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России / А.Г. Румянцев, А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева // Педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 19-27.
43. Румянцев А.Г. Специализированная помощь детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: организация и эффективность / А.Г. Румянцев, В.М. Чернов // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 3. – С. 42-47.
44. Румянцева Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России / Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19-27.
45. Рябова Е.А. Изменения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Рябова. – Воронеж, 2015. – 22 с.

46. Савенкова Н.Д. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей / Н.Д. Савенкова, Е.А. Панков // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 9-19.
47. Савенкова Н.Д. Острое повреждение почек у детей / Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова, Е.А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 26-35.
48. Ситникова В.П. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации – цистатина С в педиатрической практике / В.П. Ситникова, Ю.В. Пашкова, И.Н. Попова // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 75-79.
49. Смирнов К.А. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / К.А. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 26-42.
50. Сравнительный анализ эффективности дексаметазона и метилпреднизолона в индукции ремиссии острого лимфобластного лейкоза у детей: результаты мультицентрового исследования ALL-MB 2002 / Н.Б. Юдина [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – № 1. – С. 16-25.
51. Тареева И.Е. Лекарственные поражения почек / И.Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1987. – Т. 59, № 8. – С. 131-135.
52. Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт Российско-Белорусской кооперированной группы / Г.Р. Шарапова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – № 1. – С. 21-37.
53. Фергюсон М.А. Установленные и вновь предлагаемые маркеры функции почек / М.А. Фергюсон, С.С. Вайкар // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2013. – № 11. – С. 3-11.
54. Халикова Т.А. Катепсины В, L и D и цистатин С при гемобластозах человека и экспериментальных опухолях мышей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Халикова. – Новосибирск, 2004. – 28 с.

55. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП [Электронный ресурс] / О.В. Комарова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – URL: <http://www.nephro.ru/magazine/number.php?id=38097>
56. Чемоданова М.А. Частота и характер поражения почек при отравлениях у детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Чемоданова. – Санкт-Петербург, 2012. – 23 с.
57. Чу Э. Химиотерапия злокачественных новообразований / Э. Чу, В. Де Вита. – Москва : Практика, 2008. – 447 с.
58. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. – Москва : Медпрактика, 2006. – 431 с.
59. Экман Л.Н. Острая почечная недостаточность у пациентов с острым лейкозом / Л.Н. Экман, Е.С. Линч // Med. J. – 1978. – Vol. 71, № 4. – P. 382-385.
60. Экстремально высокая концентрация метотрексата в сыворотке крови, сопровождавшаяся острой почечной недостаточностью у больного острым лимфобластным лейкозом после высокодозной консолидации / М.А. Пименова [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 7. – С. 58-61.
61. Якушенко Е.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // Медицинская Иммунология – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355-364.
62. Якушенко Е.В. Интерлейкин-18: биологические эффекты и перспективы клинического применения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Якушенко. – Новосибирск, 2012. – 42 с.
63. A 7-year-old boy with renal insufficiency and proteinuria after stem cell transplant for T-cell acute lymphoblastic leukemia / J.E. Goodwin [et al.] // Clin. Nephrol. – 2014. – Vol. 82, № 3. – P. 205-210.

64. Acute interstitial nephritis in T-cell leukemia in a pediatric patient [Electronic resource] / E. Biro [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594450>
65. Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients / K.M. Freire [et al.] // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 166-174.
66. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update / N. Lameire [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 209.
67. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment / R. Masetti [et al.] // *Front Pediatr.* – 2015. – Vol. 3. – P. 37.
68. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 204-212.
69. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia / C. LaRosa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 132-135.
70. Acute tubulointerstitial nephritis and acute leukemia: report of 2 cases / R. Elsurer [et al.] // *J. of nephrology.* – 2006. – Vol. 4, № 19. – P. 521-524.
71. Adenosin generation and signaling during acute kidney injury [Electronic resource] / J.D. Bauerle [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – URL: <http://www.jasn.org>
72. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions / S.M. Sutherland [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 554-561.
73. Al-Ismaili Z. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application / Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 29-40.

74. Amira-Peco-Antić P.D. Acute kidney injury in children / P.D. Amira-Peco-Antić // Srp. Arh. Celok. Lek. [Serbian]. – 2014. – Vol. 142, № 5-6. – P. 371-377.
75. An update and review of acute kidney injury in pediatrics / R.K. Basu [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 339-347.
76. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children / S.P. Andreoli // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 253-263.
77. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation / M. Zappitelli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 948-954.
78. Assessment of renal function during high-dose methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukemia / E. Ylinen [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61, № 12. – P. 2199-2202.
79. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critically Ill Children (AWARE): A Prospective Study to Improve Diagnostic Precision [Electronic resource] / R.K. Basu [et al.] // *J. Clin. Trials.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719818#>
80. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery / M. Zappitelli [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, № 6. – P. 583-591.
81. Bagshaw S.M. Cystatin C in acute kidney injury / S.M. Bagshaw, R. Bellomo // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 533-539.
82. Belson M. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review [Electronic resource] / M. Belson, B. Kingsley, A. Holmes // *Environ Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115. – P. 138-145. – URL: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9023>
83. Brenner B.M. Тубулоинтерстициальные заболевания почек / B.M. Brenner, T.N. Hostetter // *Внутренние болезни* / под ред. Е. Браунвальд,

- К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петерсдорф. – Москва : Медицина, 1995. – Т. 6, Гл. 226. – С. 346-358.
84. Bresolin N. Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit / N. Bresolin, A.P. Blanchini, C.A. Haas // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 485-492.
85. Bunchman T.E. Treatment of acute kidney injury in children: from conservative management to renal replacement therapy [Electronic resource] / T.E. Bunchman // *Nature Clinical Practice Nephrology.* – 2008. – Vol. 4, № 9. – URL: <https://www.nature.com/clinicalpractice/neph>
86. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. / A. Larsson [et al.] // *Scand. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 64. – P. 25-30.
87. Cario M.S. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification / M.S. Cario, M. Bishop // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 127. – P. 3-11.
88. Chan W.K.Y. Sequential use of hemoperfusion and single-pass albumin dialysis can safely reverse methotrexate nephrotoxicity / W.K.Y. Chan, W.F. Hui // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1699.
89. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? / M. Ostermann [et al.] // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 233.
90. Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group / K.A. Meeske [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2015. – Vol. 62, № 12. – P. 2140-2149.
91. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus / K. Schmiegelow [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 231-239.
92. Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemo-

- therapy / DiCarlo [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 801-805.
93. Creatinine clearance rate and serum creatinine concentration are related to delayed methotrexate elimination in children with lymphoblastic malignancies / J. Mao [et al.] // *Neoplasma.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 77-82.
94. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? / P. Lagos-Arevalo [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 665-676.
95. Cystatin C in assessment of glomerular filtration rate in children and young adults suffering from cancer / M.C. Barnfield [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 609-614.
96. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer / E. Bárdi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19, № 10. – P. 1145-1147.
97. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy / H.N. Blufpand [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 262-267.
98. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome / Y. Ma [et al.] // *Biomarkers.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 410-417.
99. De Braekeleer M. Geographic/ethnic variability of chromosomal and molecular abnormalities in leukemia / M. De Braekeleer, E. De Braekeleer, N. Douet-Guilbert // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2015. – Vol. 15, № 9. – P. 1093-1102.
100. Definition and classification of chronic Kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67, № 6. – P. 2089-2100.
101. Delanghe J.R. How to estimate GFR in children / J.R. Delanghe // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 714-716.

102. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / P. Devarajan // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 194-200.
103. Devarajan P. Progression of chronic kidney disease after acute kidney injury / P. Devarajan, J.L. Jefferies // *Prog. Pediatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 41. – P. 33-40.
104. Developement of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients / R. Rossi [et al.] // *Medical and Pediatric Oncology.* – 1999. – Vol. 32, № 3. – P.177-182.
105. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults / S. Jodele [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, № 4. - P. 645-653.
106. Didsbury M.S. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients / M.S. Didsbury, F.E. Mackie, S.E. Kennedy // *Pediatr. Transplant.* – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 460-470.
107. Dodgshun A.J. Cystatin C Based Equation Accurately Estimates Glomerular Filtration Rate in Children With Solid and Central Nervous System Tumours: Enough Evidence to Change Practice? / A.J. Dodgshun, C. Quinlan, M.J. Sullivan // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2016. – Vol. 63, № 9. – P. 1535-1538.
108. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? [Electronic resource] / E.L. Joyce [et al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2016. – URL: <http://researchgate.net>
109. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer / S.L. Knijnenburg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101439>
110. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children / N. Ataei [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 133-138.

111. Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease [Electronic resource] / C.L. Edelstein. – Elsevier Inc., 2011. - URL: <http://www.sciencedirect.com/>
112. Edelstein C.L. Biomarkers of Acute Kidney Injury / C.L. Edelstein // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 222-234.
113. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004 [Electronic resource] / D.J. Løhmann [et al.] // Haematologica. – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27470605#>
114. Effects of sodium in hydration solution on plasma methotrexate concentrations following high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Kinoshita [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2003. – Vol. 51, № 3. – P. 256-260.
115. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 / A. Karachunskiy [et al.] // Leukemia. – 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 1955-1958.
116. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes / E.D. Siew [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P.1497-1505.
117. Estimated versus measured glomerular filtration rate in children before hematopoietic cell transplantation / B.L. Laskin [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 2056-2061.
118. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study / T.S. Mikkelsen [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 297-301.
119. Extramedullary Relapse of Acute Myeloid and Lymphoid Leukemia in Children: A Retrospective Analysis [Electronic resource] / K.J. Young [et al.] // Iran J. Pediatr. - 2016. – Vol. 26, № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27617062#>

120. Filler G. Method of assessing renal function / G. Filler, A. Yasin, M. Medeiros // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 183-192.
121. Fiorini F. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy / F. Fiorini, L. Barozzi // *J. Ultrasound.* – 2007. – № 10. – P. 161-167.
122. FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center [Electronic resource] / S. Yılmaz Bengoa [et al.] // *Turk. J. Haematol.* – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27095144#>
123. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate / D.J. Askenazi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 661-666.
124. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI) / D.S. Cooper [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 21-29.
125. Fortenberry J.D. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment / J.D. Fortenberry, M.L. Paden, S.L. Goldstein // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 60, № 3. – P. 669-688.
126. Fuchs T.C. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know / T.C. Fuchs, P. Hewitt // *Biomark. Med.* – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 763-779.
127. Fulminant tumor lysis syndrome in acute myelogenous leukemia with inv (16) (p13; q22) / M.D. Sefrel [et al.] // *Eur. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 69. – P. 193-199.
128. Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose / R. Skinner [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 54, № 7. – P. 983-989.

129. Goldstein S.L. Acute kidney injury in children and its Potential Consequences in Adulthood / S.L. Goldstein // *Blood Purif.* – 2012. – Vol. 33. – P. 131-137.
130. Goldstein S.L. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? / S.L. Goldstein, P. Devarajan // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 29-40.
131. Goldstein S.L. Medication-induced acute kidney injury [Electronic resource] / S.L. Goldstein // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661440#>
132. Goldstein S.L. Pediatric Acute Kidney Injury / S.L. Goldstein // *US Nephrology Touch Briefings.* – 2008. – P. 43-45.
133. Gordillo R. Hyperglycemia and acute kidney injury in critically ill children / R. Gordillo, T. Ahluwalia, R. Woroniecki // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 9. – P. 201-204.
134. Hijiya N. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia / N. Hijiya, I.M. van der Sluis // *Leuk Lymphoma.* – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 748-757.
135. Ho J. Proteomics in acute kidney injury – current status and future promise / J. Ho, A. Dart, C. Rigatto // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 163-171.
136. Howard S.C. The Tumor Lysis Syndrome / S.C. Howard, J.P. Deborah, C.-H. Pui // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1844-1854.
137. Hypermagnesiuria and hypercalciuria in childhood leukemia: an effect of amikacin therapy / B. Wu [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1996. – Vol. 18, № 1. – P. 86-89.
138. Ifosfamide nephrotoxicity in children: a mechanistic base for pharmacological prevention / L. Hanly [et al.] // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 155-168.
139. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients / B.S. Lee [et.al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2001. – Vol. 16, № 10. – P. 796-799.

140. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children / R. Skinner [et al.] // *J. of Clinical Oncology*. – 1993. – Vol. 11, № 1. – P. 173-190.
141. IL-18 single nucleotide polymorphisms in hematologic malignancies with HLA matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / X. Cai [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. [Article in Chinese]. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P.215-220.
142. Imatinib is effective in a 12-month-old boy with chronic myelogenous leukemia: case report and literature review / Y. Pan [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi* [Chinese]. – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. 194-197.
143. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients / J. Mårtensson [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 576-581.
144. Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study / M. Di Nardo [et al.] // *Blood Purif*. – 2013. – Vol. 35, № 1-3. – P. 172-176.
145. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function / L. Hempel [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol*. – 2003. – Vol. 40, № 6. – P. 348-354.
146. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment / M. Zubowska [et al.] // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 35. – P. 811-818.
147. Interstitial nephritis developed during maintenance chemotherapy in a child with acute lymphocytic leukemia /Y. Morioka [et al.] // *Rinsho Ketsueki*. – 1988. – Vol. 29, № 11. – P. 2127-2131.
148. Is the Adolescent and Young Adult Cancer Survivor at Risk for Late Effects? It Depends on Where You Look / E.M. Barthel [et al.] // *J. Adolesc. Young Adult Oncol*. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 159-173.
149. Karimzadeh I. Comparison between a serum creatinine-and a cystatin C-based glomerular filtration rate equation in patients receiving amphotericin B / I. Karimzadeh, H. Khalili // *Daru*. – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 16.

150. Kęsy J. Genes and childhood leukemia [Electronic resource] / J. Kęsy, D. Januszkiewicz-Lewandowska // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2015. – Vol. 69. – P. 302-308. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748621#>
151. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Inter Suppl.* – 2012. – № 2, Iss. 1. – P. 1-126.
152. Kolenova A. Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia in Lymphoid Blast Crisis / A. Kolenova, K.W. Maloney, S.P. Hunger // *J. Pediatr. Hematol Oncol.* – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 193-195.
153. Kopecna L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia / L. Kopecna // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2001. – Vol. 102, № 8. – P. 357-360.
154. Krawczuk-Rybak M. Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children / M. Krawczuk-Rybak, M. Kuźmicz, J. Wysocka // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 782.
155. Krishnamurthy S. Definition and Etiology of Acute Kidney Injury in Children / S. Krishnamurthy, S. Mahadevan // *Indian pediatrics.* – 2011. – Vol. 48. – P. 744.
156. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors / E. Bárdi [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2004. – Vol. 43, № 6. – P. 668-673.
157. LEUKEMIA. ICCC I. SEER [Electronic resource] / M.A. Smith [et al.]. - *Pediatric Monograph. National Cancer Institute.* - C.17-34. - URL: <https://www.hem-aids.ru>
158. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer / L.A. Dekkers [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 922-929.

159. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience / F. Giona [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 170, № 3. – P. 398-340.
160. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children / M.P. Schuh [et.al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 56-61.
161. Luciano R.L. Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma / R.L. Luciano, U.C. Brewster // *Advances in Chronic Kidney Disease.* – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 27-35.
162. Madhusoodhan P.P. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia / P.P. Madhusoodhan, W.L. Carroll, T. Bhatla // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* – 2016. – Vol. 46, № 7. – P. 229-241.
163. Mammen C. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study / C. Mammen // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 523-530.
164. Management of Pediatric Tumor Lysis Syndrome / I. Tazi [et al.] // *Arab. J. Nephrology and Transplantation.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 147-154.
165. Mashhadi M.A. Low prevalence of high-dose methotrexate nephropathy in patients with malignancy / M.A. Mashhadi, M.A. Kaykhaei, H. Sanadgol // *Iran J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 105-109.
166. Massively enlarged kidneys due to leukemic infiltration in a child / M. Dogan [et al.] // *Europ. J. of General Medicine* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 114-117.
167. McMahon G.M. Biomarkers in Nephrology / G.M. Mc Mahon // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 165-178.
168. Methods to Estimate and Measure Renal Function (Glomerular Filtration Rate): A Systematic Review [Electronic resource] // Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2011 Mar. - SBU Yellow Report N 214. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153610>

169. Modification of the Schwartz equations for children increases their accuracy at eGFR > 60 mL/min/1.73 m² / K. Zachwieja [et al.] // *Ren. Fail.* – 2016. – Vol. 38, № 5. – P. 787-798.
170. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury / A. Akcan-Arikan [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 10. – P. 1028-1035.
171. Moffett B.S. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children / B.S. Moffett, S.L. Goldstein // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 856-863.
172. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 1-266.
173. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature / R.L. Ruebner [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 863-869.
174. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD [Electronic resource] / G.J. Schwartz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629-637. – URL: <http://jasn.org>
175. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance / U.B. Berg [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 1317-1326.
176. 1-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure / D.J. Askenazi [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 184-189.
177. O'Sullivan D. Late effects of chemotherapeutic agents on renal function in childhood cancer survivors: a review of the literature / D. O'Sullivan // *Ir. J. Med. Sci.* – 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339643>

178. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience [Electronic resource] / A.R. Mato [et al.] // *Blood*. – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601462#>
179. Palevsky P.M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / P.M. Palevsky [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61. – P. 649-672.
180. Pannu N. An overview of drug-induced acute kidney injury / N. Pannu // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 216-223.
181. Pat. US8277779 B2 USA. Compositions useful for reducing nephrotoxicity and methods of use thereof / Rowe V.D. – Publ. 02.10.2012
182. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach / N. Hijiya [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 4. – P. 392-399.
183. Pediatric chronic myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) and T lymphoblastic transformation: a case report / M. Lewen [et al.] // *Biomark Res.* – 2016. – Vol. 4. – P. 14.
184. Pediatric patients with multiorgan dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy / S.L. Goldstein [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 653-658.
185. Pediatric referens ranges for acute kidney injury biomarkers / M.R. Bennet [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 677-685.
186. Pharmacokinetic analysis of high-dose methotrexate treatments in children with hematologic malignancies / K. Csordás [et al.] // *Orvosi. Hetilap.* – 2011. – Vol. 152, № 40. – P. 1609-1617.
187. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children [Electronic resource] / H. Pottel // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115887>
188. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury [Electronic resource] / O.P. Mishra [et al.] // *Pediatr*

- Nephrol. – 2016. – URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-016-3445-y>
189. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome / M. Darmon [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 221-227.
190. Pui C.-H. Acute lymphoblastic leukemia / C.-H. Pui, L.L. Robison, A.T. Look // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1030-1043.
191. Ragab S.M. Evaluation of serum and urine fetuin-A levels in children with acute lymphoblastic leukemia during and after high-dose methotrexate therapy: Relation to toxicity / S.M. Ragab, E.A. Badr // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 78-91.
192. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury [Electronic resource] / J. McCaffrey [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496911#>
193. Renal and electrolyte disturbances in chronic myelogenous leukemia / Y. Kanno [et al.] // *Rinsho Ketsueki [Japanese]*. – 1992. – Vol. 33, № 9. – P. 1128-1135.
194. Renal function and low-molecular-weight proteins (cystatin C, β_2 -microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors / J. Stefanowicz [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 461-466.
195. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood / H. Sudour-Bonnange [et al.] // *Bull Cancer [French]*. – 2015. – Vol. 102, N 7-8. – P. 627-635.
196. Renal Late Effects in Patients Treated for Cancer in Childhood: A Report from the Children's Oncology Group / D.P. Jones [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 724-731.
197. Renal, gastrointestinal, and hepatic late effects in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only-a NOPHO-

- AML study / A.S. Skou [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61, № 9. – P. 1638-1643.
198. Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Z.P. Yu [et al.] // *Chin. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 29, № 11. – P. 946-951.
199. Risk factors for renal failure in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study / B.T. Fisher [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 655-661.
200. Rubnitz J.E. Childhood acute myeloid leukaemia / J.E. Rubnitz, H. Inaba // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 159. – P. 259-276.
201. Serum cystatin is a useful marker for the diagnosis of acute kidney injury in critically ill children: prospective cohort study / O.Y. Safdar [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 130.
202. Simsek A. New Biomarkers for the Quick Detection of Acute Kidney Injury / A. Simsek // *ISRN Nephrology.* – 2013. – P. 1-9.
203. Symons J.M. Moving beyond supportive care – current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury / J.M. Symons // *Pediatric Nephrology.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 173-181.
204. Thomas A. How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL? [Electronic resource] / A. Thomas // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2015. – P. 414-419. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637751#>
205. Tomaszewska B. Nephrotoxicity evaluation of cytostatic agents in children with acute lymphoblastic leukemia / B. Tomaszewska, W.M. Zoch-Zwierz // *Pediatr. Pol.* – 1995. – Vol. 70, № 11. – P. 915-920.
206. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care / J. McCaffrey [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1861-1871.

207. Unilateral hydronephrosis and renal damage after acute leukemia [Electronic resource] / E. Simanauskiene [et al.] // *Case Reports in Medicine*. – 2012. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/968491>
208. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W.K. Han [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 863-869.
209. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction / M. Conti [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 288-291.
210. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis / Y. Liu [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 1058-1067.
211. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study / D.C. Pedrosa [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2015. – Vol. 30. – P. 2207-2213.
212. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis / X. Lin [et al.] // *J. of Nephrology*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 7-16.
213. Uwaezuoke S.N. Acute kidney injury in children: Enhancing diagnosis with novel biomarkers / S.N. Uwaezuoke // *J. of Acute Disease*. – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 267-270.
214. Waikar S.S. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury / S.S. Waikar, J.V. Bonventre // *Nephron Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 109. – P. 192-197.
215. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? / J. Bacchetta [et al.] // *Clin. J. of the Amer. Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 6. – P. 552-560.
216. Zappitelli M. Estimating glomerular filtration rate in children at serial follow-up when height is unknown / M. Zappitelli, X. Zhang, B.J. Foster // *Clin. J. of the Amer. Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5. – P. 1763-1769.

217. Zielińska E. Role of GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphism in ifosfamide metabolism affecting neurotoxicity and nephrotoxicity in children / E. Zielińska, M. Zubowska, K. Misiura // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2005. – Vol. 27, № 11. – P. 582-589.