© К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, Б.В. Афанасьев, А.В. Смирнов, 2018

УДК [612.119-089.843-06 : 616.61-001-036.11]-036.88

Для цитирования: Смирнов К.А., Добронравов В.А., Афанасьев Б.В., Смирнов А.В. Острое повреждение почек независимо связано с общей смертностью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Нефрология 2018; 22 (6): 30–37. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-30-37

For citation: Smirnov K.A., Dobronravov V.A., Afanasiev B.V., Smirnov A.V. Acute kidney injury is independently associated with all-cause mortality following hematopoietic stem cell transplantation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 30–37 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-30-37

К.А. Смирнов^{1,3}, В.А. Добронравов^{1}, Б.В. Афанасьев^{1,3}, А.В. Смирнов¹*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК НЕЗАВИСИМО СВЯЗАНО С ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

K.A. Smirnov^{1,2}, V.A. Dobronravov¹, B.V. Afanasiev^{1,3}, A.V. Smirnov¹

ACUTE KIDNEY INJURY IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE MORTALITY FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

¹Nephrology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg Medical University; ²Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care of Pavlov First Saint Petersburg Medical University; ³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First Saint Petersburg Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить ассоциировано ли развитие острого повреждения почек в раннем периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) со смертностью больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В открытое наблюдательное проспективное исследование включены 90 больных (46 мужчин и 44 женщины), которым была выполнена аллогенная ТГСК. За 7 дней до ТГСК (неделя 0), на 1–5-й неделях посттрансплантационного периода выполняли мониторинг и оценку клинико-лабораторных показателей. Диагностику и стратификацию тяжести острого повреждения почек (ОПП) проводили согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Регистрировали смерти от всех причин в течение одного года посттрансплантационного наблюдения. Связь ОПП с риском смерти оценивали в анализах кумулятивной выживаемости и мультивариантных регрессионных моделях Кокса с коррекцией по другим существенным клиническим факторам. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Острое повреждение почек было выявлено у 67 из 90 больных (74 %). У подавляющего числа пациентов (84 %) имело место ОПП 1 стадии (KDIGO). Острую дисфункцию почек 2 и 3 стадии (KDIGO) перенесли 16 % больных. Заместительная почечная терапия применена у 4 (6 %) больных с ОПП. Кумулятивная выживаемость после ТГСК составила 75 %. В период наблюдения (1 год после ТГСК) зарегистрировано 28 смертельных исходов (31 %). Развитие острой дисфункции почек после ТГСК связано со значительным снижением кумулятивной выживаемости пациентов. При множественном регрессионном анализе ОПП имело прямую, достоверную связь с относительным риском смерти в течение 1 года после ТГСК, независимую от других клинических параметров. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Острое повреждение почек может рассматриваться как клинический предиктор неблагоприятного исхода аллогенной ТГСК, учитывая независимую связь этого осложнения с увеличением общей смертности больных в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: острое повреждение почек, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, смертность, выживаемость, факторы риска

ABSTRACT

THE AIM. To determine clinical value of acute kidney injury (AKI) in the setting of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for mortality along posttransplant period. **PATIENTS AND METHODS.** Ninety hematopoietic stem cell transplantat (HSCT) recipients (46 males, 44 females) were enrolled in the observational prospective study. Clinical and laboratory data were monitored and assessed 7 days prior to HSCT (week 0), on the posttransplant weeks 1, 2, 3, 4 and 5. AKI was diagnosed according to KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guidelines. All-cause mortality was registered along 1 year of posttransplant period. AKI associations with death risk were estimated in cumulative survival analysis and Cox multivariate regression models adjusted for other confounders. **RESULTS.** AKI was diagnosed in 67 (74%)

*Добронравов В.А. 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.
Тел.: 8(812) 234-66-56, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

out of 90 patients. The majority of patients (84%) suffered from AKI 1 stage (KDIGO). AKI 2+3 stage (KDIGO) was found in 16% of patients. Renal replacement therapy was used in 4 (6%) patients with AKI. Cumulative survival rate following HSCT reached 75%. 28 deaths (31%) were registered within 1 year following HSCT. AKI was associated with lower cumulative survival following HSCT. AKI was independently associated with the risk of death according to multivariate Cox regression analyses adjusted for other confounders. **CONCLUSION.** AKI may be considered as a significant clinical predictor of unfavorable allogeneic HSCT outcome, taking into account its independent association with increased risk of posttransplant all-cause mortality.

Keywords: acute kidney injury, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mortality, survival, risk factors

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является значимой междисциплинарной проблемой современной медицины, учитывая его высокую распространенность и ассоциацию с неблагоприятными исходами течения различных заболеваний [1]. Хорошо известна роль острой дисфункции почек в удлинении сроков госпитализации больных, существенном увеличении смертности, развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и ее осложнений, а также в закономерном увеличении затрат на лечение [2–4].

Заболеваемость ОПП у пациентов, перенёсших ТГСК существенна [5–7] и достигает 70 %, а его развитие также имеет немаловажное значение в отношении увеличения посттрансплантационной летальности [8], затрат на лечение, последующего формирования ХБП [9]. Таким образом, ОПП может быть одним из факторов, связанных с увеличением рисков смерти больных при ТГСК и снижающим эффективность данной лечебной технологии. Представленное исследование проведено с целью проверки этой нулевой гипотезы, тем более, что подобного рода данные немногочисленны, а в отечественной литературе до настоящего времени отсутствовали.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-демографическая характеристика больных.

Данное открытое одноцентровое проспективное обсервационное исследование выполнено на базе Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой и Научно-исследовательского института Нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, одобрено этическим комитетом учреждения. В исследование включены 90 пациентов, которым была выполнена аллогенная ТГСК в период с 2013 по 2015 г.

Критерием включения была планируемая ТГСК.

Критериями невключения были: ОПП на мо-

мент ТГСК (до проведения процедуры кондиционирования), хроническая болезнь почек, недостаточность другого органа (органов) на момент трансплантации, возраст моложе 18 лет, наличие коморбидности, которая могла бы влиять на функцию почек (сахарный диабет тип 1 и 2, артериальная гипертензия, ИБС, гепатиты В и С до ТГСК) либо ТГСК, выполняемая как терапия отчаяния в связи с тяжестью основного заболевания.

Основные клинические и демографические показатели обследуемой группы представлены в табл. 1.

Регистрировали нижеследующие клинические параметры на момент включения в исследование:

- параметры реципиента: пол, возраст на момент ТГСК, наличие ТГСК в анамнезе, количество курсов химиотерапии до ТГСК, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (наличие любого из условий: IgM+, IgG+, ПЦР+), базальная функция почек;

- параметры донора: пол, ЦМВ инфекция, наличие родственной связи с реципиентом;

- совместимость реципиента и донора по системе HLA (полная: 10/10; неполная: 8–9/10 совпадений генов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1);

- диагноз основного заболевания;

- результаты лечения основного заболевания на этапе до ТГСК: наличие и характер ремиссии – полная/неполная (полная клинико-гематологическая ремиссия – нормализация клинической симптоматики, показателей периферической крови (отсутствие бластов) и миелограммы (содержание бластных клеток менее 5 %)/неполная клинико-гематологическая ремиссия – достигнутое на фоне терапии состояние, при котором нормализуется клинический статус и гемограмма, однако в миелограмме отмечается до 20 % бластов); наличие минимальной остаточной болезни [11]);

- тип кондиционирования (миелоаблативный/немиелоаблативный).

Период проспективного наблюдения составил 6 нед и включал: неделю 0 (до выполнения про-

Таблица 1 / Table 1

**Клинические и демографические данные
больных с ТГСК (n=90)**
Patient's characteristics at baseline (n=90)

Показатель	N больных (%) или M±SD
Пол (Ж/М)	44/46 (49/51)
Средний возраст, лет	33,8±11,9
Режим кондиционирования (МА/НМА)	26/64 (29/71)
Основной диагноз:	
ХЛ	7 (8)
ОМЛ	37 (41)
ОЛЛ	22 (25)
МДС	9 (10)
ХМЛ	9 (10)
Другие	6 (6)
Ремиссия основного заболевания (да/нет)	56/34 (62/38)
полная	37 (41)
неполная	19 (21)
Совместимость донора и реципиента по HLA:	
полная	66 (73,3)
неполная (n MM 8-9/10)	24 (26,7)
Пол донора:	
мужской	68 (75,6)
женский	22 (24,4)
ТГСК в анамнезе (да/нет)	3/86 (3,5/96,5)
Артериальная гипертензия до ТГСК (да/нет)	14/76 (15,6/84,4)
рСКФ до ТГСК, мл/мин/1,73 м ²	95±24
Курсы химиотерапии до ТГСК, n	6,3±5,6; M=5 (25–75)

Примечание. МА – миелоаблативный режим кондиционирования; НМА – немиелоаблативный режим кондиционирования (РК с редуцированной токсичностью); ХЛ – лимфома Ходжкина; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации; SD – стандартное отклонение; nMM – число несовпадений по аллелям генов HLA (human leucocyte antigens – группа человеческих лейкоцитарных антигенов гистосовместимости).

цедуры кондиционирования и ТГСК), недели 1–5 после трансплантации.

На неделе 0 и на неделях 1–5 после трансплантации производили отбор образцов сыворотки крови, образцы аликвотировали согласно стандартной методике, принятой при выполнении лабораторных тестов, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, после чего проводили криоконсервацию при температуре –80 °C до момента проведения анализов. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли с помощью модифицированного метода Яффе (реактивы фирмы «Beckman Coulter», США) на анализаторе Synchron того же производителя. Расчёт базальной СКФ (в мл/мин/1,73 м²) – неделя 0 производили по формуле MDRD (Modification of Diet in

Renal Disease): $175 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст пациента})^{-0,203} \times (0,742 \text{ у женщин}) \times 1,212$ (у темнокожих лиц) [10]. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [10].

Динамические клинические данные.

На каждой неделе раннего периода наблюдения (0–5) у всех больных регистрировали следующие клинические показатели: диурез; развитие типичных осложнений ТГСК (мукозита, острой реакции трансплантат против хозяина, оРТПХ), веноокклюзионной болезни (ВОБ); инфекционные осложнения (локальные и системные, сепсис); суммарное число применяемых потенциально нефротоксичных препаратов; наличие приживления; выполнение повторной ТГСК.

Для оценки выраженности цитопении, вовлеченности печени, воспалительной реакции и белково-энергетической недостаточности использовали следующие динамические лабораторные показатели: гемоглобин (Hb), число тромбоцитов и лейкоцитов (L), аланинаминотрансферазу (АлТ), С-реактивный белок (СРБ), альбумин сыворотки крови.

Отдаленное наблюдение.

В течение 1 года после ТГСК осуществляли наблюдение пациентов с регистрацией случаев смерти от всех причин, оценкой смертности в случае наличия или отсутствия ОПП, а также в случаях наличия/отсутствия других прогностически неблагоприятных факторов, ассоциированных с ТГСК.

Статистический анализ полученных результатов был выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ SPSS 14.0 for Windows и Statistica 6.1 for Windows. В зависимости от задач анализа как отдельные случаи использовали клинический случай, как таковой (пациент), или отдельную временную точку проспективного наблюдения. Так, при оценке заболеваемости ОПП каждую временную точку периода проспективного наблюдения включали в анализ как отдельный случай (всего n=474, с вычетом неполных наблюдений). В анализах выживаемости, ряде межгрупповых анализов использовали случаи пациентов (n=90). При исследовании выживаемости применяли метод Каплана–Мейера, используя log-rank тест для оценки достоверности межгрупповых различий. Дату смертельного исхода учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для анализа связей исследуемых показателей с риском дожития применяли одно- и мульти-

вариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Другие независимые переменные (клинические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно селекционированы путем одно-вариантного анализа (использовали только со значением p для коэффициента регрессии $\leq 0,1$). Корректировка мультивариантных регрессионных моделей по потенциальным клиническим факторам риска изучаемого исхода была проведена путем их принудительного включения с последующим пошаговым исключением или без него. Для сравнительного межгруппового анализа применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом [m (25–75 %)], среднее и 95 % доверительный интервал (95 %ДИ) для среднего M , среднее и стандартная ошибка среднего или стандартное отклонение ($M \pm SEM/SD$). Межгрупповые различия и регрессионные (корреляционные) коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего у 67 из 90 больных (74 %) было зарегистрировано 99 эпизодов, удовлетворявших клиническим критериям ОПП. У подавляющего числа пациентов (84 %) имело место ОПП 1 стадии (KDIGO). Острую дисфункцию почек 2 или 3 стадии (KDIGO) перенесли 16 % пациентов. Случаев со снижением диуреза, удовлетворяющим рутинным диагностическим критериям ОПП (KDIGO), в проанализированной нами общей группе пациентов выявлено не было. Заместительную почеч-

Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов после ТГСК. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Figure 1. Cumulative survival following HSCT.

ную терапию (продленную гемодиализацию) применили у 4 (6 %) больных с ОПП.

Кумулятивная выживаемость в исследуемой группе за период проспективного наблюдения представлена на рис. 1.

В период наблюдения (1 год после ТГСК) зарегистрировано 28 смертельных исходов (31 %). Наиболее частыми причинами летального исхода в группе умерших пациентов являлись: сепсис (66 %), ОПП (70 %), сердечная недостаточность (59 %), прогрессия основного заболевания (48 %).

Выявлено значительное увеличение кумулятивной смертности пациентов с развитием острой дисфункции почек в раннем посттрансплантационном периоде в сравнении с группой больных без признаков ОПП (рис. 2, А). Смертность в группах с одним и несколькими эпизодами ОПП (KDIGO 1–3) достоверно не отличалась (см. рис. 2, Б).

Таблица 2 / Table 2

Одновариантный анализ факторов, ассоциированных с посттрансплантационной смертностью от всех причин

Univariate analysis of factors associated with posttransplant all-cause mortality

Переменные, ед. изменения	Exp(β)	95 % ДИ для Exp(β)	Значение p
ОПП (vs нет ОПП)	3,980	1,201–13,191	0,024
ОРТПХ (vs без ОРТПХ)	1,879	0,966–4,079	0,070
ПР основного заболевания до ТГСК (vs нет ПР)	0,342	0,139–0,845	0,020
Повторная ТГСК (vs первая)	3,757	1,642–8,593	0,002
Неполная совместимость по системе HLA (vs полная)	2,419	1,144–5,117	0,021
Приживление (vs неприживление)	0,037	0,015–,094	<0,001
Средний уровень СРБ (1 мг/л)	1,017	1,011–1,023	<0,001
Уровень тромбоцитов до ТГСК (1×10^9 /л)	3,160	1,503–6,646	0,002
Уровень гемоглобина до ТГСК (1 г/л)	0,978	0,962–0,995	0,010
Уровень альбумина до ТГСК (1 г/л)	2,747	1,284–5,875	0,009

Примечание. ПР – полная ремиссия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина; ОПП – острое повреждение почек; HLA – human leucocyte antigens (лейкоцитарные антигены человека); СРБ – С-реактивный белок.

Рис. 2. Общая кумулятивная смертность больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от развития ОПП (А, Б).

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. А – сплошная кривая – ОПП есть; кривая-пунктир – ОПП нет. Б – сплошная кривая – более 1 эпизода ОПП; кривая-пунктир – 1 эпизод ОПП.

Figure 2 (A and B). Cumulative mortality following HSCT in patients with and without AKI.

Кумулятивная смертность была достоверно выше в группе больных с ОПП 2–3 стадии по KDIGO в сравнении с пациентами, перенесшими ОПП 1 стадии и без такового (рис. 3).

Среди анализируемых клинических показателей при проведении одновариантного регрессионного анализа были определены целый ряд перитрансплантационных факторов, ассоциированных с увеличением летальности, помимо ОПП: (табл. 2). Эти показатели были использованы как независимые переменные в мультивариантных анализах риска фатального исхода.

Другие исследуемые клинические показатели перитрансплантационного периода не имели до-

стоверных связей с рисками дожития, включая режим кондиционирования, этиологический фактор (острые лейкозы), поражение печени (веноокклюзионная болезнь (ВОБ), средний уровень АЛТ) (данные не представлены).

В ходе мультивариантного анализа с принудительным включением переменных ОПП сохраняло независимую связь с относительным риском смерти в посттрансплантационном периоде наряду с другими существенными клиническими факторами и событиями ТГСК (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП является частым внутригоспитальным осложнением различных состояний, связанным с последующим формированием и прогрессированием ХБП, необходимостью применения заместительной почечной терапии, развитием сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений и, в целом, существенным увеличением смертности таких пациентов [1–4, 10]. Заболеваемость ОПП при аллогенной ТГСК является высокой [5–7, 13, 14], однако вопрос о том, насколько развитие ОПП может повлиять на исходы трансплантации, остается открытым из-за ограниченного числа исследований в этой области [15, 16].

По данным N. Shingai и соавт. смертность больных после ТГСК в случае развития острой дисфункции почек в период до приживления трансплантата составила 39,1 % [16]. Нами было показано существенное увеличение смертности больных с ОПП в течение одного года после ТГСК по сравнению со смертностью пациентов без острой дисфункции почек. Риск фатального исхода после ТГСК был свя-

Рис. 3. Кумулятивная смертность в зависимости от наличия и стадии ОПП.

$p(\log\text{-rank})=0,012$ для тренда; ОПП – острое повреждение почек; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Figure 3. Cumulative mortality according to presence and stage of AKI.

Таблица 3 / Table 3

**Мультивариантный анализ факторов, ассоциированных со смертностью
больных после ТГСК**

Multivariable analysis of factors, associated with mortality following HSCT

Мо- дели	Переменные ^b	Exp(β)	95 % ДИ для Exp(β)	Значение p
Модель 1	ОПП ^a	2,263	1,249–4,099	0,007
	Неполная совместимость по системе HLA	2,886	1,323–6,295	0,008
	Полная ремиссия до ТГСК	0,350	0,138–0,889	0,027
	oРТПХ	2,367	1,073–5,322	0,033
Модель 2	ОПП ^a	2,123	1,049–4,298	0,036
	Неполная совместимость по системе HLA	2,195	1,003–4,804	0,049
	Полная ремиссия до ТГСК	0,244	0,093–0,637	0,004
	oРТПХ	6,296	2,399–16,524	<0,001
	Приживление	0,019	0,06–0,061	<0,001
Модель 3	ОПП ^a	2,137	1,197–3,817	0,010
	Полная ремиссия до ТГСК	0,448	0,178–1,126	0,088
	Неполная совместимость по системе HLA	3,179	1,442–7,011	0,004
	Повторная ТГСК	2,649	1,143–6,142	0,023
Модель 4	ОПП ^a	2,044	1,082–3,861	0,028
	Неполная совместимость по системе HLA	3,429	1,553–7,572	0,002
	Полная ремиссия до ТГСК	0,517	0,198–1,349	0,178
	Среднее значение СРБ	1,016	1,09–1,022	<0,001
	oРТПХ	2,128	0,952–4,756	0,066
Модель 5	ОПП ^a	2,118	1,101–4,074	0,025
	Неполная совместимость по системе HLA	3,998	1,746–9,154	0,001
	Полная ремиссия до ТГСК	0,589	0,221–1,568	0,290
	Среднее значение СРБ	1,015	1,008–1,021	<0,001
	oРТПХ	2,188	0,972–4,927	0,059
	Повторная ТГСК	2,303	0,930–5,699	0,071

Примечание. а – на стадию ОПП KDIGO (0-1-2/3); b – для единиц изменения параметра см. табл. 2; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОПП – острое повреждение почек; oРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина; HLA – human leucocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены); ДИ – достоверный интервал.

зан со степенью выраженности дисфункции почек, но не с числом перенесённых эпизодов ОПП в раннем посттрансплантационном периоде.

В представляемом исследовании впервые установлено, что ОПП после аллогенной ТГСК может оказывать влияние на смертность больных *независимо* от ряда других существенных клинических факторов до- и посттрансплантационного периодов и известных предикторов исходов ТГСК – полноты ремиссии онкогематологического заболевания до проведения процедуры, HLA-совместимости, повторной ТГСК, приживления аллогraftа, развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), выраженности воспалительной реакции, поражения печени.

Негативное прогностическое значение дисфункции почек в отношении рисков смерти, независимое от действия других существенных клинических факторов посттрансплантационного периода, не кажется удивительным и имеет свои объяснения. Вкратце, почка при её повреж-

дении является триггером формирования и/или ухудшения течения экстраренальной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, инфекционные осложнения как в ближайшей, так и в отдалённой перспективе и др. [17–19]), и развития мультиорганной недостаточности за счёт целого ряда механизмов межорганного взаимодействия [19, 20].

Следует отметить ряд ограничений данного исследования. Так, относительно небольшой размер исследуемой группы пациентов и низкая летальность в первые недели после ТГСК не позволили оценить связь ОПП с выживаемостью на ранних сроках посттрансплантационного периода. Не исключено, что одноцентровой дизайн исследования оказал влияние на структуру экстраренальных факторов, ассоциированных с выживаемостью. В частности, в большинстве случаев был применён режим кондиционирования с редуцированной токсичностью, последнее может отражаться на частоте формирования целого ряда специфических

осложнений ТГСК, связанных с увеличением риска смерти. Кроме того, пациенты, включённые в исследование, не имели клинически значимой сопутствующей патологии внутренних органов, которая может иметь негативную связь с прогнозом [21], что ограничивает распространение данных исследования на другие популяции больных при ТГСК и требует их валидации.

К сильным сторонам исследования можно отнести его проспективный характер, многофакторный анализ широкого спектра перитрансплантационных факторов, способных оказывать влияние на прогноз ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое повреждение почек может расцениваться как клинический предиктор неблагоприятного исхода аллогенной ТГСК.

Полученные данные, существенные для клинической практики, указывают на необходимость разработки подходов предиктивной диагностики и профилактики ОПП при ТГСК, что может быть перспективным подходом, направленным на улучшение результатов данного метода лечения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (конкурс инновационных научных проектов ПСПбГМУ, 2015 год).

Благодарности.

Авторы благодарят Марину Олеговну Попову за ценные пояснения в ходе подготовки публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):12–20. DOI: 10.2215/CJN.02730313
2. Hsu RK, Hsu C. The Role of Acute kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):283–292. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.005
3. Chertow GM, Burdick E. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740
4. Sawhney S, Marks A, Fluck N et al. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivals of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):18–28. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.018
5. Смирнов КА, Добронравов ВА, Афанасьев БВ и соавт. Динамика биомаркеров повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (пилотное исследование). *Нефрология* 2015;19(6):28–33 [Smirnov KA, Dobronravov VA, Afanasiev BV et al. Dynamics of kidney injury biomarkers following hematopoietic stem cell transplantation (pilot study). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(6):28–33 (In Russ.)]
6. Добронравов ВА, Смирнов КА, Афанасьев БВ и соавт. Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры. *Терапевтический архив* 2016;88(6):14–20 [Dobronravov VA, Smirnov KA, Afanasiev BV et al. Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation. *Ter Arkh* 2016;88(6):14–20]
7. Krishnappa V, Gupta M, Manu G et al. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. *Int J Nephrol* 2016;5163789. DOI: 10.1155/2016/5163789
8. Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med* 2018;57(11):1503–1508. DOI: 10.2169/internalmedicine.9838-17
9. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 30–79 [Dobronravov VA. The review of acute kidney injury pathophysiology. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev A Sh, Kayukov IG. Acute kidney injury. МИА, М., 2015; 30–79]
10. Паровичникова ЕН, Маврина ЕС, Сурин ВЛ и соавт. Методы мониторинга минимальной резидуальной болезни у больных острым лимфобластным лейкозом. *Гематол. и трансфузиол.* 2013;58(3):46–48 [Parovichnikova EN, Mavrina ES, Surin VL i soavt. Metodi monitoringa minimalnoj rezidualnoj bolezni u bolnih ostrim limfoblastnim leukozom. *Gematol. i transfuziol.* 2013;58(3):46–48]
11. Hahn T, Rondeau C, Shaikat A et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(4):405–410. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704144
12. Sawinski D. The Kidney Effects of Hematopoietic stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014;21(1):96–105. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.007
13. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow transplantation* 2011;46(11):1399–1408. DOI: 10.1038/bmt.2011.46
14. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1264–1270. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014
15. Shingai N, Morito T, Najima Y et al. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:1557–1562. DOI: 10.1038/bmt.2015.188
16. Keller SP, Kovacevic A, Howard J. Evidence of cardiac injury and arrhythmias in dogs with acute kidney injury. *J Small Anim Pract* 2016;57(8):402–408. DOI: 10.1111/jsap.12495
17. Wen X, Murugan R, Peng Z. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol* 2010;165:39–45. DOI: 10.1159/000313743
18. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(10):942–948. DOI: 10.1038/ki.2011.241
19. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012; 116:1139–1148. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824f951b
20. Fein JA, Shimoni A, Labopin M et al. The impact of individual comorbidities on non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018;32(8):1787–1794. DOI: 10.1038/s41375-018-0185-y

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зам. директора НИИ нефрологии НКЦ. Тел.: 8(812) 234-66-56; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases; Phone: (812) 234-66-56; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Смирнов Кирилл Алексеевич
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, врач-нефролог отделения
реанимации и интенсивной терапии для экстренной де-
токсикации клиники научно-клинического центра анесте-
зиологии и реаниматологии. Тел.: 8(921) 908-69-85; E-mail:
smirnoff2610@mail.ru
Kirill A. Smirnov MD.
Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care; Phone:
8(921) 908-69-85; E-mail: smirnoff2610@mail.ru

Проф. Афанасьев Борис Владимирович, д-р мед. наук
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ детской он-
кологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачё-
вой. Тел.: 8(812) 338-62-62; E-mail: bvafan@gmail.com
Prof. Boris V. Afanasiev MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8,
First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Raisa

Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology,
Hematology and Transplantation; Phone: 8(812) 338-62-62;
E-mail: bvafan@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии
НКИЦ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних бо-
лезней. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexei V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Department of Propedeutics of Internal Diseases; Phone: (812)
338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.*

Поступила в редакцию: 01.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 01.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018