

На правах рукописи

Рябова Евгения Анатольевна

**ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМАМИ В
ДИНАМИКЕ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Воронеж 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Настаушева Татьяна Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Савенкова Надежда Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии

Мякова Наталья Валериевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением онкогематологии

Ведущая организация: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 25 декабря 2015 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета www.vrngmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Лимфомы у детей (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) в настоящее время одни из самых высококурабельных опухолей детского возраста. В структуре злокачественных новообразований детского возраста на долю лимфомы Ходжкина (ЛХ) приходится до 5-7%. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют 11-15% всех злокачественных опухолей детского возраста. Заболеваемость лимфомами варьирует в зависимости от возраста: дети до 10 лет чаще болеют неходжкинскими лимфомами, у подростков почти в два раза чаще встречается лимфома Ходжкина (Самочатова Е.В., 2013; Феоктистов Р.И. и соавт., 2010; Семочкин С.В. и соавт., 2008; Менткевич Г.Л., 2014).

Клинические проявления различных видов лимфом во многом обусловлены преимущественной локализацией и массой опухоли (Валиев Т.Т., 2014; Воробьев А.И., 2007; Барях Е.А. и соавт., 2010).

Поражение почек у детей с лимфомами могут быть обусловлены различными факторами, а именно:

- механическим действием опухоли и/или ее метастазов, приводящим к обструкции мочевых путей; сдавлению почечных сосудов опухолью и/или увеличенными лимфатическими узлами; специфической инфильтрацией почечной ткани;

- метаболическими и сосудистыми изменениями, связанными с опухолью: включающие синдром острого лизиса опухоли, уратную нефропатию, нефролитиаз, тромботическую микроангиопатию (Ворожейкина Е.Г. и соавт., 2005; Захарова Е.В. и соавт., 2009; Andreoli S.P., 2009; Лукина А.Е. и соавт., 2012).

В связи с внедрением в детскую онкологию интенсивного программного лечения и возможного развития токсического поражения почек, чрезвычайно важна ранняя диагностика поражения мочевой системы у детей с лимфомами с целью своевременной коррекции терапии и предупреждения развития острого повреждения почек (Huang S. et al., 2011; Cohen I. J., 2014; Hanly L. et. al., 2009). Проблема острого повреждения почек (ОПП) при ведении детей с диагнозом «лимфома» остается одной из самых актуальных.

Известно, что острое повреждение почек способствует увеличению длительности пребывания в стационаре пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а так же повышает риск летальности (Simsek A., 2013; Но J. et al., 2014; Хамин И.Г. и соавт., 2015).

В последние годы возрос интерес к поиску новых биомаркеров поражения почек, в том числе и острого повреждения почек (Савенкова Н.Д. и соавт., 2013; Symons J.M., 2014; Basu R.K. et. al., 2011; Копылова Ю. В. и соавт., 2010). Ведущее место среди них занимают такие показатели как, цистатин С и интерлейкин-18 (Tsigou E. et. al., 2013; Каюков И.Г. и соавт., 2012; Han W.K., 2012; Slocum J.L., 2012).

Однако имеются лишь единичные работы по диагностической и прогностической значимости этих биомаркеров для поражения почек у детей с лимфомами (Koksal Y. et. al., 2011; Blufpand H.N. et. al., 2011).

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей работы по раннему выявлению поражения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике, а именно: до, на фоне и после окончания полихимиотерапии для улучшения прогноза пациентов.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и профилактики поражения почек у детей с лимфомами в динамике на разных этапах стационарного наблюдения.

Задачи исследования

1. Исследовать показатели, отражающие изменения функции почек у детей с лимфомами в динамике: до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания интенсивной терапии.
2. Установить маркеры поражения почек у детей с лимфомами.
3. Выявить частоту поражения почек у детей с лимфомами в динамике: до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания интенсивной терапии.
4. Проанализировать связь поражения почек у детей с лимфомами с проводимой полихимиотерапией.
5. Выяснить диагностическое и прогностическое значение цистатина С и интерлейкина -18 сыворотки крови для поражения почек у детей с лимфомами.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное динамическое исследование показателей, отражающих функцию почек, у детей с лимфомами на этапах: до начала, на фоне проведения и после окончания интенсивной полихимиотерапии.

Показано, что поражение почек у детей с лимфомами характерно на этапе проведения полихимиотерапии и заключается в повышении уровней креатинина у 45,0% пациентов и/или мочевины у 75,0% пациентов, снижении скорости клубочковой фильтрации у 25,0% больных, снижении функции концентрирования, появлении протеинурии у 50,0% больных, гематурии у 22,5% пациентов, лейкоцитурии у 57,5 % больных; увеличения числа больных с артериальной гипертензией.

Поражение почек при НХЛ у детей на этапе полихимиотерапии выражено в большей степени, по сравнению с больными с ЛХ, что отражается в более высоком уровне мочевины, протеинурии, гематурии. У детей с НХЛ также чаще и в большей степени снижается рСКФ и функция концентрирования, увеличивается размер почек по данным УЗИ.

Выявлено, что ОПП токсического характера имело место только при НХЛ, сопровождаясь летальным исходом у большинства больных. В группе детей с ЛХ острое повреждение почек не зафиксировано.

Уровень цистатина С в сыворотке крови повышался в период проведения полихимиотерапии у детей с лимфомами. Определена его диагностическая значимость в комбинации с креатинином для оценки скорости клубочковой фильтрации.

Уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови нормализовались до исходного через 1 месяц после окончания полихимиотерапии у большинства детей с лимфомами. Сохраняющийся повышенный уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей после окончания химиотерапии, может быть связан с возможным формированием хронической болезни почек (ХБП) у этих пациентов.

Практическая значимость

Исследования уровня креатинина, мочевины, рСКФ, функции концентрирования, анализов мочи, УЗИ почек на различных этапах стационарного наблюдения детей с лимфомами позволяют выявить пациентов с поражением почек и своевременно корректировать проводимую терапию. Поражение почек у детей с ЛХ в период ПХТ не является тяжелым и имеет обратимый характер. Определение вышеуказанных показателей в динамике (до, на фоне и после проведения ПХТ) особенно важно для детей с НХЛ с целью выявления тяжелого токсического поражения почек, включая ОПП. Исследование цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомами целесообразно для повышения эффективности диагностики ОПП. Сохранение повышенного уровня цистатина С и интерлейкина-18 после окончания терапии лимфомы позволяет выделить группу риска по возможному развитию ХБП и проводить динамическое исследование показателей, отражающих функции почек, в дальнейшем.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается достаточной выборкой больных, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У большинства детей с лимфомами поражение почек развивается на фоне полихимиотерапии с восстановлением функции почек после ее окончания.

2. При лимфоме Ходжкина у детей поражение почек при проведении полихимиотерапии выражено умеренно, острое повреждение почек токсического характера не отмечено ни у одного больного.

При неходжкинских лимфомах поражение почек выражено в большей степени, острое повреждение почек наблюдалось почти у половины больных с летальным исходом у большинства из них.

3. Включение в обследование детей с лимфомами цистатина С и интерлейкина-18 сыворотки крови позволяет повысить эффективность

диагностики поражения почек у этих больных, тем самым скорректировать терапию для улучшения прогноза.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в проведении клинического обследования, лечения и динамического наблюдения пациентов с лимфомами. Проведено заполнение карт на каждого пациента с учетом поставленных задач исследования. Самостоятельно выполнены исследования по определению концентрации цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови. Сформирована компьютерная база клинико-лабораторных данных, проведена статистическая обработка полученных результатов с последующим анализом и интерпретацией.

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).

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК – 3, журнальных статей в других научных изданиях – 3, в тезисах – 3.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на _____ страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 46 рисунками. Список литературы включает 206 источников, из которых 56 отечественных и 150 зарубежных.

Автор выражает благодарность врачам и медсестрам онкогематологического отделения химиотерапии, сотрудникам БУЗ ВО «ВОДКБ№1», принимавшим участие в обследовании и лечении пациентов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

В исследование включено 40 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» в период с 01.2008г. по 01.2014г. с впервые установленным диагнозом «лимфома» в возрасте от 3,4 до 17,5 лет; медиана возраста составила $11,5 \pm 4,7$ лет. Среди детей было 17 (42,5%) девочек и 23 (57,5%) мальчика.

Пациенты были разделены на две группы, с учетом варианта лимфомы.

Первую группу составили 28 (70%) детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в возрасте от 4,7 до 17,5 лет (в среднем $12,9 \pm 4,7$ лет). Лечение детей с лимфомой Ходжкина проводилось преимущественно по протоколу DAL-HD - 90: мальчикам проводили 2 индукционных цикла ОЕРА, девочкам – ОРРА, с последующей консолидацией циклами СОРР. Так же лечение проводилось по протоколу - DAL-GPON-2002 и схемам ABVD, BEACOPP.

Лучевая терапия на зоны поражения проводилась в отделении лучевой терапии БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

Во вторую группу были включены 12 (30%) детей с неходжкинской лимфомой (НХЛ), в возрасте от 3,4 до 17,1 лет (в среднем $8,4 \pm 4,5$ лет). Лечение детей с неходжкинской лимфомой осуществлялось по протоколам группы БФМ: для В-клеточных НХЛ (NHL-BFM-90m, NHL-BFM - 2004m), для не-В-НХЛ, для АККЛ.

Перед началом лечения всем пациентам с лимфомами проводилось комплексное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, РКТ органов грудной и брюшной полости). С целью уточнения основного диагноза проведено морфологическое исследование костного пунктата, трепанобиоптата (при ЛХ), биоптата лимфатических узлов, гистологическое исследование субстрата опухоли, проводились так же цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследования. За нормальное артериальное давление (АД) принимали значение, которое находилось в пределах 10-89 перцентиля кривой распределения АД в популяции детей Воронежской области. Значения $АД \geq 95$ -го перцентиля оценивали как – артериальная гипертензия.

Всем больным с целью диагностики поражения мочевой системы проводился следующий комплекс обследования в динамике. Уровень креатинина сыворотки измерялся кинетическим методом Яффе. Измерения выполнялись на анализаторе Olympus (Япония). Исследование уровня мочевины проводилось уреазным методом. Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко.

Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетным методом по формуле Schwartz G.J.: $СКФ = \text{Рост (см)} / \text{Креатинин сыв. (мг \%)} \times \text{коэффициент}$,

где коэффициент равен 0,55 (дети 2–12 лет, девочки старше 12 лет) и 0,7 (мальчики старше 12 лет). Результат выражен в мл/мин/1,73 м².

С целью оценки концентрационной функции почек проводился анализ мочи по Зимницкому (в периоды без применения инфузионной терапии).

Бактериологическое исследование мочи проводилось с помощью оценки трехкратных посевов мочи на среды – кровяной агар, Urine Culture.

Стадию острого повреждения почек (ОПП) у детей с лимфомами определяли по критериям RIFLE (2004 г., табл. 1).

Таблица 1

RIFLE – классификация острого повреждения почек

	СКФ критерии	Критерии диуреза
Risk (риск)	Нарастание Scr x 1,5 или снижение СКФ более чем на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 6 часов
Injury (повреждение)	Нарастание Scr x 2 или снижение СКФ более чем на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 12 часов
Failure (недостаточность)	Нарастание Scr x 3 или снижение СКФ более чем на 75% или Scr > 4 мг/дл (> 354 мкмоль/л), с быстрым нарастанием > 0,5 мг/дл (> 44 мкмоль/л)	Диурез < 0,3мл/кг/час x 24 часов или анурия x 12 часов
Loss (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель	
ESKD (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.	

Для определения ОПП у пациентов мы оценивали уровень сывороточного креатинина и СКФ, так как диурез нами не мог использоваться в виду сопроводительной инфузионной терапии.

В качестве новых маркеров острого повреждения почек проведено количественное определение цистатина С в сыворотке крови «сэндвич» методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия), а так же количественное определение уровня интерлейкина – 18 в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США – Австрия).

Оценка результатов обследования больных, включенных в данную работу, проводилась на трех этапах пребывания больного в стационаре: при поступлении ребенка - до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания терапии, преимущественно в период ремиссии.

Таким образом, было проанализировано в динамике у 40 больных минимум 120 результатов каждого из вышеперечисленных показателей.

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.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки «Statistica 6.1». Для выявления значимых различий между зависимыми группами использовали t-критерий Стьюдента. В большинстве случаев были использованы непараметрические методы анализа: двухмерный дисперсионный анализ по Фридману (непараметрический ANOVA повторных измерений). Многофакторный анализ прогностических признаков выполнялся методом регрессии по Коксу. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводился с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей

Уровень **креатинина** сыворотки крови до начала терапии в общей группе больных составил $0,69 \pm 0,16$ мг%, на фоне интенсивной химиотерапии зафиксировано его повышение до $0,88 \pm 0,19$ мг% ($p < 0,05$), у 18 (45,0%) пациентов. После окончания терапии показатели креатинина вновь снизились до уровня $0,70 \pm 0,26$ мг% (рис. 1).

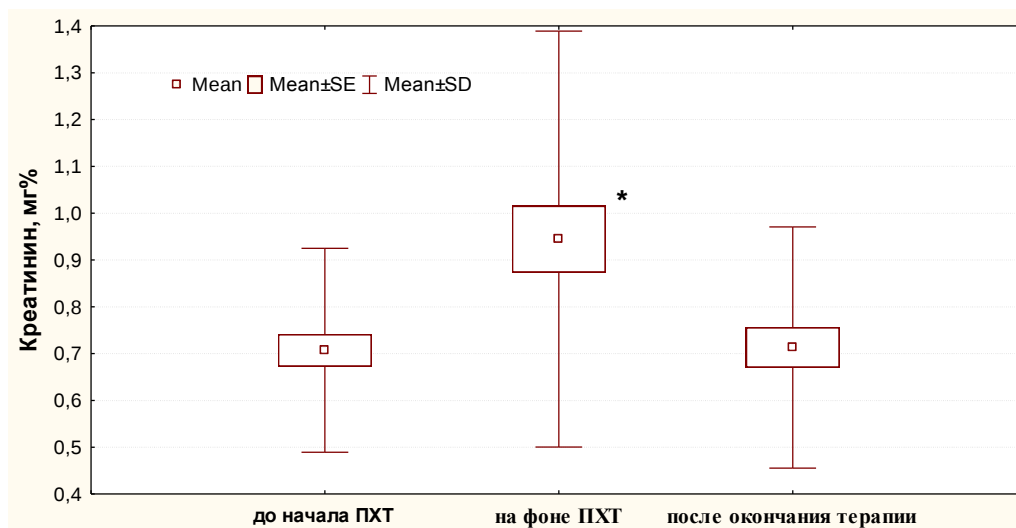


Рис. 1. Уровень креатинина сыворотки крови в динамике в общей группе детей с лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии

У детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар уровень креатинина составил $0,73 \pm 0,14$ мг%, значения выше нормы были зафиксированы у 5 (17,8%) пациентов. На фоне полихимиотерапии средний уровень креатинина повысился до $0,90 \pm 0,2$ мг% ($p < 0,05$); значения выше нормативных были отмечены уже у 14 (50,0%) детей. После окончания интенсивной терапии

креатинин сыворотки крови снизился до нормальных значений и составил $0,68 \pm 0,15$ мг%.

У детей с неходжкинскими лимфомами до начала химиотерапии уровень креатинина составлял $0,57 \pm 0,16$ мг% и не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов. На фоне проведения интенсивных блоков полихимиотерапии уровень креатинина повысился в среднем до $1,0 \pm 0,25$ мг%, превышая нормальные значения у 4 (33,3%) пациентов. После завершения лечения уровень креатинина составил в среднем $0,79 \pm 0,45$ мг% и был выше нормальных значений только у 1 (10%) из 10 пациентов, завершивших лечение.

Уровень **мочевины** до начала терапии в общей группе больных составил $4,4 \pm 1,5$ ммоль/л; на фоне интенсивного лечения зафиксировано его нарастание до $8,1 \pm 2,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), с превышением нормальных значений у 30 (75,0%) пациентов. После окончания интенсивной терапии показатели мочевины снизились и составили $4,6 \pm 2,7$ ммоль/л (рис. 2).

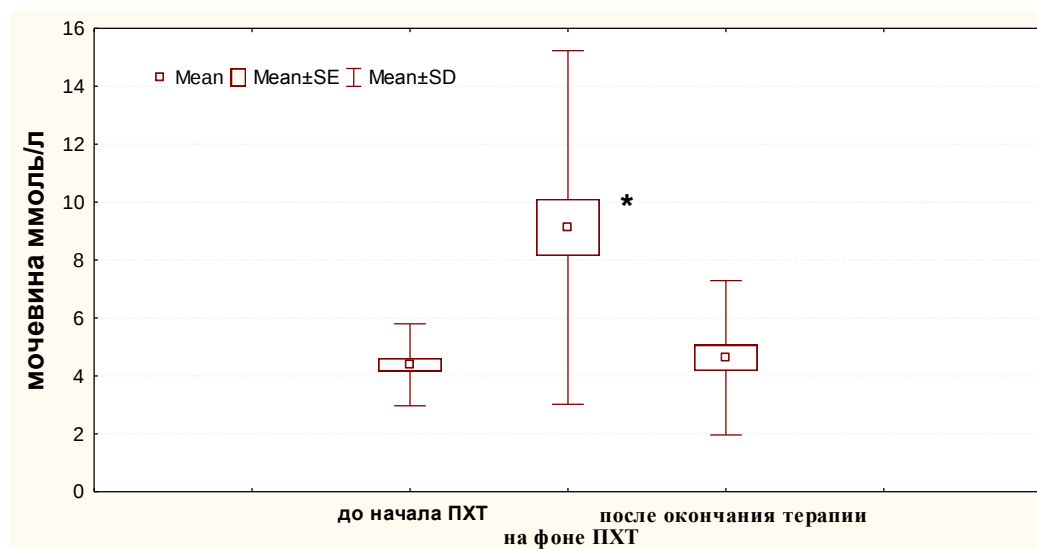


Рис. 2. Уровень мочевины в динамике в общей группе детей с лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии

У детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар среднее значение уровня мочевины составило $4,3 \pm 1,3$ ммоль/л, показатель выше нормы зафиксирован только у 1 (3,6%) пациента. На фоне блоков полихимиотерапии уровень мочевины повысился до $7,9 \pm 2,1$ ммоль/л ($p < 0,05$); значения выше нормальных были отмечены у 19 (67,8%) детей. На момент завершения интенсивной терапии средний уровень мочевины снизился до нормальных значений и составил $4,0 \pm 1,5$ ммоль/л.

У детей с неходжкинскими лимфомами при поступлении ребенка в стационар уровень мочевины составил $4,7 \pm 1,7$ ммоль/л, превышение нормы отмечено у 2 (16,7%) пациентов. На фоне проведения интенсивной терапии зафиксировано достоверное нарастание уровня мочевины до $12,3 \pm 2,2$ ммоль/л ($p <$

0,05), с максимальным уровнем 43 ммоль/л у пациентки на фоне острого повреждения почек. В 11 (91,7%) случаев дети с НХЛ имели высокий уровень мочевины на фоне проведения полихимиотерапии. В период ремиссии уровень мочевины снижался, составив в среднем $6,1 \pm 4,3$ ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных лимфомой до начала ПХТ составила $125,0 \pm 20,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, на фоне терапии она достоверно снижалась до $98,3 \pm 20,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, уровень ниже нормы наблюдался у 10 (25,0%) детей. В периоде после окончания терапии СКФ нормализовалась и составила $126,8 \pm 30,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 3).

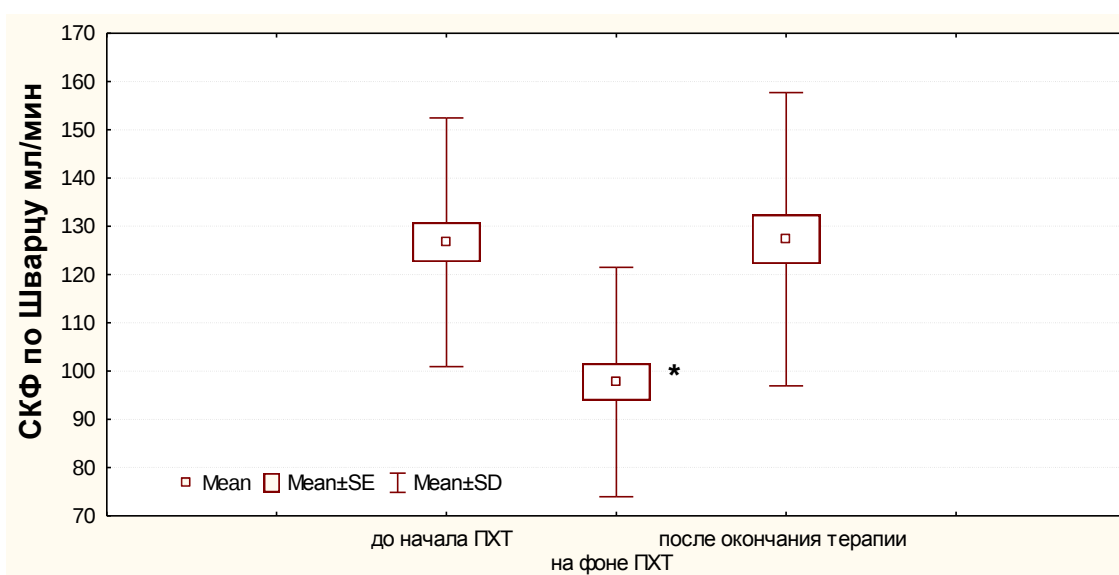


Рис. 3. рСКФ по Шварцу в общей группе больных с лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии

СКФ у детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии составила $123,9 \pm 23,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, на фоне проведения ПХТ средние значения СКФ снизились до $99,6 \pm 16,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. После окончания терапии среднее значение СКФ больных возросло до $134,2 \pm 25,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

Среднее значение СКФ у пациентов с неходжкинскими лимфомами до начала проведения интенсивной ПХТ составило $124,6 \pm 14,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, во время проведения терапии СКФ снижалась до $90,7 \pm 28,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, причем у 4 (33,3%) больных она составила менее 80 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. После окончания лечения СКФ возросла до $109,4 \pm 36,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, но была достоверно ниже, по сравнению с больными ЛХ.

Среднесуточная относительная плотность мочи у пациентов с ЛХ значимо не изменялась: 1021 ± 6 до начала терапии, 1020 ± 5 во время проведения полихимиотерапии и 1022 ± 5 после окончания лечения.

В группе пациентов с НХЛ до начала терапии относительная плотность мочи составила 1020 ± 6 , в период проведения интенсивного лечения отмечалось снижение плотности мочи до 1014 ± 6 , а после завершения ПХТ она вновь повысилась до 1018 ± 5 (рис. 4).

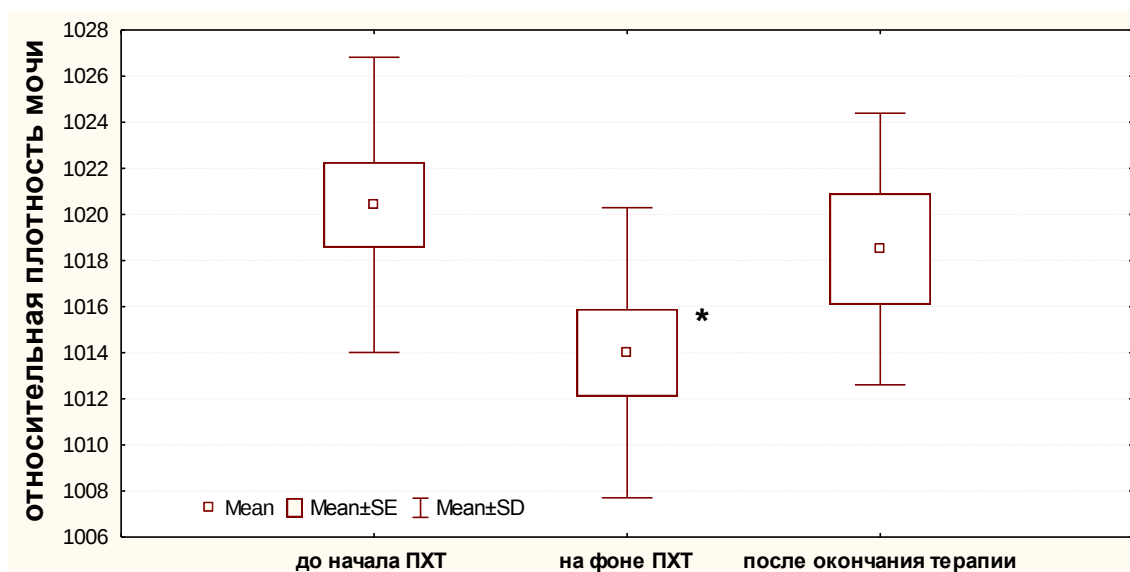


Рис. 4. Относительная плотность мочи у детей с неходжкинскими лимфомами

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с данными до начала и после окончания ПХТ

Мочевой синдром у больных с лимфомами в динамике

Необходимо отметить, что никто из обследованных нами больных в анамнезе не имел изменений в анализах мочи до дебюта лимфомы.

Уровень **протеинурии** в общей группе больных лимфомами, при поступлении в стационар, составил $0,03 \pm 0,01$ г/л, с достоверным нарастанием на фоне проведения полихимиотерапии до $0,10 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$). Протеинурия выше нормы отмечена у 20 (50,0%) больных в период проведения полихимиотерапии. После окончания лечения средний уровень белка в моче составил $0,013 \pm 0,01$ г/л (рис. 5).

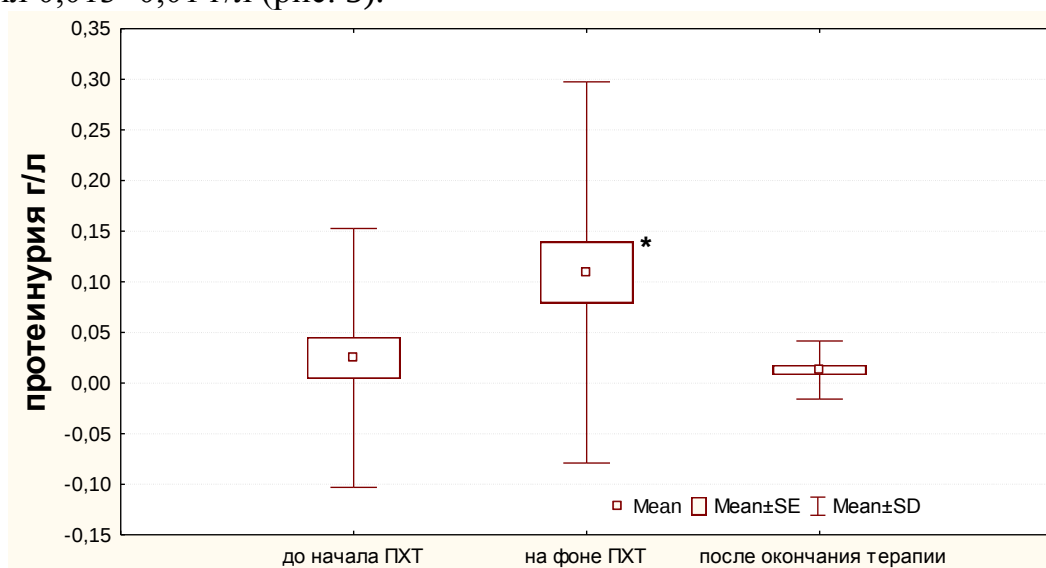


Рис. 5. Уровень протеинурии в общей группе больных с лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии

Уровень протеинурии у детей с лимфомой Ходжкина до начала химиотерапии составил $0,03 \pm 0,01$ г/л. Протеинурия выше нормы выявлена у 1 ребенка (3,6%). На фоне проведения химиотерапии протеинурия составила $0,09 \pm 0,03$ г/л, ее повышенный уровень зафиксирован у 13 (46,4%) пациентов. После окончания терапии только у 1 (3,8%) ребенка из 26 пациентов, завершивших лечение, уровень белка был выше нормы.

В группе больных с неходжкинскими лимфомами до начала терапии уровень белка в моче составил $0,005 \pm 0,01$ г/л, ни у одного больного не превышая нормальных значений. На фоне проведения интенсивного лечения зафиксирован уровень протеинурии, в среднем до $0,16 \pm 0,06$ г/л, у 7 (58,3%) пациентов протеинурия была выше нормальных значений. У 2-х из 10 (22,0%) детей, закончивших лечение, сохранялась протеинурия в первый месяц после окончания полихимиотерапии.

Уровень гематурии в общей группе больных лимфомами до начала интенсивной терапии составил $3,6 \pm 0,17 \cdot 10^6/\text{л}$, на фоне полихимиотерапии отмечалось ее нарастание до $12,3 \pm 2,3 \cdot 10^6/\text{л}$ ($p < 0,05$), превышая норму у 9 (22,5%). После лечения показатели гематурии не превышали нормальных значений $0,08 \pm 0,18 \cdot 10^6/\text{л}$ (рис. 6).

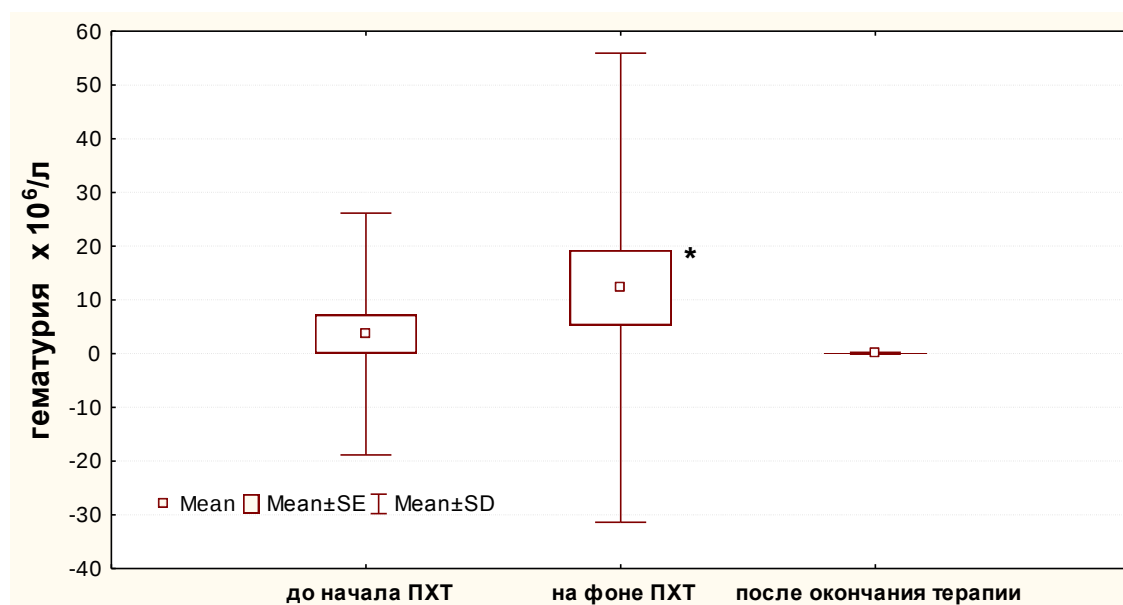


Рис. 6. Уровень гематурии в общей группе больных лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем после окончания терапии

У больных с лимфомой Ходжкина до начала лечения уровень гематурии в среднем составил $5,3 \pm 27,0 \cdot 10^6/\text{л}$ и был выше нормы у 1-го ребенка (3,6%). На фоне терапии в среднем по группе уровень эритроцитов в моче составил $4,4 \pm 12,8 \cdot 10^6/\text{л}$, у 7 (25,0%) детей была зафиксирована микрогематурия. После лечения показатели эритроцитов в моче были в пределах нормы $0,1 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{л}$ ($p < 0,05$).

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала лечения гематурия не выявлена ни у одного больного; в среднем уровень эритроцитов в моче составил $0,01 \pm 0,04 \cdot 10^6/\text{л}$. На фоне химиотерапии гематурия зафиксирована у 2 (16,6%) пациентов до $32,3 \pm 23,2 \cdot 10^6/\text{л}$, причем у одного ребенка отмечалось почечное кровотечение после 6-го блока интенсивной терапии. После завершения терапии основного заболевания гематурия не выявлялась, средний уровень эритроцитов в моче составил $0,06 \pm 0,01 \cdot 10^6/\text{л}$.

В общей группе больных с лимфомами до начала терапии уровень **лейкоцитов** мочи составил $2,3 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{л}$, на фоне проведения терапии он возрос до $15,4 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{л}$, наблюдаясь выше нормы у 23 (57,5 %) пациентов, после лечения снизившись до $10,4 \pm 0,5 \cdot 10^6/\text{л}$.

У больных с лимфомой Ходжкина уровень лейкоцитов в моче до начала лечения составил $9,6 \pm 35,9 \cdot 10^6/\text{л}$, патологическая лейкоцитурия выявлена в 2-х (7,1%) случаях. На фоне терапии средний уровень лейкоцитов в моче повысился до $16,1 \pm 56,1 \cdot 10^6/\text{л}$, патологическая лейкоцитурия отмечена у 15 (53,5%) пациентов. После окончания лечения уровень лейкоцитов в моче снизился, составив $4,4 \pm 15,9 \cdot 10^6/\text{л}$, патологическая лейкоцитурия сохранялась у 3-х (11,5%) больных.

У больных с неходжкинскими лимфомами до начала лечения уровень лейкоцитов в моче составил $0,4 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{л}$. На фоне интенсивной терапии патологическая лейкоцитурия зафиксирована у 8 из 12 (66,7%) пациентов, уровень ее составил в среднем $13,2 \pm 6,0 \cdot 10^6/\text{л}$. Патологическая лейкоцитурия отмечалась у 2 из 10 (20,0%) больных, завершивших лечение (рис. 7).

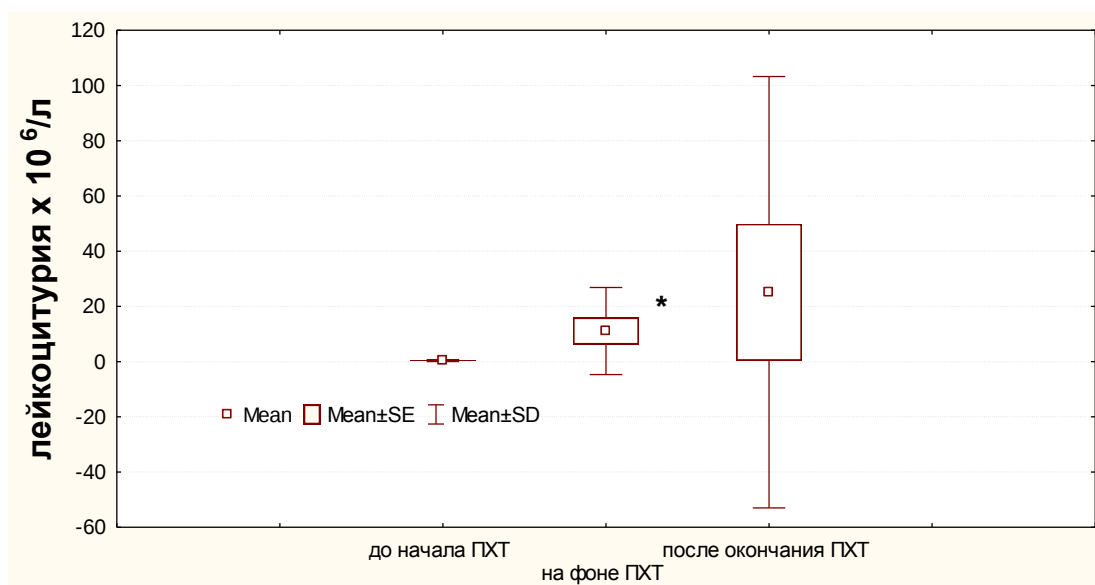


Рис. 7. Уровень лейкоцитурии у больных с неходжкинскими лимфомами

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

Присоединение инфекции мочевой системы на фоне терапии происходило достаточно редко – всего у 4 больных (10,3%); после окончания терапии бактериурия фиксировалась только у 1 больного.

До начала полихимиотерапии **артериальная гипертензия (АГ)** зарегистрирована у 4 (10,0%) пациентов. На фоне терапии АГ зафиксирована у 12 (30,0%) больных. После окончания лечения только у 1 (2,8 %) ребенка из 35 пациентов, завершивших лечение, отмечалась АГ.

При поступлении в стационар увеличение размеров почек у детей с лимфомой Ходжкина, было выявлено у 9 (32,1 %) пациентов, с неходжкинской лимфомой у 6 (50,0%) пациентов. На фоне полихимиотерапии увеличение в размерах почек сохранялось в группе больных с ЛХ у 6 (21,4%) больных, а при НХЛ увеличение почек отмечено у 8 (66,7%) пациентов ($p < 0,05$). При обследовании 35 детей после окончания лечения увеличение размеров почек сохранялось у 3 (11,5%) пациентов с ЛХ и у 3 (33,3%) пациентов с НХЛ.

Новые маркеры поражения почек при лимфомах у детей Цистатин С у детей с лимфомами в динамике

Мы установили, что уровень цистатина С сыворотки крови до начала терапии у детей в общей группе больных с лимфомами составил $0,92 \pm 0,22$ мг/л, на фоне интенсивного лечения он увеличился до $1,36 \pm 0,48$ мг/л. Максимально часто уровень цистатина С превышал нормальные значения, в период проведения ПХТ: у 12 (30,0%) пациентов. После окончания терапии показатели цистатина С сохранялись на уровне $1,30 \pm 1,10$ мг/л и практически соответствовали периоду интенсивной терапии.

Уровень цистатина С крови в группе детей с ЛХ до лечения в среднем составил $0,90 \pm 0,27$ мг/л и не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов, на фоне терапии он увеличился до $1,53 \pm 0,56$ мг/л, повышенный уровень цистатина С в этот период выявлен у 7 (25,0%) больных. В первый месяц после окончания лечения получено достоверное снижение уровня цистатина С до $0,89 \pm 0,34$ мг/л. В период стойкой ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С оставался в пределах нормальных значений у всех пациентов и не превышал в среднем $0,88 \pm 0,14$ мг/л (рис. 8).

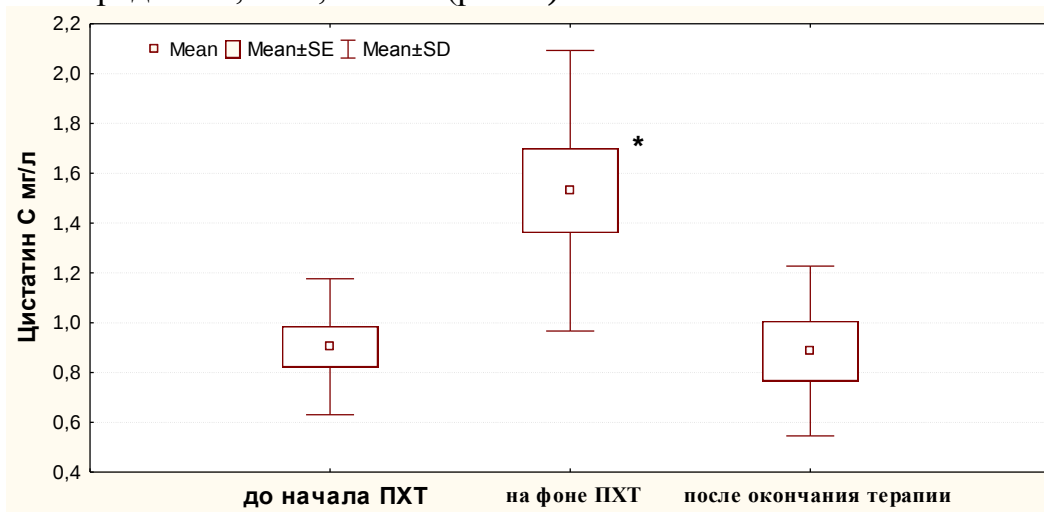


Рис. 8. Уровень цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомой Ходжкина

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала и после окончания ПХТ

Максимальное значение уровня цистатина С при ЛХ зафиксированы после проведения 2-го блока СОРР и ВЕАСОРР; обе схемы лечения включают в себя циклофосфамид (рис. 9).

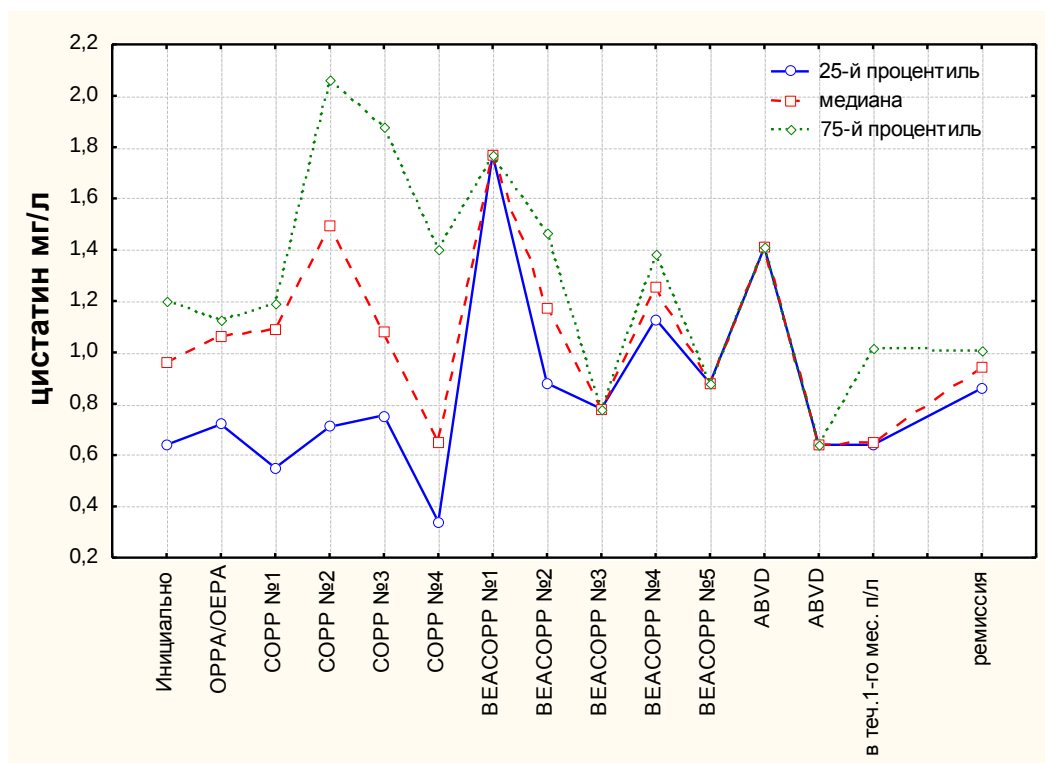


Рис. 9. Уровень цистатина С в сыворотке у детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения различных схем полихимиотерапии

У детей с НХЛ средний уровень цистатина С до начала терапии составил $0,95 \pm 0,14$ мг/л и был в пределах нормативных значений у всех пациентов, на фоне терапии он увеличился до $1,16 \pm 0,29$ мг/л, оказавшись повышенным у 5 (41,7%) больных. В первый месяц без применения интенсивного лечения продолжалось некоторое нарастание уровня цистатина С, который составил $1,78 \pm 1,48$ мг/л. Значимое повышение уровня цистатина С в группе детей с НХЛ после окончания терапии было особенно заметно у 3 пациентов: у 2-х на фоне инфекционного процесса и у 1-го на фоне полиорганной недостаточности с развитием острого повреждения почек. У данного больного уровень цистатина С в сыворотке крови повысился до 5,03 мг/л. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С сыворотки не превышал $1,01 \pm 0,27$ мг/л.

При оценке динамики уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с НХЛ на фоне применения различных схем ПХТ с применением метотрексата, ифосфамида и циклофосфамида выявлено более высокое нарастание уровня цистатина С у больных во время одновременного применения метотрексата с циклофосфамидом, по сравнению с данными при одновременном применении метотрексата с ифосфамидом.

Мы провели расчет СКФ у больных с лимфомами различными методами с включением уровня цистатина С, наряду с креатинином и ростом ребенка. Определено достоверное снижение рСКФ у больных на фоне ПХТ при применении всех расчетных методов (табл. 3).

Таблица 3.

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) у детей с лимфомами в динамике с использованием различных формул

Формула	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Zappitelli M. и соавт. [2006]	92,3±18,9	65,9±15,9*	85,2±28,4
Bouvet Y. и соавт. [2006]	75,0±33,8	54,7±26,5*	68,5±8,6
Schwartz G.J. и соавт. [2009]	141,3±23,8	103,1±16,9*	132,0±36,0

Примечание: *достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с периодом до начала полихимиотерапии

Интерлейкин - 18 (IL-18) у детей с лимфомами в динамике

Установлено, что средний уровень IL-18 в сыворотке крови в общей группе пациентов с лимфомами до начала терапии составил 525,02±106,44 пг/мл. На фоне полихимиотерапии уровень IL-18 увеличился до 963±196,14 пг/мл. Так же как и цистатин С, уровень IL-18 максимально часто превышал нормальные значения в период ПХТ: у 25 (62,5%) пациентов. После окончания терапии отмечено снижение уровня IL-18 до 759±277,63 пг/мл.

В группе детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии уровень IL-18 в крови составил 680,19±152,87 пг/мл и был выше референтных значений у 14 (50,0%) первично госпитализированных детей. На фоне интенсивной терапии выше нормативных значений IL-18 отмечался у 18 (64,3 %) больных и составил 1060,65±322,06 пг/мл, что было достоверно выше инициальных значений. При определении в сыворотке крови IL-18 у детей с доказанной ремиссией, после окончания терапии установлено, что значения данного биомаркера снизились, средний его уровень составил 443,21±151,37 пг/мл ($p < 0,05$) и только у 4 (18,2%) детей уровень IL-18 сохранялся высоким.

У детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения полихимиотерапии наибольший уровень интерлейкина-18 отмечен на 3-м месяце интенсивного лечения с применением схем, включающих циклофосфамид (СОРР, ВЕАСОРР).

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала терапии концентрация IL-18 в сыворотке крови составила 281,6±71,61 пг/мл, только у 4 (36,4%) пациентов она была выше референтных значений; на фоне терапии уровень IL-18 в сыворотке увеличился до 845,4±203,45 пг/мл, оказавшись повышенным у 7 (63,6%) больных. После окончания терапии концентрация IL-18 сохранялась высокой у 2 (22,2%) детей и составила 1128 ± 564,03 пг/мл (рис. 10).

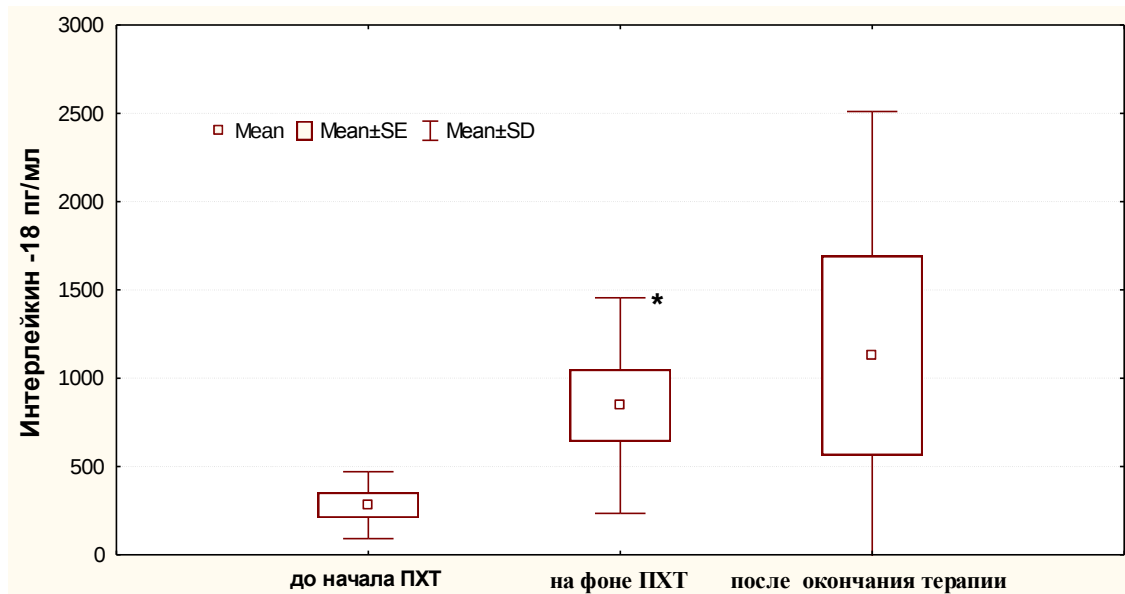


Рис. 10. Уровень IL-18 в сыворотке крови детей с неходжкинскими Лимфомами

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

У детей с НХЛ нарастание показателей интерлейкина -18 в сыворотке крови выявлено на 3-м и 6-м месяце интенсивной полихимиотерапии с включением таких нефротоксичных препаратов таких как: метотрексат, ифосфамид, циклофосфамид.

При проведении анализа истории болезни 250 госпитализаций 40 пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами от первичной госпитализации ребенка в стационар до достижения ремиссии или возникновения неблагоприятного события – прогрессия/смерть установлено, что **острое повреждение почек (ОПП)** зафиксировано у 5 (12,5 %) детей. В первой группе – у 28 пациентов с ЛХ на всех этапах стационарного наблюдения ОПП не выявлено. У пациентов с НХЛ острое повреждение почек установлено в основном на этапе проведения интенсивной полихимиотерапии. В этой группе (12 детей с НХЛ) острое повреждение почек развилось у 5 (41,7%) пациентов. С учетом классификации острого повреждения почек – стадия «повреждение» (Injury) зафиксирована у 3 из 12 детей с НХЛ, двое из которых живы и один пациент умер. Стадия острого повреждения почек в виде «недостаточности» (Failure) выявлена у 2-х из 12 пациентов с последующим наступлением смерти у обоих.

На рис. 11 представлена динамика уровней креатинина и цистатина С у пациента с ОПП.



Рис. 11. Уровень креатинина (мг%) и цистатина С (мг/л) в сыворотки крови у больного неходжкинской В-лимфомой

Таким образом, нами установлено, что больные с лимфомами представляют группу риска по развитию токсического (лекарственного) поражения почек - от минимальных изменений, не влияющих на состояние пациента, до изменений, приводящих к летальному исходу. Максимально тяжелое поражение почек имеют дети с неходжкинскими лимфомами на этапе полихимиотерапии, особенно при одновременном применении высоких доз метотрексата и циклофосфамида. Данная группа больных требует обязательной нефропротективной терапии и увеличения объема инфузионной терапии до 5 л/м². Пациенты с сохраняющимся повышенным уровнем цистатина С и интерлейкина-18 в крови после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения, и, возможно, нефропротективной терапии, как возможная группа риска по развитию ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Поражение почек у детей с лимфомами выявлено на этапе проведения полихимиотерапии и заключалось в повышении уровня креатинина у 45,0% больных, мочевины у 75,0% больных, снижении СКФ у 25,0% больных, появлении протеинурии у 50,0% больных, гематурии у 22,5%, лейкоцитурии у 57,5 % больных. На фоне полихимиотерапии артериальная гипертензия зафиксирована у трети больных.
2. Поражение почек на фоне ПХТ было более выражено у детей с НХЛ по сравнению с пациентами с ЛХ и состояло в более частом повышении уровня мочевины, более частом снижении рСКФ и относительной плотности мочи.
3. Увеличение размеров почек по данным УЗИ максимально часто выявлено на этапе полихимиотерапии: у детей с НХЛ в 66,7% случаев (у 8 из 12 пациентов), при ЛХ в 21,4% случаев (у 6 из 28 пациентов).

4. Острое повреждение почек у детей с лимфомами выявлено в 12,5% (у 5 из 12 пациентов) в основном на этапе проведения полихимиотерапии. Летальный исход при НХЛ был только у больных, развивших острое повреждение почек.
5. Уровень цистатина С повышался у 30,0% пациентов с лимфомами на этапе ПХТ, он также являлся значимым маркером для оценки расчетной СКФ по формулам Zappitelli М и соавт. (2006), Bouvet Y. и соавт. (2006) и Schwartz G.J. и соавт. (2009) вместе с уровнем креатинина сыворотки и ростом ребенка.
6. Уровень цистатина С на этапе полихимиотерапии у пациентов с НХЛ повышался значимо чаще (в 41,7% случаев), чем у пациентов с ЛХ (в 25,0% случаев). После окончания терапии (в 1-й месяц) уровень цистатина С сыворотки крови сохранялся повышенным преимущественно у детей с НХЛ, по сравнению с пациентами при ЛХ ($p < 0,05$). Уровень интерлейкина-18 нарастал на фоне полихимиотерапии у 62,5% больных и сохранялся высоким после проведения полихимиотерапии у 17,1% детей с лимфомой. Сохраняющееся повышение уровня цистатина С и интерлейкина-18 может прогнозировать формирование хронической болезни почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния функции почек у детей с лимфомами необходимо проводить динамическое исследование уровня креатинина, мочевины, СКФ, функции концентрирования, общего анализ мочи, УЗИ почек до начала, на фоне и после окончания полихимиотерапии. Включение в исследование уровня цистатина С сыворотки крови увеличивает информативность в отношении поражения почек у детей на этапе ПХТ.
2. Исследования креатинина крови, СКФ, цистатина С сыворотки крови в динамике проведения полихимиотерапии позволяет выделить группы риска по развитию ОПП различной степени тяжести и своевременно проводить нефропротективную терапию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами не менее 3л/м²/сут. с добавлением раствора 5%NaHCO₃, применение аллопуринола, разбуриказы). Особое значение исследование вышеуказанных показателей имеет у детей с неходжкинскими лимфомами.
3. Для более точного расчета СКФ у детей лимфомами при подозрении на острое повреждение почек целесообразно включать в формулу расчета, кроме креатинина и роста ребенка, уровень цистатина С сыворотки крови - по Schwartz G.J. (2009); Zappitelli M. (2006); Bouvet Y. (2006).
4. Пациенты с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и интерлейкина-18 в крови через 1 месяц после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения, и, возможно, нефропротективной терапии, как возможная группа риска по развитию ХБП.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поражение почек при лимфомах и гемобластозах / Е.А. Рябова, Е.А. Гревцева, Т.Л.Настаушева, Г.Г. Волосовец, Н.В. Брежнева // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию юбилею доцента кафедры

- детских инфекционных болезней ВГМА им. Н.Н. Бурденко Коноплиной Л.М. – Воронеж, 2012. – С. 99-101.
2. **Рябова Е.А. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 64-69.**
 3. Успехи и проблемы современной онкологии: монография / под ред. В.П.Волкова. – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. – 108 с.
 4. Рябова Е.А. Экскреция солей с мочой у детей с лимфомами / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева// Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XIII Российского конгресса, раздел: педиатрия, Москва, 21-23 октября 2014. – Москва, 2014. – С. 112.
 5. Рябова Е.А. Заболеваемость различными формами лимфом у детей / Е.А.Рябова // Онкопедиатрия: тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16-18 сентября 2014. – Москва, 2014. – №3. – С. 73.
 6. Гревцева Е. А. Поражение почек при лейкозах у детей /Е.А. Гревцева, Т.Л. Настаушева, Е.А. Рябова // Достижения и перспективы педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко: материалы юбилейной научной конференции посвященной 80-летию педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2013. – С. 32-48.
 7. Лимфомы у детей Воронежской области /Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина, М.А. Соловьева, М.В. Белянская, Г.В. Трубникова, Н.В. Брежнева // Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход: сборник материалов VI межрегионального совещания НОДГО, Москва, 4-7 июня 2015. – Москва, 2015. – С.23.
 8. **Рябова Е.А. Динамика содержания цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей с лимфомами /Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева, Д.В. Василенко, М.С. Адуев, Г.Г. Волосовец // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 273-282.**
 9. **Рябова Е.А. Цистатин С и интерлейкин-18 – биомаркеры поражения почек у детей с лимфомами и лейкозами / Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Е.А. Гревцева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 430-435.**

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЛХ	- лимфома Ходжкина
НХЛ	- неходжкинские лимфомы
ОПП	- острое повреждение почек
РКТ	- рентгеновская компьютерная томография
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ХБП	- хроническая болезнь почек
ABVD	- адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин

BFM	- исследовательская группа Berlin-Frankfurt-Munster NHL-BFM-90/95; В -NHL - 2004m – протоколы лечения неходжкинских лимфом из В- и Т- клеток
BEACOPP	- блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон
DAL	-Deutsche Arbeitsgemeinschaft fur Leukamieforschung und behandlung in Kindersalter – немецкая группа по исследованию лейкемий у детей (DAL-HD – 90/95; DAL-GPOH-2002) - протоколы лечения лимфомы Ходжкина
ELISA	- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (иммуноферментный анализ)
IL-18	- интерлейкин – 18
OEPA	- винкристин,этопозид,преднизолон,доксорубицин
OPPA	- винкристин, прокарбазин,преднизолон, доксорубицин
COPP	- циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин