



Особенности поражения почек у больных с острым миелолейкозом на фоне химиотерапии

М.П. Ганиева, О.Д. Рахмонова, А.Т. Шамсов, Г.Б. Ходжиева
Кафедра внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Проведено наблюдение 253 больных с острым миелоидным лейкозом в различные клинко-гематологические сроки заболевания. Все пациенты разделены на 3 группы: I группа (n=99) – больные в дебюте заболевания, II группа (n=80) – с периодом клинко-гематологической ремиссии, III группа (n=76) – с периодом миелотоксического агранулоцитоза.

Во всех группах отмечены изменения, указывающие на инфильтративное поражение почек. Причём, в периодах миелотоксического агранулоцитоза и клинко-гематологической ремиссии показатели были более выражены.

Течение заболевания на различных этапах полихимиотерапии, в подавляющем большинстве случаев (69%), сопровождается нарушениями функции почек разной степени выраженности и варьирует от нарушения скорости фильтрации почек, вплоть до олигурической острой почечной недостаточности, требующей применения (назначения) заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, полихимиотерапия, заместительная почечная терапия, миелотоксический агранулоцитоз

Актуальность. Современная химиотерапия острых лейкозов (ОЛ) представляет собой интенсивное, продолжительное, многокомпонентное воздействие на лейкоэмический клон, в результате которого у 30-40% больных удаётся добиться длительного безрецидивного течения заболевания. Так, у взрослых больных с миелоидными лейкозами и острыми лимфобластными лейкозами это позволяет повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 40-50%, при остром промиелоцитарном лейкозе – до 85-95% случаев. Между тем, ранняя летальность от лейкозов составляет от 6 до 20% [1-3].

Интенсификация, с увеличением дозы, повышает эффективность противоопухолевого лечения, но неизбежно ведёт к увеличению токсического воздействия на органы и ткани, преимущественно почки и печень. Почки участвуют в элиминации продуктов цитолиза, метаболизма лекарственных препаратов, поэтому от их функциональных возможностей зависят тяжесть осложнений и прогноз заболевания в целом. Несоответствие выраженности цитолиза и естественного клиренса продуктов деградации клеток и лекарственных метаболитов способствует нарушению функции почек.

Интенсивность используемых программ, сопутствующая терапия после цитостатического лечения с применением противомикробных средств, геморра-

гические и анемические осложнения подразумевают возникновение сочетанной токсичности и мульти-органного повреждения. Очевидно, что почки, как ключевой орган клиренса продуктов клеточного распада и медикаментов, подвергаются в этих условиях значительному воздействию, ведущему к их дисфункции.

Работы, посвящённые вопросам этиологии и патогенеза почечной недостаточности, в гематологической клинике носят характер описания наблюдений без широкого обобщения особенностей течения этих грозных осложнений. Ранее подобное системное изучение состояния почек у больных острым лейкозом в условиях Республики Таджикистан не проводилось. При повреждении почек возникает необходимость удлинения интервала между курсами химиотерапии (ХТ), изменения набора используемых препаратов, что, как следствие, приводит к снижению общей эффективности лечения [4-6]. Это обуславливает необходимость своевременной, до начала ХТ, диагностики признаков повреждения почек, мониторинга функции почек в процессе лечения, а также необходимость применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных.

В литературе недостаточно освещены вопросы частоты развития, факторов риска и особенности клинического течения ренальных осложнений у



больных с ОЛ на фоне современной ХТ. Крайне скудны сведения об ассоциации функциональной недостаточности и морфологической картины повреждения почек.

В связи с этим представляется важным проанализировать в динамике основные параметры функции почек с оценкой степени выраженности и частоты развития нефропатий, начиная с момента диагностики заболевания и на этапах ХТ, с соблюдением строгих временных промежутков у одной и той же группы больных. Необходимо также выявить условия для формирования и развития почечной недостаточности, как одного из опасных осложнений полихимиотерапии [1-3,5].

Цель исследования: оценить особенности поражения почек у больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) на различных этапах полихимиотерапии.

Материал и методы. Комплексное обследование и ретроспективное (с 2011 по 2013 гг.) наблюдение 253 больных с острым миелоидным лейкозом в различные сроки клинико-гематологического периода заболевания проводилось на базе гематологического отделения Национального медицинского центра Республики Таджикистан. Возраст больных варьировал от 18 до 66 лет (средний возраст $39,9 \pm 0,7$ года). Мужчин было 151 (67,6%), женщин – 102 (32,4%), городские жители – 113 (44,6%), сельские – 140 (55,4%) человек. У обследованных больных длительность заболевания лейкозом составила от 10 дней до 5 лет.

На основании результатов комплексного обследования больные распределены на 3 группы. В первую группу ($n=99$) вошли больные с дебютом заболевания по окончании курса индукционной терапии, т.е. данной группе больных полихимиотерапия проводилась впервые. Вторую группу ($n=80$) составили больные в периоде клинико-гематологической ремиссии заболевания до 26 недель. В третью группу ($n=76$) вошли пациенты с периодом миелотоксического агранулоцитоза, которым полихимиотерапия проводилась неоднократно.

Лечение больных с острым миелобластным лейкозом проводили по стандартному протоколу индукции ремиссии «7+3», «7+3+VP16», консолидации ремиссии с использованием индукционных курсов, поддерживающей терапии по программе «7+3» или ротационной программе.

Лабораторное обследование включало в себя гистоморфологические, цитохимические параметры для верификации диагноза острого лейкоза и ремиссии заболевания, так же общеклинические и биохимические исследования, выполнение ЭКГ, УЗИ почек, определение электролитного состава крови.

Статистический анализ выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Достоверность разности полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень заболеваемости на период с 2011 по 2014 гг. в РТ составил 2,02 случая на 100 тыс. населения.

Выполненная работа позволила охарактеризовать значительные функциональные проявления ОМЛ. Мониторинг функции почек продолжали на всех последующих этапах индукционной ХТ, в том числе после предфазовой терапии и далее на 7 и 14 дни, в период миелотоксического агранулоцитоза (МТА), после завершения МТА или в претерминальном состоянии (табл.).

В дебюте заболевания в анамнезе у 50 (19,7%) больных имелись указания на мочекаменную болезнь и хронический пиелонефрит. Диурез при поступлении был без изменения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была снижена у 21 больного и составила $64,0$ мл/мин. Протеинурия оставалась в пределах ($0,033 \pm 0,2$) нормальных величин у всех 99 больных. Относительная плотность мочи снижена у 26,9% больных и составила $1012,0 \pm 1,23$. Величина мочевины и креатинина были незначительно повышены у 7 больных и составили в среднем $8,9 \pm 0,02$ и $14,2 \pm 2,03$ ммоль/л, соответственно. Размеры почек оставались увеличенными во всех 3 группах у всех обследованных пациентов. Отеки на нижних конечностях беспокоили 3 больных, что составило 2,02%, острая почечная недостаточность диагностирована при ОМЛ в 2,52% случаев. Концентрации фосфора ($2,03 \pm 0,6$ ммоль/л) и мочевой кислоты ($0,49 \pm 0,2$ ммоль/л) в сыворотке крови были повышены у 42 (42,9%) больных; повышение содержания натрия ($152,9 \pm 5,56$ ммоль/л) отмечено у 31 (30,3%), калия ($14,1 \pm 4,02$ ммоль/л) – у 34 (33,2%) пациентов.

Таким образом, судя по снижению СКФ, гиперфосфатемии, уже в дебюте ОМЛ имелись признаки повреждения почек. Об этом свидетельствовали и снижение относительной плотности мочи до изостенурии (26,9%). Заместительная почечная терапия при этом требовалась 26,9% больных с ОМЛ.

В периоде клинико-гематологической ремиссии обследовано 78 больных с ОМЛ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и относительная плотность мочи в данной группе оставались пониженными, хотя улучшение отмечалось у половины больных (50%), и составили $68,0 \pm 0,35$ и $1010,0 \pm 0,9$ мл/мин, соответственно. У большинства больных средние показатели креатинина оставались нормальными на протяжении всех курсов ХТ. Величины мочевины и



креатинина снизились ($9,6 \pm 0,7$ и $126,0 \pm 0,03$), но у 40 (51,2%) больных они оставались повышенными. Соли в почках отмечены у 67 (87,5%) пациентов, в виде фосфатов и мочевой кислоты. Содержание фосфора ($2,90 \pm 0,3$ ммоль/л) в крови повышено у 38 (47,2%) больных. Среднее содержание мочевой кислоты в крови составляло $0,40 \pm 0,2$. Концентрация мочевой кислоты в крови во время индукционного курса ХТ повышалась у больных с ОМЛ более умеренно. Далее, в процессе ХТ, концентрация мочевой кислоты в крови постепенно снижалась – $0,40 \pm 0,2$ ммоль/л вплоть до нормализации к концу курса.

С целью уточнения риска уратной нефропатии у 10 больных в период индукционного курса ХТ целенаправленно исследовали содержание мочевой кислоты в суточной моче. У обследованных пациентов выявлена интенсивная уратурия, свидетельствующая о массивном распаде опухолевых клеток. Следовательно, несмотря на субнормальные значения показателя мочевой кислоты в крови до начала химиотерапии, риск уратной нефропатии остаётся

высоким, что свидетельствует о целесообразности динамического исследования содержания мочевой кислоты в крови и моче во время лечения.

Содержание калия и натрия в крови оставалось повышенным у 11 (14,0%) больных. При этом у 3 пациентов зафиксирована тубулопатия и проявления почечной недостаточности с повышением концентрации креатинина до 140 мкмоль/л и одновременным снижением СКФ до 40-80 мл/мин. Несмотря на незначительные изменения содержания в плазме натрия, кальция, мочевой кислоты, у 30% пациентов с ОМЛ сохранялась устойчивая гипокалиемия и, несколько реже – гипокальциемия (18%), и при достижении полной ремиссии сохранялась стойкая гиперфосфатемия, которую можно объяснить применением ГКС.

Таким образом, в периоде клинико-гематологической ремиссии наблюдалась тенденция к снижению СКФ и содержания креатинина в крови. Вместе с тем, у 32,2% пациентов с ОМЛ нередко отмечалось

ТАБЛИЦА. ПРИЗНАКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Группа больных	Дебют заболевания (n=99)			Клинико-гематологическая ремиссия (n=78)			Миелотоксический агранулоцитоз (n=65)		
	Абс.	%	Показатели	Абс.	%	Показатели	Абс.	%	Показатели
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	21	21,2	$64,0 \pm 0,91$	25	22,1	$68,0 \pm 0,35^*$	30	69,2	$62,0 \pm 0,7$
Протеинурия (промили)	3	3,2	$0,03 \pm 0,19$	50	64,1	$0,06 \pm 0,20^*$	32	49,7	$0,66 \pm 0,13$
Относительная плотность мочи	29	26,9	$1012,0 \pm 1,2$	-	76,1	$1010,0 \pm 0,9^*$	32	49,7	$1010,0 \pm 0,6$
Креатинин крови (ммоль/л)	7	6,9	$8,9 \pm 0,02$	40	51,2	$126,0 \pm 0,03^*$	22	34,1	$152,0 \pm 0,2$
Мочевина крови (ммоль/л)	7	6,9	$14,2 \pm 2,03$	40	51,2	$9,6 \pm 0,7^*$	22	34,1	$8,9 \pm 0,02$
Увеличение размеров почек (УЗИ)	35	34,2	Увеличены	50	64,1	-	-	80,0	-
Отёки на нижних конечностях	3	2,02	Умеренные	3	2,02	40,76	-	66,0	-
Микролиты в почках	25	25,2	Соли	67	87,5	Соли	65	100,0	Соли
Фосфор крови (ммоль/л)	42	42,9	$2,03 \pm 0,6$	38	47,2	$2,90 \pm 0,3$	33	57,8	$4,08 \pm 0,2$
Мочевая кислота крови (ммоль/л)	42	42,9	$0,49 \pm 0,2$	10	7,8	$0,40 \pm 0,2$	32	49,0	$2,94 \pm 0,03$
Натрий (ммоль/сут)	30	31,3	$152,9 \pm 5,56$	11	14,0	$165,9 \pm 7,20$	34	52,3	$126 \pm 10,9$
Калий (ммоль/сут)	34	33,2	$14,1 \pm 4,02$	11	14,0	$24,1 \pm 1,32^*$	36	48,0	$3,0 \pm 0,9$

Примечание: * – статистически значимые различия показателей в группах ($p < 0,05$)



значительное снижение СКФ и гиперкреатининемия, свидетельствующие о выраженной деградации структуры почек. В период ремиссии у значительной части больных выявлены признаки тубулоинтерстициального и гломерулярного повреждения, что можно объяснить особенностью течения ОМЛ, высокой частотой осложнений, требующих назначения нефротоксичных препаратов.

В периоде миелотоксического агранулоцитоза у больных с ОМЛ скорость клубочковой фильтрации оставалась сниженной. Дисфункция канальцев при ОМЛ подтверждалась низкой плотностью мочи. У 49,7% больных с ОМЛ показатели СКФ (30-90 мл/мин.) оставались сниженными, что соответствовало 2-4 стадиям хронической болезни почек, азотемия отмечена у 34,1%, гипокалиемия – у 48,0%. Симптомы выраженной почечной дисфункции в периоде миелотоксического агранулоцитоза характеризовались отеками в 66%, изостенурией – в 49,7%, гиперфосфатемией, гиперурикемией. Электролитные нарушения у пациентов были заметно тяжелее и представлены гипокалиемией, развившейся в период МТА, гипонатриемией на 7 день курса ХТ, явной тенденцией к гипокальциемии в течение всего курса ХТ. У части больных с ОМЛ развились умеренные нарушения функции почек, проявляющиеся снижением СКФ.

Следует отметить, что, несмотря на незначительные отклонения от нормальных значений ряда показателей, индивидуальные графики вариабельны. У каждого больного в одни и те же сроки воздействия наблюдаются разнонаправленные отклонения. Тем не менее, очевидно, что функция этого органа была изменена, что, безусловно, должно учитываться при планировании и проведении химиотерапии, т.к. это может влиять на фармакодинамику всех лечебных препаратов, приводя к их повышенной токсичности.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что у больных с острым миелолейкозом течение заболевания в процессе лечения, в подавляющем большинстве случаев (69%), сопровождается нарушением функции почек разной степени выраженности – от изменения скорости клубочковой фильтрации почек, до олигурической острой почечной недостаточности, требующей назначения заместительной почечной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворожейкина Е.Г. Функциональное состояние почек и их морфологические изменения у больных острыми лейкозами на фоне современной химиотерапии: автореф... дис. канд. мед. наук / Е.Г.Ворожейкина. - 2011. - 34с.
2. Бирюкова Л.С. Острая почечная недостаточность в гематологической клинике: дис...д-ра мед. наук / Л.С.Бирюкова. - М. - 2002. - 335с.
3. Barnes M. Primitive, quiescent and difficult to kill: the role of non-proliferating stem cells in chronic myeloid leukemia / M.Barnes, J.V.Melo // Cell Cycle. - 2006. - Vol.5 (24). - P. 2862-2866.
4. Ходжиева Г.Б. Клинико-гематологические особенности острой лейкемии в Таджикистане / Г.Б.Ходжиева, М.К.Рахматов, Д.М.Хасанов, К.З.Ураков // «Вестник Авиценны» (Паёми Сино). - Душанбе.- 2013. - №4. - С.36-39.
5. Bocchia M. Emerging drugs in chronic myelogenous leukaemia / M.Bocchia, F.Forconi, F.Lauria // Expert Opin. Emerg. Drugs. - 2006. - Vol.11 (4). - PP.651-664.
6. Расулов У.Р. Интенсификация полихимиотерапии острых миелоидных лейкозов / У.Р.Расулов, О.Д.Рахмонова, Д.М.Хасанов // Журнал «Здравоохранение Таджикистана». - Душанбе. - 2011. - № 4. - С.53-56



Summary

Features of kidney lesions on patients with acute myeloid leukemia during chemotherapy

M.P. Ganieva, O.D. Rakhmonova, A.T. Shamsov, G.B. Khojievva

Chair of Internal Medicine №3 Avicenna TSMU

Under observation was 253 patients with acute myeloid leukemia in a variety of clinical and hematologic diseases terms. All patients were divided into 3 groups: I group (n=99) – patients at the onset of disease, II group (n=80) – in clinical remission, III group (n=76) – in term of myelotoxic agranulocytosis.

In all groups a changes, indicating infiltrative kidney lasions are marked. Moreover, in periods of myelotoxic agranulocytosis and clinical remission the indicants were more pronounced.

Course of the disease at different stages of chemotherapy, in most cases (69%), followed by renal impairment of varying severity, ranging from violations of the filtration rate up to oliguric acute renal failure, which requires the use of renal replacement therapy.

Key words: acute myeloid leukemia, chemotherapy, renal replacement therapy, myelotoxic agranulocytosis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ганиева Махбуба Пулатовна – доцент кафедры внутренних болезней №3 ТГМУ; Таджикистан, г.Душанбе, пр. И.Сомони, 59
E-mail: mahbuba.1956@mail.ru