

© Е.А.Гревцева, Т.Л.Настаушева, Г.Г.Волосовец, Н.Б.Юдина, 2017
 УДК 616.1-053.32 : 616.61-001
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-61-68

Е.А. Гревцева^{1,2}, Т.Л. Настаушева^{1,2}, Г.Г. Волосовец¹, Н.Б. Юдина²

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ²Воронежская областная детская клиническая больница №1, Россия

E.A. Grevtseva^{1,2}, T.L. Nastausheva^{1,2}, G.G. Volosovets¹, N.B. Yudina²

ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH LEUKEMIA

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, ²regional children's clinical hospital № 1, Voronezh, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценка частоты и течения острого повреждения почек (ОПП) у детей на различных этапах терапии лейкозов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 143 ребенка с различными вариантами лейкоза, получавшими лечение на базе онкогематологического отделения химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1 за период с 01.2008г. по 01.2014г. Наблюдение проводилось на 4-х этапах: до назначения полихимиотерапии (ПХТ), на этапе интенсивной ПХТ, в период поддерживающей ПХТ и на этапе после окончания лечения в периоде стойкой ремиссии. ОПП диагностировали с учетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина сыворотки крови, превышающих нормальные значения как минимум в 1,5 раза (на 25%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОПП диагностировано у 109 детей (76,2%) из 143 обследованных, причем стадия риска ОПП (Risk) выявлена у 44 детей (30,8%), стадия повреждения (Injury) – у 46 детей (32,2%), стадия недостаточности (Failure) – у 19 детей (13,3%). ОПП отмечалось на всех этапах терапии, но максимально часто (у 77 из 89 детей, 86,5%) – на этапе интенсивного лечения. У 16 из 30 детей (53,3%), наблюдавшихся на всех этапах терапии, ОПП различных стадий регистрировалось неоднократно, максимально до 4 раз. За период наблюдения летальный исход наблюдался у 20 пациентов, в основном в периоде интенсивной ПХТ, у всех было ОПП средней и тяжелой степени тяжести: 8 – стадия Injury, 12 – стадия Failure. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОПП достаточно часто регистрируется у детей с лейкозами, максимально часто на этапе интенсивной ПХТ. Развитие ОПП ухудшает прогноз лейкоза у детей в отношении выживаемости. У одного и того же пациента возможно неоднократное развитие ОПП на разных этапах лечения.

Ключевые слова: острое повреждение почек, лейкозы, дети.

ABSTRACT

THE AIM. Evaluation of frequency and course of acute kidney injury (AKI) in children with leukemia at the different stages of therapy. **PATIENTS AND METHODS.** In our study we included 143 children with different variants of leukemia receiving polychemotherapy (PCHT) at oncohematological unit of VRCH №1 for the period from 01.2008 to 01.2014 year. The observation was conducted at 4 stages: before polychemotherapy (PCHT), during intensive PCHT, during maintaining PCHT, after the end of the treatment during stable remission. AKI was diagnosed with regard to the level of glomerular filtration rate (GFR) and serum creatinine which were decreased and increased respectively minimum in 1.5 times (25%). **RESULTS:** We diagnosed AKI in 109 children (76,2 %) from 143 observed patients, Risk stage was found in 44 children (30,8 %), the stage of Injury – in 46 children (32,2 %), the stage of Failure – in 19 children (13,3%). AKI was noted at all phases of chemotherapy, maximum at the stage of intensive PCHT (in 77 from 89 children, 86,5 %). In 16 from 30 children (53,3 %) observed during all phases of treatment AKI registered several times (maximum 4 times). During the period of observation the fatal outcome was registered in 20 children (more often in the period of intensive PCHT); all of them had moderate and severe stages of AKI: 8 patients – stage Injury, 12 – stage Failure. **CONCLUSION.** AKI was registered quite often in children with leukemia, the most frequent at the stage of intensive PCHT. Development of AKI aggravates prognosis of leukemia in children in relation to survival. The patient with leukemia can develop AKI several times during different stages of PCHT and after the end of treatment.

Key words: acute kidney injury, leukemia, children.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является состоянием, развитие которого может быть обусловлено различными заболеваниями, лечебными и диагностическими мероприятиями. Не менее

широко представлена его клиническая картина: от субклинического течения до тяжелой олиго/анурии. Прогноз при ОПП в разных возрастных группах имеет свои особенности. В то время, как у взрослых ОПП чаще протекает с восстановлением почечных функций, у детей обычно отмечается формирование хронической болезни почек (ХБП) с медленным ухудшением почечных функций [1–3].

Гревцева Е.А. 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1. Тел. : (473) 253-9267, E-mail: grievstieva85@mail.ru

По данным различных исследований, распространенность ОПП у госпитализированных в реанимационное отделение детей колеблется от 5% до 20–30%; смертность среди них составляет от 40 до 90% [4, 5]. В экономически благополучных странах основная роль в развитии ОПП принадлежит неинфекционным факторам (гипоксический ишемическое повреждение почек, нефротоксичность) и сепсису, но не первичным заболеваниям почек [1, 3, 6].

Прогноз ОПП зависит от его основной причины. Дети, у которых ОПП является составной частью полиорганной недостаточности, имеют гораздо более высокий уровень смертности [1, 6, 8, 9]. У детей с нефротоксическим и гипоксическим ОПП без недостаточности других органов функции почек обычно восстанавливаются до нормы. Однако, недавние исследования демонстрируют, что даже острые гипоксический ишемические и нефротоксические повреждения почек у детей могут привести к развитию хронической болезни почек (ХБП) в более позднее время [1, 6–9]. По рекомендации Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) пациенты после перенесенного ОПП должны наблюдаться в течение трех месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного ОПП или развития ХБП [10]. Ряд исследований показывают необходимость наблюдения детей, перенесших ОПП, в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП [3, 11].

Повреждение почек, вызванное опухолевыми агентами и нефротоксичными препаратами – ведущая причина ОПП у детей онкогематологического профиля. У пациентов, которым не проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОПП может быть обусловлена мочекишечной нефропатией и/или синдромом лизиса опухолевых клеток на фоне химиотерапии. Описаны случаи синдрома лизиса опухоли с развитием ОПП на фоне химиотерапии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [12, 13].

Первичная опухолевая инфильтрация почек у детей с ОЛЛ является достаточно редким явлением. Dogan M. в 2010г. описал случай манифестации В-клеточного ОЛЛ с повреждением почек и развитием ОПП у мальчика 14 лет [14]. Biro E. с соавт. представили случай острого тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с ОПП, подтвержденного лабораторными исследованиями и биопсией почки, при манифестации Т-клеточного ОЛЛ [15].

В настоящее время в нашей стране в терапии лейкозов достигнуты значительные успехи – бесспорная выживаемость больных детей увеличилась до 75–80%. Наравне с международным протоколом лечения ОЛЛ (ALL-BFM) успешно применяется собственный протокол терапии ОЛЛ (ALL-MB), разработанный совместно с клиникой «Шарите» (Германия). Тем не менее, терапия лейкозов остается интенсивной и высокотоксичной, в том числе и для почки, и основная задача ис-

Таблица 1

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

Лекарственный препарат	Нефротоксический эффект	Пути профилактики
Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)	ОПН после резкой отмены	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, канальцевая токсичность препарата отмечена на 3-й день после введения при терапии ОЛЛ	8-24 часовая инфузия глюкозо-солевых растворов 1:1, 3л/м ² /сут
Адриамицин, даунорубин, доксорубин	Гиперурикемическая нефропатия, химический цистит	Гидратация глюкозо-солевыми растворами 1:1, 3л/м ² /сут + диуретик
Цитарабин (Цитозар)	Гиперурикемическая нефропатия, задержка мочи, тубулярная нефропатия	Глюкозо-солевые растворы 1:1, 3л/м ² /сут + 7,5% KCl + фуросемид при задержке диуреза > 200 мл/м ² за 6 часов
Метотрексат	Преципитация его метаболитов в канальцах с развитием ОПН в 1,8%, острая мочекишечная нефропатия	Гидратация + ощелачивание, кальция фолиат (лейковорин)
Ифосфамид	Острый тубулярный некроз, канальцевые дисфункции, снижение СКФ	Гидратация + уромитексан (месна)
Циклофосфамид	Уротоксическое действие – метаболит акролеин приводит к развитию геморрагического цистита	
	Тубулярная токсичность, максимальна в конце лечения и в течение 1 года после окончания терапии	

следователей – добиться не только повышения эффективности терапии, но и уменьшения ее токсичности [16,17].

В табл. 1 приведены данные о нефротоксичности основных препаратов терапии лейкозов и путях ее терапии и профилактики.

В педиатрической онкогематологии начинают использоваться ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, дезатиниб, квазартиниб), которые у взрослых пациентов могут способствовать артериальной гипертензии, протеинурии, ОПП, тромботической микроангиопатии. Ruebner R.L. и соавторы представили развитие нефротического синдрома у четырех детей со злокачественными новообразованиями: хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и ОЛЛ на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы [18]. Проведенные нами исследования у детей с лимфомами показали, что развитие ОПП увеличивает вероятность летальности пациентов [19]. И все-таки данные о частоте развития ОПП у детей с лейкозами единичны и разноречивы. Поэтому выявление частоты развития и тяжести ОПП на различных этапах терапии лейкозов будет способствовать повышению эффективности терапии и профилактики этого грозного осложнения.

Цель исследования: оценка частоты и течения ОПП у детей на различных этапах терапии лейкозов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 143 пациента, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1 за период с 01.2008г. по 01.2014г. с установленным диагнозом «лейкоз» в возрасте от 10 дней до 17,5 лет (средний возраст $6 \pm 2,9$ лет). Среди детей было 80 мальчиков (55,9%) и 63 девочки (44,1%). Больные наблюдались в динамике от 1 года до 6 лет.

Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) составили большинство больных – 119 (83,2%), с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) наблюдалось 18 пациентов (12,6%), с хроническим миелобластным лейкозом (ХМЛ) – 3 ребенка (2,1%), другими вариантами лейкоза – 3 ребенка (2,1%).

Лечение детей с ОЛЛ осуществляли по международным протоколам: группы BFM («Berlin-Frankfurt-Münster») и группы MB («Москва – Берлин»), а также EsPhALL у 1 ребенка с Ph-позитивным ОЛЛ. Пациенты с ОМЛ получали терапию по разным протоколам для ОМЛ. Пациенты с ХМЛ после установления окончательного диагноза в фазу хронизации получали постоянное лечение препаратом «Гливек». При рецидиве заболевания проводилось лечение по протоколам ALL REZ BFM-2002, FLAG или по индивидуально подобранной программе.

Диагностическое обследование включало 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 уточнения основного диагноза проводилось морфологическое исследование пунктата костного мозга, ликвора, трепанобиоптата, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследования пунктата костного мозга.

Уровень креатинина сыворотки крови измерялся кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась расчетным методом по формуле Schwartz G.J. Стадию ОПП определяли согласно педиатрическим критериям rRIFLE (табл. 2).

Мы определяли 3 стадии ОПП, так как с 2011г.

Таблица 2

Педиатрическая модификация rRIFLE критериев ОПП Akcan-Arikan A et al., 2007 [20]

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

стадии «потери функции почек» и «терминальной почечной недостаточности» (4-ю и 5-ю) считают исходами ОПП [21].

Для определения стадии ОПП мы использовали два критерия: СКФ и уровень креатинина сыворотки крови. Увеличение уровня креатинина и снижение СКФ считали от нормативных значений [20]. Критерий диуреза мы не учитывали, так как все дети получали гидратацию большим объемом жидкости (до 3–5 л/м²/сутки), особенно в период интенсивной ПХТ.

Все больные были разделены на группы согласно этапу терапии: этап первичного поступления до начала ПХТ, этап интенсивной ПХТ, этап поддерживающей ХТ и этап после окончания ПХТ – период ремиссии основного заболевания.

На этапе до начала ПХТ обследованы 73 ребенка в возрасте от 10 дней до 17 лет (средний возраст 6,6±4,8 лет), из них 39 мальчиков (53,4%) и 34 девочки (46,6%), с ОЛЛ – 56 детей, с ОМЛ – 14 детей, с ХМЛ – 1 ребенок, с другими вариантами – 2 ребенка. На этапе интенсивной ПХТ наблюдалось 89 детей, среди них с ОЛЛ – 76 детей, с ОМЛ – 11 детей, с ХМЛ и с редкими вариантами лейкоза – по 1 ребенку. Возраст пациентов этой группы составил от 2 месяцев до 17 лет (в среднем – 6,4±4,6 лет), среди них было 43 мальчика (48,3%) и 46 девочек (51,7%). На этапе поддерживающей ХТ обследовано 65 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (в среднем – 7,3±4,2 лет), из них 42 мальчика (64,6%) и 23 девочки (34,4%). Варианты лейкоза в данной группе были следующими: ОЛЛ – 58 детей, ОМЛ – 5 детей, ХМЛ – 2 ребенка. На этапе после завершения терапии (в периоде стойкой ремиссии основного заболевания) исследования проведены у 64 пациентов, в возрасте от 1,3 до 17 лет (в среднем – 11,1±4,7 лет), из них у 40 мальчиков (62,5%) и у 24 девочки (37,5%), с ОЛЛ – 57 детей, с ОМЛ – 6 детей, с ХМЛ – 1 ребенок. На всех этапах терапии обследовано 30 детей.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1» («StatSoft», США). Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка для малых выборок и критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорс, если объем выборки превышал 30 наблюдений. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (M±SD), при асимметричном – в виде медиана и 95% доверительный интервал (ДИ). При нормальном распределении признака для выяв-

ления статистически значимых различий количественных признаков в группах с ОПП различной тяжести использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Ньюмена-Кейлса для парных сравнений. В случае малого объема данных или асимметричном распределении выборки использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса или при поиске различий между двумя независимыми группами – U критерий Манна-Уитни. Анализ различий частоты встречаемости исследуемых признаков проводится по χ^2 -критерию с 5% уровнем значимости при принятии гипотез. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей группе детей с лейкозами ОПП диагностировано у 109 (76,2%) из 143 обследованных, то есть у 34 пациентов (23,8%) признаков ОПП не было выявлено ни на одном из этапов терапии. Первая стадия ОПП (Risk) была диагностирована у 44 детей (30,8%), вторая стадия (Injury) – у 46 детей (32,2%), третья стадия (Failure) установлена у 19 детей (13,3%).

Среди выживших 123 детей (86,0%) ОПП установлено у 89 обследованных (72,4%), у них в основном наблюдались ранние стадии ОПП (Risk и Injury) – 44 ребенка (35,8%) и 38 детей (30,9%), соответственно; значительно реже отмечена стадия Failure – у 7 детей (5,7%). За период наблюдения заболевание закончилось летальным исходом у 20 пациентов (13,9%), у всех 20 имело место ОПП: у 8 детей (5,6%) на стадии Injury (средней степени тяжести), у 12 детей (8,3%) – на стадии Failure (тяжелой степени тяжести).

У 116 детей (81,1%) получена ремиссия, из них у 82 детей (70,7%) зарегистрировано ОПП: стадия Risk у 40 детей (34,5%) и стадия Injury у 35 детей (30,2%), гораздо реже регистрировалась ОПП на стадии Failure – 7 детей (6%).

Рецидив основного заболевания отмечен у 11 детей (7,7%) из 143 обследованных, все эти дети имели ОПП: 4 пациента на стадии Risk, 7 – на стадии Injury.

На этапе до начала химиотерапии наблюдалось 73 пациента (рис. 1).

В группу без ОПП были отнесены 40 детей (55%), признаки ОПП имели 33 ребенка (45%): Risk – 19 детей (26%), Injury – 12 детей (16%), Failure – 2 детей (3%). Необходимо отметить, что

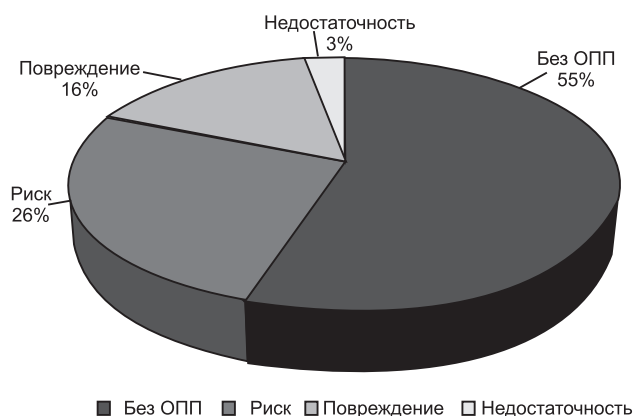


Рис. 1. Стадии ОПП на этапе первичного поступления больных с лейкозами.

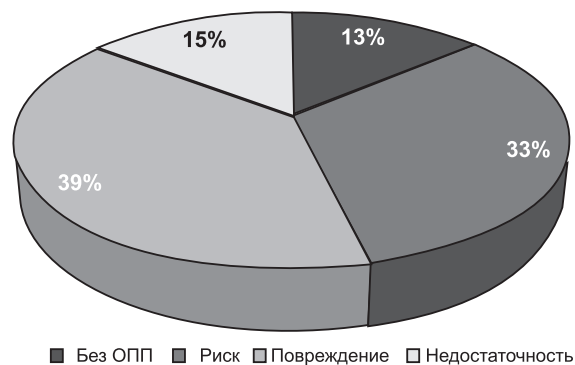


Рис. 2. Стадии ОПП на этапе интенсивной ПХТ больных с лейкозами.

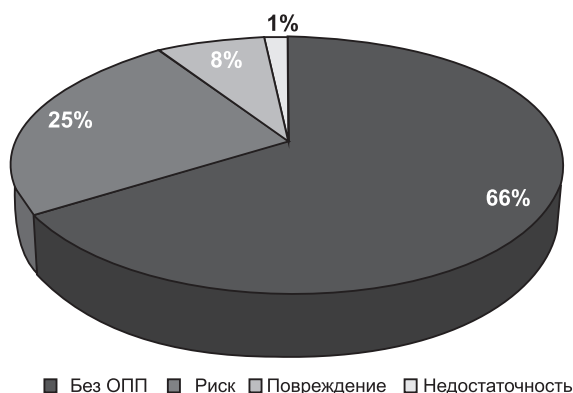


Рис. 3. Стадии ОПП на этапе поддерживающей терапии больных с лейкозами.

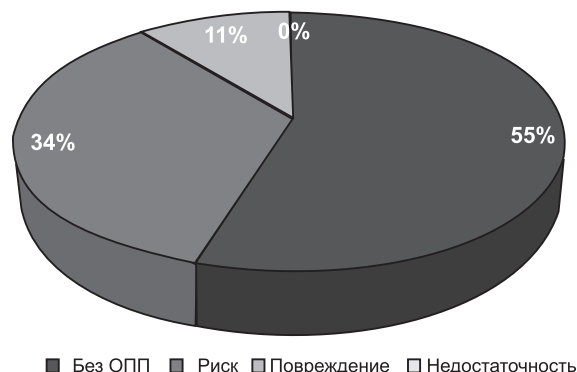


Рис. 4. Стадии ОПП на этапе после окончания лечения больных с лейкозами.

ОПП в стадиях Injury и Failure отмечалось у пациентов с лейкозами и развившимся на их фоне бактериальным инфекционным процессом.

На этапе интенсивной ПХТ в группе из 89 пациентов признаки ОПП зарегистрированы у 77 детей (86,5%) (рис. 2).

Стадия Risk отмечена у 29 детей (32,6%), Injury – у 35 детей (39,3%), Failure – у 13 детей (14,6%). На этапе поддерживающей терапии признаки ОПП зарегистрированы у 22 детей (33,8%) из 65 обследованных: стадия Risk – 16 детей (24,6%), Injury – у 5 детей (7,7%), Failure – у 1 ребенка (1,5%), у которого впоследствии случился летальный исход на фоне развившегося сепсиса (рис. 3).

На этапе после окончания химиотерапии у 29 пациентов (45,3%) из 64 обследованных имели ОПП начальных стадий: Risk – 22 ребенка (34,4%), Injury – 7 детей (10,9%) (рис. 4). Стадия Injury отмечена только у детей, имевших инфекционные осложнения, и у 3-х детей, которые впоследствии имели рецидив лейкоза.

На этапе до начала ПХТ у одного ребенка с

ОПП в стадии Failure случился летальный исход; у него фиксировалось развитие полиорганной недостаточности на фоне сепсиса. На этапе интенсивной терапии летальный исход имели 18 детей (ОПП: Injury – 8 детей, Failure – 10 детей), у 3-х пациентов отмечен синдром острого лизиса опухоли, у 1 ребенка – первично-рефрактерное течение заболевания, у остальных – инфекционные осложнения, сепсис. В эту же группу вошли 2 детей со стадией ОПП Injury с рецидивом лейкоза (ОЛЛ и ОМЛ), получавших противорецидивную терапию и имевших прогрессирующее и непрерывно-рецидивирующее рефрактерное течение заболевания, и 1 ребенок с ОПП в стадии Failure, имевший прогрессию ХМЛ, первично рефрактерное течение. На этапе поддерживающей терапии заболевание закончилось летальным исходом у одного ребенка с ОПП в стадии Failure на фоне сепсиса.

По результатам анализа протокольной терапии можно отметить, что увеличение уровня креатинина сыворотки крови выявлялось в большей степени на более интенсивных протоколах лечения и

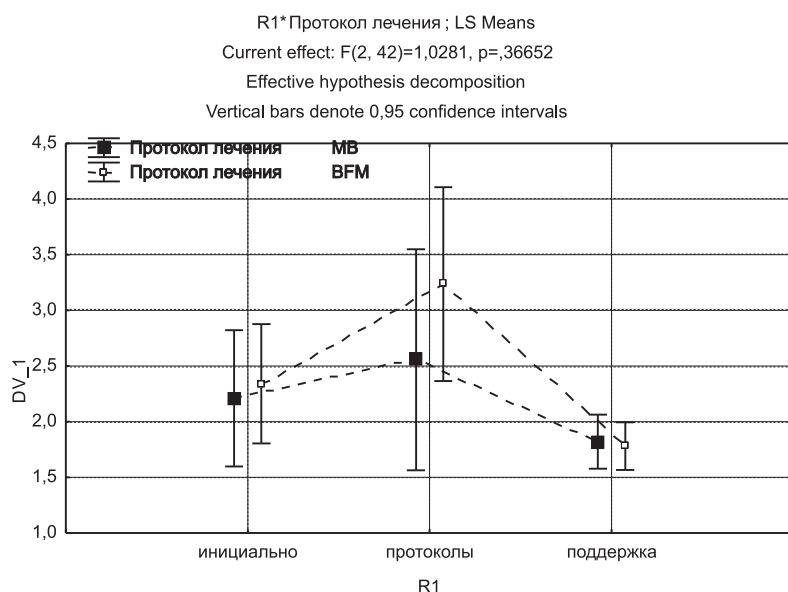


Рис. 5. Уровень креатинина сыворотки крови при различных протоколах лечения лейкозов ($p=0,366$). Примечание. Протокол MB включает все модификации протоколов группы MB, использованные у обследованных детей. Протокол BFM включает все модификации протоколов группы BFM, использованные у обследованных детей.

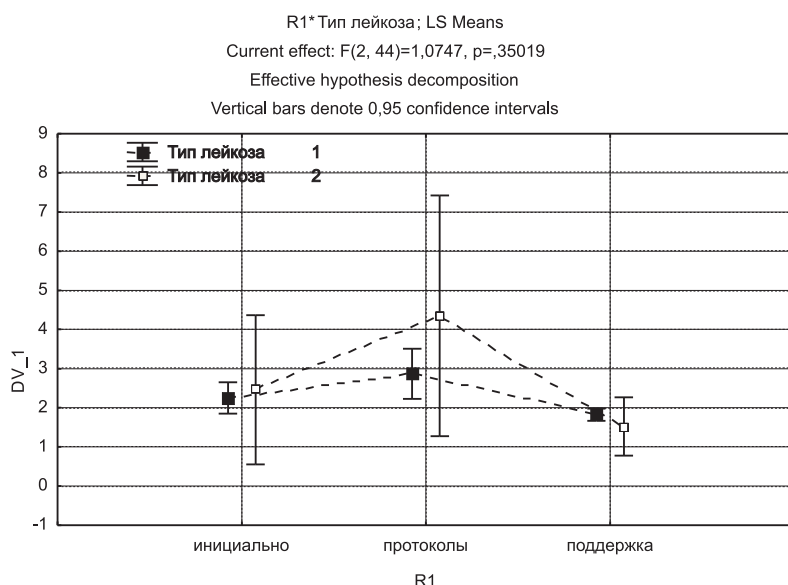


Рис. 6. Уровень креатинина сыворотки крови при различных вариантах лейкоза ($p=0,350$). Примечание. Тип лейкоза 1 – острый лимфобластный лейкоз, тип лейкоза 2 – острый миелобластный лейкоз.

при миелобластном варианте лейкоза, но эти данные статистически не были достоверными (рис. 5, 6).

В динамике на всех этапах терапии наблюдались 30 пациентов из 143 (21,0%). У большинства из них (26 детей, 86,7%) выявлено ОПП: стадия Risk – 7 детей (23,3%), Injury – 17 детей (56,7%), Failure – 2 ребенка (6,7%). У 16 детей (53,3%) из 30 обследованных ОПП за период наблюдения регистрировалось на нескольких этапах (от 2 до 4 этапов): на 2-х этапах – 8 детей (I+R – 4, R+F –

1, R+R – 3), на 3-х этапах – 6 детей (I+F+R – 1, R+R+R – 1, R+I+R – 2, I+R+0+I – 1, R+R+0+I – 1), на 4-х этапах – 2 ребенка (R+I+R+R). Тяжелая стадия ОПП (F) выявлялась на этапе интенсивной терапии, у 2-х детей – на фоне противорецидивной терапии. На остальных этапах отмечались более легкие стадии ОПП. У 4 детей (13,3%) стадия ОПП Risk выявлялась в периоде ремиссии лейкоза, на этапе после окончания терапии. Двое детей (6,7%), имевших ОПП в стадии Injury на этапе после окончания химиотерапии, развили впоследствии рецидив лейкоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что ОПП часто развивается у детей при лейкозах. В литературе есть данные о частоте развития ОПП у взрослых пациентов: в 43% случаев при лейкозах и лимфомах [22], в 15–60% – при трансплантации стволовых клеток [23]. Весьма немногочисленны данные о частоте развития ОПП у пациентов детского и подросткового возраста с лейкозами, причем они достаточно разноречивы. Например, отмечено развитие ОПП в 56,3% у детей после противоопухолевой терапии [24]. B.S. Lee, R. Rossi, R. Skinner указывают на частоту развития ОПП в 30–70% при гемобластозах у детей [25–27].

Полученный нами достаточно высокий процент детей с ОПП обусловлен, по всей видимости, учетом более легких стадий (Risk, Injury) у большинства больных, гораздо реже нами отмечена тяжелая стадия (Failure), что, возможно, связано с проводимой сопроводительной терапией. Большая частота и более тяжелые стадии ОПП нами отмечены на этапе интенсивной ПХТ, что закономерно, учитывая особенности протокольной терапии лейкозов, включающей как моновведение препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, так и введение их комбинаций. В протоколы терапии лейкозов включены такие нефротоксичные препараты, как ифосфамид, циклофосфамид, высокодозный метотрексат (более 1 г/м²), высоко-

дозный цитозинарабинозид [16, 28, 29]. Острое токсическое действие лекарственных препаратов клинически варьирует от обратимого снижения функции почек до развития острой почечной недостаточности [24, 30–33].

Наше исследование показало, что ОПП может снижать выживаемость детей с лейкозами. У всех умерших пациентов и детей с рецидивами лейкоза отмечалось развитие ОПП средней и тяжелых стадий. Легкой стадии ОПП у детей с летальным исходом не выявлено. У 63,2% пациентов со стадией ОПП Failure имел место летальный исход.

Анализ непрерывно наблюдавшихся пациентов на всех этапах терапии лейкозов показал возможность неоднократного развития ОПП разных стадий, что, скорее всего, связано не только с нефротоксичностью применяемых препаратов, но и с инфекционными осложнениями терапии. Однако достоверной связи развития ОПП с применяемым протоколом лечения или типом лейкоза нами не выявлено. Хотя тенденция к более высокому уровню креатинина сыворотки крови при более интенсивной полихимиотерапии была установлена в настоящем исследовании.

Выявление ОПП на более легких стадиях – Risk и Injury после окончания терапии в периоде ремиссии лейкоза может быть связано с формированием хронической болезни почек после перенесенного неоднократно ОПП; таким больным, по всей видимости, требуется наблюдение нефролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОПП часто возникает у детей на различных этапах терапии лейкозов, влияет на выживаемость детей при данной патологии и требует динамического наблюдения вышедших в ремиссию пациентов как группы риска по развитию ХБП в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и, возможно, проведения нефропротективной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 253–263
2. Bresolin N, Blanchini AP, Haas CA. Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (3): 485–492
3. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29–40
4. Freire KM, Bresolin NL, Farah AC et al. Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22(2): 166–174
5. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863–869
6. Bunchman TE. Treatment of acute kidney injury in children: from conservative management to renal replacement therapy. *Nature Clinical Practice NEPHROLOGY* 2008; 4 (9) – [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <https://www.nature.com/clinicalpractice/neph> (дата обращения 05.09.2015)
7. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 1–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 184–189
8. Symons JM. Moving beyond supportive care – current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (2):173–181
9. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(6): 922–929
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; (2) Issue 1: 1–126
11. Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3): 9–19. [Savenkova ND, Pankov YeA. Nereshennye problemy ostrogo povrezhdeniya почек u detey. *Nefrologiya* 2015; 19 (3): 9–19]
12. LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 132–135
13. Howard SC, Deborah JP, Pui C.-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844–1854
14. Dogan M, Bay A, Bora A et al. Massively enlarged kidneys due to leukemic infiltration in a child. *European Journal of General Medicine* 2010; 7(1): 114–117
15. Biro E, Szikszay E, Pethő-Orosz P et al. Acute interstitial nephritis in T-cell leukemia in a pediatric patient. *Pediatr Int* 2016; [электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594450> (дата обращения 8.09.2016)
16. Литвинов ДВ, Карелин АФ, Романова КИ с соавт. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Pediatr Hematology/Oncology* 2015; 10 (111):30–37 [Litvinov DV, Karelin AF, Romanova KI s soavt. Lecheniye ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey: sovremennye vozmozhnosti i nereshennye problemy]
17. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 856–863
18. Ruebner RL, Copelovitch L, Evageliou NF et al. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(5): 863–869
19. Рябова ЕА, Настаушева ТЛ, Гревцева ЕА. Поражение почек при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах. *Российский вестник перинат. и педиатрии* 2013; (1):64–69 [Ryabova YeA, Nastausheva TL, Grevtseva YeA. Porazheniye почек pri limfome Khodzhekina i nekhodzhekinskikh limfomakh. *Rossysky vestnik perinat. i pediatrii* 2013; (1):.64–69]
20. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028–1035
21. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1):29–40
22. Luciano RL, Brewster UC. Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014; 21(1):27–35
23. Смирнов КА, Добронравов ВА. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Нефрология* 2014; 18(6):26–42 [Smirnov KA, Dobronravov VA. Ostroye povrezhdeniye почек pri transplantatsii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok. *Nefrologiya* 2014; 18(6):26–42]
24. Zubowska M, Wyka K, Fendler W et al. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Disease Markers* 2013; 35: 811–818
25. Lee BS, Lee JH, Kang HG et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(10): 796–799

26. Rossi R, Pleyer J, Schäfers P et al. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32 (3): 177–182
27. Skinner R, Sharkey IM, Pearson ADJ, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11 (1): 173–190
28. Ellis D, Avner ED et al. Renal function and somatic growth in pediatric cadaveric renal transplantation with cyclosporine-prednisone immunosuppression. *Am J Dis Child* 1985; 139(11):1161-1167
29. Kolenova A, Maloney KW, Hunger SP. Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia in Lymphoid Blast Crisis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(6):193-195
30. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46(7): 229-241
31. Тареева ИЕ Лекарственные поражения почек. *Тер арх* 1987; 59(8): 131-135 [Tareyeva IYE Lekarstvennye porazheniya pochk. Ter. arkh. 1987; 59(8): 131-135]
32. Коpecна L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratisl Lek Listy* 2001;102 (8): 357-360
33. Pedrosa DC, Neves FM, Meneses GC et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. *Pediatric Nephrology* 2015; 30: 2207-2213

Сведения об авторах:

Гревцева Евгения Александровна
394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1, врач-гематолог. Тел.: (473) 253-92-67, E-mail: grievtsieva85@mail.ru
Evgenia A. Grevtseva
Affiliations: 394087, Russia, Voronezh, street of Lomonosov, d. 114. Voronezh regional children's clinical hospital №1, Hematological department, hematologist. Phone: (473) 253-92-67, E-mail: grievtsieva85@mail.ru

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д.м.н.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, профессор. Тел.: (473) 252-54-89, (473) 252-02-51, E-mail: nastat53@mail.ru

Prof. Tatiana L. Nastausheva MD, PhD, DMedSci.,
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10. Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Department of hospital and polyclinic Pediatrics. Phone: (473) 252-54-89, (473) 252-02-51, E-mail: nastat53@mail.ru

Юдина Наталья Борисовна
394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114. Онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1, зав. отделением, врач-онколог. Тел.: (473) 253-92-67, E-mail: n.yudina@list.ru
Natalia B. Yudina

Affiliations: 394087, Voronezh, street of Lomonosov, d. 114. Voronezh regional children's clinical hospital №1, Hematological department, head. office, oncologist. Tel: (473) 253-92-67, E-mail: n.yudina@list.ru

Асс. Волосовец Галина Геннадьевна, к.м.н.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. Тел.: (473) 237-27-46, E-mail: volga-6@mail.ru
Ass. Volosovets G. G. CandidateMedSci
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10. Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Department of hospital and polyclinic Pediatrics. Tel: (473) 237-27-46, E-mail: volga-6@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.10.2016 г.
Принята в печать: 31.03.2017 г.