

ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский
Университет имени академика И.П.Павлова” Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Смирнов Кирилл Алексеевич

Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

14.01.29- Нефрология

14.01.21- Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители

Доктор медицинских наук, профессор Добронравов Владимир Александрович

Доктор медицинских наук, профессор Афанасьев Борис Владимирович

Санкт-Петербург-2018

Содержание

Содержание.....	2
Список сокращений.....	5
Актуальность проблемы.....	7
Цель работы.....	8
Задачи исследования	9
Научная новизна	9
Практическая значимость работы.....	10
Основные положения, выносимые на защиту.....	11
Внедрение результатов исследования.....	11
Апробация работы и публикации.....	12
Структура и объём диссертации.....	12
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Факторы риска и последствия ОПП при аТГСК.....	13
1.2 Эпидемиология и этиология острого повреждения почек, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.....	20
1.2.1 Эпидемиология острого повреждения почек при ТГСК.....	20
1.2.1.1 Исходы (смертность и хроническая болезнь почек).....	24
1.2.2 Специфические этиологические факторы острого повреждения почек ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток...28	
1.2.2.1 Нефротоксичность медикаментов, применяемых в раннем посттрансплантационном периоде.....	30
1.2.2.2 Веноокклюзионная болезнь печени.....	37
1.2.2.3 Острая реакция трансплантат против хозяина.....	40
1.2.2.4 Синдром лизиса опухолевых клеток.....	45
1.2.2.5 Тромботические микроангиопатии ассоциированные с	

трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.....	47
1.2.2.6 Вторичный синдром повышенной проницаемости капилляров.....	49
1.3 Подходы к диагностике острого повреждения почек, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.....	50
1.3.1 Патогенетическая диагностика.....	50
1.3.2 Рутинная клиническая и предиктивная молекулярная диагностика ОПП.....	54
Глава 2 Материалы и методы исследования.....	65
2.1 Принципы формирования обследуемой группы и клинико-демографическая характеристика пациентов.....	65
2.2 Дизайн и методы исследования.....	69
2.2.1 Динамические клинические данные.....	71
2.2.2 Методы оценки функционального состояния почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации).....	73
2.3 Биомаркеры- предикторы острого повреждения почек.....	74
2.3.1. Выбор биомаркеров.....	74
2.3.2 Методика определения повышения биомаркеров мочи.....	76
2.4 Методы статистического анализа данных.....	77
Глава 3 Результаты.....	79
3.1 Заболеваемость ОПП в раннем посттрансплантационном периоде.....	79
3.2 ОПП и выживаемость больных в раннем посттрансплантационном периоде.....	85
3.3 Динамика биомаркеров тубулярного эпителия в раннем посттрансплантационном периоде.....	88
3.4 Взаимосвязи БМ.....	93
3.5 Оценка предиктивной способности биомаркеров.....	94
3.6 Сравнение эффективности определения мочевых и сывороточных концентраций липокалина ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для предиктивной диагностики острого повреждения почек у больных после	

ТГСК.....	102
3.7 Биомаркеры, риски смерти и общая выживаемость.....	105
Обсуждение.....	109
Заключение.....	124
Выводы.....	125
Практические рекомендации для реализации предиктивного подхода к диагностике и ведению случаев ОПП после	
ТГСК.....	127
Список литературы.....	130

Список сокращений

алло-ТГСК-аллогенная ТГСК
ауто-ТГСК-аутологичная ТГСК
АлТ-аланинаминотрансфераза
АД-артериальное давление
БМ-биомаркер(ы)
ВОб-веноокклюзионная болезнь печени
ДИ-доверительный интервал
ЗПТ-заместительная почечная терапия
ИНФ- γ -интерферон - γ
ИЛ-1 β -интерлейкин 1 β
ЛДГ -лактатдегидрогеназа
МДС-миелодиспластический синдром
МА-миелоаблативный режим кондиционирования
НМА-немиелоаблативный режим кондиционирования
НХЛ-неходжкинская лимфома
ОРТПХ-острая реакция трансплантат против хозяина
ОПП-острое повреждение почек
ОЛЛ-острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ-острый миелоидный лейкоз
ПТЭ-повреждение тубулярного эпителия
РТПО-реакция трансплантат против опухоли
рСКФ-расчётная скорость клубочковой фильтрации
РК-режим кондиционирования
СКФ-скорость клубочковой фильтрации
СОПТЭ-субклиническое острое повреждение тубулярного эпителия
ТНФ- α -фактор некроза опухолей - α
Т-ЛФ-Т-лимфоцит

ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ХМЛ-хронический миелоидный лейкоз

ХБП-хроническая болезнь почек

Эр-число эритроцитов сыворотки крови

CNI-calcineurin inhibitor- ингибитор кальциневрина

CCR2-chemokine C-C motif receptor 2

GST-Glutathione- π -transpherase (GST- π) -глутатион- π -трансфераза

Нб-гемоглобин

IL-18-Interleukin 18- интерлейкин-18

JNK-c-JUN N-terminal kinase

KIM-1-Kidney injury molecule-1- молекула повреждения почек-1

KDIGO-kidney disease improving global outcomes

L-число лейкоцитов сыворотки крови

MAPK-mitogen-activated protein kinase

MCP-1-Monocyte chemottractant protein-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1

NGAL-neutrophil gelatinase associated lipocalin-липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NFAT-1-nuclear factor of activated T-cells – нуклеарный фактор активации Т-клеток

P_{Cr} -концентрация креатинина сыворотки крови

SD-standart deviation (стандартное отклонение)

$\Sigma V_{жидк.}$ - суммарный объём введённой жидкости за сутки

Актуальность проблемы

Острое повреждение почек (ОПП), являясь частым внутригоспитальным осложнением различных состояний, независимо увеличивающим летальность пациентов, представляет собой существенную междисциплинарную проблему современной медицины [297]. ОПП тесно связано с последующим формированием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [104]. Последняя значимо ухудшает отдалённый прогноз пациентов за счёт развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, а также приводит к увеличению затрат на лечение, в том числе из-за необходимости применения дорогостоящих методик заместительной почечной терапии [149].

Более половины пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) переносят ОПП, развитие которого значимо ухудшает как ближайшие, так и отдалённые исходы этого метода лечения [162]. Летальность пациентов с ОПП, находящихся в отделении интенсивной терапии, *может достигать 80%*, а в случаях ОПП, требующих применения заместительной почечной терапии, *летальность составляет 100%* [106]. В свою очередь, необходимость использования более интенсивного лечения и наблюдения данной категории пациентов в соответствующих отделениях обуславливает значительное увеличение экономических затрат [197]. Кроме того, развитие ОПП в первые 100 дней после ТГСК также ассоциировано с формированием в дальнейшем ХБП с соответствующими негативными эффектами, описанными выше [183,287].

Диагностика и стратификация тяжести ОПП, в том числе у пациентов перенёвших ТГСК, базируется на мониторинге концентрации креатинина сыворотки крови (P_{Cr}) и темпов снижения диуреза [29,6,145]. Вместе с тем, P_{Cr} и оценка диуреза не являются достаточно специфичными [115,190] и чувствительными [60] показателями начальных, потенциально обратимых стадий альтерации клеток почки, не сопровождающихся дисфункцией органа. Эти методы выявляют развитие лишь выраженного и, как правило, необратимого

повреждения, ассоциированного с формированием функционального дефекта-собственно ОПП, когда рутинные меры профилактики и лечения становятся малоэффективными. Таким образом, диагностические методы, применяемые на практике, не позволяют в полной мере осуществлять профилактику обсуждаемого состояния [6].

Повреждение и формирование дисфункции органа разделяет целый ряд молекулярных событий, происходящих в жизнеспособных клетках. Эти процессы являются основой для развития подходов к ранней, предиктивной диагностике, а соответственно и профилактике ОПП [26,281,8]. Известно, что при воздействии повреждающего фактора, резидентными и иммунными клетками почки увеличивается экспрессия ряда молекул, которые служат биомаркерами (БМ) наиболее ранних стадий альтерации нефроцитов, задолго до изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и P_{Cr} [281,8,9]. Высокая эффективность применения БМ была показана для прогнозирования некоторых этиопатогенетических вариантов ОПП, не связанных с ТГСК [271,92,83,2]. Подобные данные для ОПП, ассоциированного с ТГСК ограничены лишь несколькими исследованиями последних лет [85,206,275,265], что и послужило основанием для планирования и проведения данного открытого одноцентрового проспективного обсервационного исследования.

Цель работы

Определение клинического значения ОПП, ассоциированного с ТГСК и возможности его предиктивной диагностики на основе применения молекулярных биомаркеров (БМ), отражающих повреждение клеток тубулярного эпителия.

Задачи исследования

1. Оценить заболеваемость ОПП в ранние сроки после аллогенной ТГСК
2. Определить прогностическое значение развития ОПП в отношении общей выживаемости больных после аллогенной ТГСК
3. Изучить направленность и выраженность почечной экскреции биомаркеров повреждения эпителия канальцев в разные сроки раннего посттрансплантационного периода
4. Определить возможности применения биомаркеров повреждения тубулярного эпителия для прогнозирования развития ОПП после ТГСК
5. Исследовать связи между мочевой экскрецией исследуемых БМ и общей выживаемостью больных после ТГСК

Научная новизна

Впервые проанализирована динамика изменения мочевой экскреции молекулярных маркеров, отражающих субклинические стадии структурных и функциональных изменений клеток проксимальных и дистальных канальцев почки в раннем периоде после аллогенной ТГСК. Установлено, что субклиническое повышение мочевой экскреции анализируемых БМ после аллогенной ТГСК является закономерным ответом почки на события посттрансплантационного периода и предшествует возникновению клинически явной дисфункции органа - ОПП. Выявлено, что некоторые БМ ассоциированы с последующим повышением креатинина сыворотки крови и являются

независимыми предикторами развития ОПП после аллогенной ТГСК. Обнаружена взаимосвязь повышенной экскреции БМ с ухудшением выживаемости больных после аллогенной ТГСК. В целом, полученные данные могут быть основой для развития подходов к предиктивной диагностике ОПП в посттрансплантационном периоде и прогнозирования исходов аллогенной ТГСК.

Практическая значимость работы

Разработаны основы практического подхода к прогнозированию и предиктивной диагностике острой дисфункции почек у больных после аллогенной ТГСК, который основан на применении БМ и позволяет выявлять ранние, доклинические и потенциально обратимые стадии повреждения клеток тубулярного эпителия. Мониторинг развития и выраженности субклинического острого повреждения тубулярного эпителия (СОПТЭ) дает возможность оценивать риск развития явной дисфункции почек (ОПП) – независимого предиктора выживаемости, своевременно индивидуализировать тактику лечебно-профилактических мероприятий в раннем посттрансплантационном периоде.

Применение данного подхода предиктивной диагностики ОПП может быть использовано как практический инструмент улучшения ближайшего и отдалённого исходов и повышения эффективности аллогенной ТГСК за счет своевременных превентивных мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) ОПП - клиническое проявление выраженной альтерации органа, является частым осложнением раннего периода после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аТГСК), имеющим негативное прогностическое значение
- 2) Субклинические проявления ранних стадий повреждения клеток тубулярного эпителия в виде увеличения экскреции с мочой молекулярных биомаркеров (БМ) являются распространенным событием в ранние сроки после аТГСК и предшествуют развитию ОПП
- 3) Увеличение почечной экскреции ряда БМ является независимым фактором риска развития ОПП (MCP-1 и KIM-1) и ухудшения выживаемости больных (кластерин) после аллогенной ТГСК
- 4) Мониторинг выделения БМ с мочой может быть использовано для оперативной оценки прогноза развития ОПП с целью своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий и улучшения результатов аТГСК

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры пропедевтики внутренних болезней, НИИ нефрологии научно-клинического исследовательского центра, в образовательную программу на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, а также в практическую работу клиник ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы и публикации

Результаты исследования были представлены в форме устных докладов: на VIII съезде научного общества нефрологов России (Москва 2015 год), конференции педиатров-нефрологов, урологов “Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается” (Санкт-Петербург 2016 год), всероссийской научно-практической конференции “Боткинские чтения” (Санкт-Петербург 2017 год). Полученные результаты были также представлены в форме постерных сообщений на IX международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачёвой “Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия” (Сочи 2015 год), на 53 международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association) (Вена 2016 год), и на 54 международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association) (Мадрид 2017 год)

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 оригинальных статьи и 1 обзорная статья в отечественных изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 161 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 20 рисунков. Библиографический список включает 11 источников на русском языке и 291 на иностранных языках.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Факторы риска и последствия ОПП при аТГСК

В современной медицине трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко применяют в терапии ряда ранее инкурабельных состояний, включая гематологические и онкологические заболевания, нарушения метаболизма, аутоиммунные процессы. Неудивительно, что в последние годы общемировое количество выполняемых ТГСК значительно возросло, достигнув миллиона в 2013 году [228, 215].

ТГСК предполагает выполнение трёх основных этапов:

Процедура кондиционирования заключается в проведении короткого интенсивного курса химиотерапии, в ряде случаев лучевой терапии, направленных на полную или частичную абляцию костно-мозговых клеток и эрадикацию злокачественных клеток. Выбор конкретного режима кондиционирования (миелоаблативный (МА) или режим с редуцированной токсичностью- немиелоаблативный (НМА)) зависит от ряда факторов, включающих возраст реципиента, особенности основного заболевания, характер коморбидности.

Инфузия стволовых клеток, непосредственными источниками которых могут служить костный мозг, периферическая кровь (предварительно проводится терапия колониестимулирующими факторами) или пуповинная кровь донора (аллогенная трансплантация), либо самого пациента (аутологичная трансплантация).

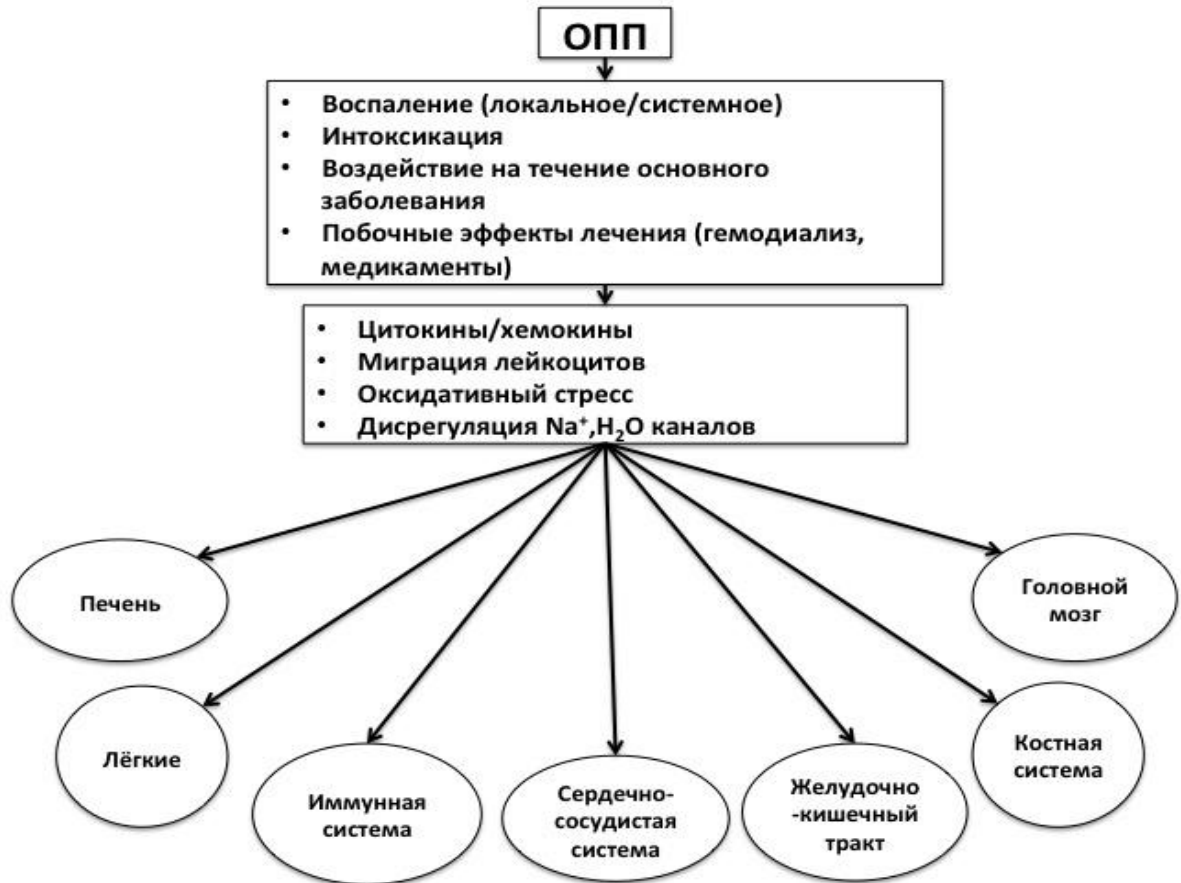
Последующая иммуносупрессивная терапия с целью подавления реакции отторжения трансплантата и профилактики/контроля реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) при аллогенной ТГСК (аТГСК).

Каждый из этапов ТГСК связан с высокой частотой развития целого ряда клинически и прогностически значимых инфекционных, сосудистых и иммунных

осложнений, таких как сепсис, локальные и системные инфекции бактериальной, вирусной, микотической, а зачастую и смешанной этиологии, тромботическая микроангиопатия (ТМА), острая и хроническая реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), веноокклюзионная болезнь печени. Эти и многие другие осложнения ТГСК одновременно являются и факторами риска развития острого повреждения почек (ОПП) [244,196,210,199]. Более того, при ТГСК почки реципиента подвергаются последовательному или одновременному повреждающему воздействию многочисленных ятрогенных факторов - химиотерапевтических агентов, противовирусных, антибактериальных и антимикотических препаратов, контрастных веществ, иммуносупрессивной и, в ряде случаев, лучевой терапии, нарушениям водного баланса и др. [269]. Неудивительно, что ОПП является одним из частых посттрансплантационных осложнений [11], необходимость разработки методов профилактики которого определяется тем, что формирование острой дисфункции почек в раннем посттрансплантационном периоде ассоциировано с ухудшением ближайших и отдалённых результатов ТГСК: снижением выживаемости, увеличением заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП), увеличением расходов на лечение данной категории больных [183,223,101,287,263].

Негативное влияние даже начальных стадий ОПП на исходы ТГСК объясняется наличием целого ряда системных эффектов этого осложнения, поражением других жизненно важных органов (Рисунок 1) [146].

Рисунок 1 Экстраренальные/системные эффекты острой дисфункции почек [51,260]



Примечание: ОПП-острое повреждение почек

Патофизиологическую основу мультиорганной дисфункции, ассоциированной с ОПП при ТГСК вне зависимости от этиологии последнего, составляют механизмы, обсуждаемые ниже:

1) Развитие местного и системного воспалительного ответа [288]

Индукция механизмов воспаления связана с активацией клеток эпителия канальцев, резидентных иммунных клеток и эндотелиоцитов, сопровождающейся локальным (ренальным) синтезом и высвобождением воспалительных цитокинов в ответ на повреждение, с последующим развитием местного и системного

воспалительного ответа [288]. Вышеизложенное подтверждается тем, что концентрации воспалительных цитокинов сыворотки крови в случае развития ОПП значительно превышают таковые у пациентов без острой дисфункции почек [35]. Описанные эффекты в широком смысле являются отражением локальных реакций врождённого и приобретённого иммунитета - базиса для формирования острой дисфункции почек различной этиологии, в том числе ишемического, токсического и сепсис-индуцированного ОПП [51].

Существенную роль в реализации местных иммунных процессов, а следовательно и воспалительных реакций, играют клетки тубулярного эпителия, молекулярная диагностика активации/повреждения которых является предметом этого исследования. Известно, что ряд молекулярных структур, ассоциированных с воздействием патологических агентов бактериального происхождения (pathogen associated molecular patterns (PAMPs)), таких как липополисахарид (ЛПС) могут напрямую взаимодействовать с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, (TLR) 2 и 4 типов, локализованными на мембранах тубулоцитов канальцев. Последнее индуцирует высвобождение ряда воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α , MCP-1 и других за счёт связывания активированных TLR с протеином MyD88 (Myeloid Differentiation Factor 88) [51,298,116,14]. В результате происходит интенсивная экстравазация и миграция лейкоцитов, а как следствие усугубление процесса локального повреждения [51]. Миграция лейкоцитов обеспечивается и увеличением экспрессии таких молекул, как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1-Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), адгезивной молекулы эндотелиоцитов-1 (vascular cell adhesion molecule-1), селектинов, интегринов и фракталкинового рецептора CX3CR1 и его лигандов на клетках эндотелия [157].

В целом альтерация нефроцитов приводит к высвобождению в циркуляцию аларминов, таких как эндотелин-1, HMGB 1 (high mobility group box 1 protein). Локальное продуцирование молекул воспаления и их последующее попадание в кровотоки сопровождаются активизацией системного воспалительного ответа с синтезом ряда цитокинов и хемокинов и соответствующими негативными

эффектами, затрагивающими структуру и функцию большинства жизненно-важных органов – головного мозга, сердца, лёгких, печени, желудочно-кишечного тракта и др. как в ближайшей, так и в отдалённой перспективе (Рисунок 1) [137].

2) Экскреторная дисфункция почек и инфекционные осложнения, отрицательные эффекты заместительной почечной терапии

Снижение экскреторной функции почек сопровождается нарушением электролитного гомеостаза, изменением волюмического статуса и кумуляцией токсических низко- и среднемолекулярных метаболитов. Дизэлектролитемия наряду с гиперволемией потенцирует развитие жизнеугрожающих аритмий, негативно отражающихся на системной гемодинамике [100,144]. Гиперволемия способствует формированию интерстициального отёка, висцеромегалии и полиорганной недостаточности, усугубляет течение самого ОПП за счёт снижения перфузии почек на фоне их отека, тем самым создавая порочный круг прогрессирования ОПП [284,95]. По имеющимся данным гиперволемия связана с увеличением смертности, сроков пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребности в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [38,93,41,230,37].

Кроме того, формирование отёка слизистой оболочки кишечника на фоне ОПП приводит к нарушению ее барьерных свойств и потенцирует транслокацию интестинальной флоры в системную циркуляцию, дополнительно увеличивая риск развития сепсиса и последующей мультиорганной недостаточности [198,189,90,42]. Определённый вклад в увеличение ближайших и отдалённых рисков развития инфекционных осложнений вносит интоксикация, вызывающая фагоцитарную дисфункцию нейтрофилов и макрофагов [280,267,198,268,61]. Дополнительным фактором является уменьшение клиренса провоспалительных цитокинов [294].

Описанные выше патофизиологические механизмы находят подтверждение в клинической практике. Так, по данным одного крупного обсервационного исследования, включившего 618 пациентов отделения реанимации, формирование ОПП было связано с развитием сепсиса, который имел место у 40% больных.

Сепсис, в свою очередь, закономерно приводит к увеличению сроков госпитализации, летальности и риска необходимости начала ЗПТ гемодиализом [198]. Данные факты могут играть существенную роль у больных после ТГСК, *a priori* находящихся в группе высокого риска развития бактериальных инфекций в связи с иммунодефицитом на фоне миелоабляции и профилактики РТПХ, нарушением естественных барьеров вследствие мукозита и др. [54,55,56].

Значительная доля пациентов с ОПП, сопровождающимся выраженными электролитными нарушениями и гиперволемией, получает ЗПТ гемодиализом [28]. Вместе с тем, процедура острого гемодиализа сама по себе несёт значительные риски формирования гемодинамических нарушений, развития и усугубления воспалительного и оксидативного стресса, белково-энергетической недостаточности, нарушений коагуляции в связи с терапией гепарином с соответствующими осложнениями [242,74,79,218]. Кроме того, в условиях ОПП, требующего проведения заместительной почечной терапии, достижение корректных сывороточных концентраций антибиотиков, антикоагулянтов и других медикаментов становится трудной задачей. Данное обстоятельство может явиться причиной ряда осложнений, в том числе инфекционного характера. Дополнительными проблемами являются необходимость имплантации и длительного сохранения сосудистого доступа для ЗПТ и частое применение искусственной вентиляции лёгких у данной категории пациентов. [242].

3) Влияние ОПП на основное заболевание и на другие осложнения ТГСК

Описанные выше изменения цитокинового/хемокинового гомеостаза, индуцированные ОПП, могут модифицировать течение основного гематологического процесса, а также влиять на развитие ряда других прогностически значимых осложнений ТГСК. Базисом для указанного воздействия являются как увеличение синтеза ряда ключевых молекул, так и снижение их почечного клиренса в условиях дисфункции почек [34,255,121,294,291]. Так известно, что ряд аларминов, в частности HMGB 1, напрямую воздействуют на костномозговые стволовые клетки, мобилизуя их для осуществления ангиогенеза и процессов репарации после повреждения [237]. Не

исключено, что подобные механизмы могут быть причиной нарушений функционирования трансплантата, формирования синдрома быстрого приживления, осложняя течение раннего посттрансплантационного периода [152,176]. Другие провоспалительные молекулы ассоциированы с формированием и прогрессированием гематологической патологии- В-клеточных и плазматочных опухолей, миеломной болезни, а также усугублением течения РТПХ [44,203].

Таким образом, многочисленные факторы, ассоциированные с ТГСК создают основу для развития ОПП, в свою очередь, различные механизмы, опосредованные ренальным повреждением, имеют явные системные последствия. Ассоциированные с ОПП нарушения гомеостаза цитокинов и хемокинов, активация воспаления, гемодинамические нарушения, увеличение риска инфекционных осложнений, могут быть существенным фактором ухудшения ближайших и отдалённых посттрансплантационных исходов.

1.2 Эпидемиология и этиология острого повреждения почек, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

1.2.1 Эпидемиология острого повреждения почек при ТГСК

Существенным недостатком многих эпидемиологических исследований, посвящённых проблеме ОПП, ассоциированного с ТГСК, является применение устаревших классификаций и критериев диагностики, таких как удвоение концентрации креатинина сыворотки (P_{Cr}) [139,301,184], выраженность посттрансплантационного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и др. [292,49] (Таблица 1).

Таблица 1. Различные критерии диагностики ОПП после ТГСК [162]

Исследование	Классификация	Критерии диагностики
Hingorani et al. (2015)	ОПП	Повышение P_{Cr} на 0,3 мг/дл за период <48 часов и/или в 1,5 раза по сравнению с предыдущим уровнем за период < 7 дней
Kang et al. (2012)	ОПП	Удвоение P_{Cr} по сравнению с начальным уровнем
	Выраженное ОПП	Повышение P_{Cr} до уровня, требующего начала гемодиализа
Yu et al. (2010) Caliskan et al. (2006)	Уровень 0	Снижение СКФ < 25% от начального значения
	Уровень 1	Снижение СКФ на 25% или более и повышение P_{Cr} < 2 раза
	Уровень 2	Повышение P_{Cr} \geq 2 раза, но без необходимости гемодиализа
	Уровень 3	Повышение P_{Cr} \geq 2 раза, необходимость гемодиализа
Zhou et al. (2009) Lopes et al. (2006)	ОПП	Удвоение P_{Cr} в период 100 дней после ТГСК

Примечание: P_{Cr} - креатинин сыворотки; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОПП-острое повреждение почек

Известно, что даже незначительное увеличение P_{Cr} может свидетельствовать о выраженной альтерации нефроцитов и независимо ассоциировано с ухудшением ближайших и отдалённых исходов [174,178,235].

Широко используемым в современной нефрологической практике критериям диагностики и стратификации тяжести ОПП (AKIN-acute kidney injury network [10]; RIFLE- risk; injury; failure; end stage renal disease [10]) отдано предпочтение лишь в публикациях последнего времени, касающихся эпидемиологии ОПП после ТГСК [16,256]. Таким образом, остается актуальным исследование заболеваемости и факторов риска ОПП при ТГСК, в том числе, с учетом отсутствия подобных работ в отечественной нефрологии и гематологии.

По имеющимся данным заболеваемость ОПП ассоциированным с ТГСК, с учётом использования различных критериев его диагностики, варьирует в значительных пределах [183] и зависит от целого ряда факторов, основным из которых является тип донора. Так, заболеваемость ОПП в случае аллогенной трансплантации (алло-ТГСК) может достигать 90%, значительно превышая таковую при аутологичной (ауто-ТГСК) (20%) [227]. Подобная тенденция отмечается и в более поздних публикациях с применением критериев RIFLE для диагностики ОПП. Частота развития острой дисфункции почек после аллогенной ТГСК составила 85,2%, при аутологичной трансплантации только 27,8% [256]. Такие различия, по-видимому, связаны с необходимостью применения ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors-CNI), увеличением частоты специфических осложнений и числа потенциальных факторов риска ОПП в случае алло-ТГСК.

На время формирования острой дисфункции почек после ТГСК оказывает влияние множество факторов, таких как тип ТГСК, вариант режима кондиционирования, индивидуальные особенности пациентов, характер проводимой терапии после ТГСК и посттрансплантационные осложнения. Известно, что подавляющее число случаев ОПП развиваются в раннем посттрансплантационном периоде. Так, формирование острой дисфункции почек

регистрировали в период с 10 по 21 день посттрансплантационного периода, у половины пациентов к 21 дню имело место двухкратное увеличение концентрации креатинина сыворотки крови (P_{Cr}) по сравнению с исходными данными до ТГСК [11,114,293,295,227,96]. В другой работе при наблюдении пациентов в течение одного года после ТГСК заболеваемость острой дисфункцией почек составила 57,4%, а ее пик (29,3%) отмечался на второй неделе посттрансплантационного периода [11,111].

Другим значимым параметром, влияющим на заболеваемость острой дисфункцией почек в посттрансплантационном периоде является тип режима кондиционирования [11].

А. Миелоаблативный режим кондиционирования

В одном из первых исследований (Zager R.A. и соавт. (1989)), посвящённых проблеме ОПП у больных, перенёсших ТГСК с миелоаблативным режимом кондиционирования (РК) (алло-ТГСК-89% и ауто-ТГСК-11%), выполненную по поводу злокачественной гематологической патологии, более чем у половины пациентов отмечали развитие ОПП (критерий- уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 50%). В 50% случаев, учитывая выраженность функционального дефицита почек, был применён гемодиализ [11, 293].

По другим данным заболеваемость ОПП, ассоциированным с ТГСК (РК-миелоаблативный) достигла 78%, 33% пациентов потребовалось проведение ЗПТ [128]. В исследовании Lopes J.A. и соавт. (2011), отмечалась высокая заболеваемость ОПП в первые 7-40 дней раннего посттрансплантационного периода. ОПП было диагностировано в 21-73% случаев после алло-ТГСК и в 12-19% случаев после ауто-ТГСК [183].

Б. Режим кондиционирования с редуцированной токсичностью (немиелоаблативный)

При применении РК с редуцированной токсичностью заболеваемость ОПП ниже и находится в диапазоне от 29 до 59%, кроме того развитие ОПП отмечается на существенно более поздних сроках посттрансплантационного периода (от 22 до 60 дней) [183,182]. Данные факты, по-видимому, связаны напрямую с менее

агрессивной химиотерапией и меньшим риском формирования специфических осложнений РК, в свою очередь, ассоциированных с ОПП [222]. Также известно, что ОПП при ТГСК с немиелоаблативным РК носит менее “тяжёлый” характер и, как следствие, связано со значительно более низкой потребностью в ЗПТ. По данным одного исследования, ЗПТ потребовалась только у 4,4% пациентов с ОПП [222]. Схожие данные относительно низкой заболеваемости ОПП при ТГСК с немиелоаблативным РК отмечаются и в других исследованиях [225,222,16].

В целом в период с 1993 года имеет место тенденция к снижению заболеваемости ОПП после ТГСК, подтверждённая данными наиболее последних исследований [264,50,16]. Данное обстоятельство связывают с меньшей частотой применения высокодозных МА режимов кондиционирования, меньшей частотой развития веноокклюзионной болезни (ВОБ), инфекционных и иммунологических осложнений и с коррекцией проводимой противoinфекционной терапии (снижение частоты применения амфотерицина В) [96].

1.2.1.1 Исходы (смертность и хроническая болезнь почек)

Развитие ОПП в раннем посттрансплантационном периоде приводит к существенному росту смертности, как само по себе посредством механизмов описанных выше, так и за счёт последующего формирования хронической болезни почек (ХБП) (Рисунок 2) [88,184].

Рисунок 2 Исходы острого повреждения почек ассоциированного с ТГСК [184]



Наличие независимой связи ОПП со смертностью пациентов после ТГСК нашло подтверждение в крупном метаанализе, включившем 1211 случаев острой дисфункции почек [224]. Формирование острой дисфункции почек в раннем посттрансплантационном периоде ассоциировано с достоверным увеличением смертности в сравнении с больными без ОПП (с ОПП 53,5%, без ОПП 16,9%,

$p=0,003$) [11], причем смертность возрастает по мере усугубления тяжести ОПП согласно классификации RIFLE (риск-37,5%; повреждение и недостаточность-73%, $p=0,006$) [185]. В исследовании Parikh, С.Р. и соавт. с периодом наблюдения 3-99 месяцев, в среднем 36, смертность в случае развития ОПП (критерий диагностики-удвоение креатинина сыворотки или необходимость проведения ЗПТ) достигла 57% [226]. Схожие данные были обнаружены и в других работах, посвящённых этой теме: развитие острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде (РК с редуцированной токсичностью) было ассоциировано с выраженным увеличением смертности пациентов (до 47%) в течение года после ТГСК, в сравнении с 26-28,5% у пациентов не переносивших острую дисфункцию почек [11,222,236]. Стоит подчеркнуть, что потребность в гемодиализе ассоциирована с резким увеличением смертности, достигающей 80% [11,222,101,106].

Достоверное влияние ОПП на смертность пациентов, перенёсших ТГСК, отражено и в других исследованиях, посвящённых этой теме (Таблица 2)

Таблица 2 Связь ОПП и смертности пациентов после ТГСК с миелоаблативным и немиелоаблативным режимом кондиционирования, данные литературы

Исследование	Режим кондиционирования	Период наблюдения	Общая смертность (наличие ОПП% vs отсутствие ОПП%)	Безрецидивная смертность (наличие ОПП vs отсутствие ОПП)%
Parikh CR, McSweeney PA et al. <i>Kidney Int</i> 2002;62:566–573	МА	6 месяцев	65,5 vs 40,7 (p<0,01)	Не указано
Hahn T, Rondeau C et al. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2003;32:405–410	МА	100 дней 70 месяцев	90 vs 18 (p<0,001) 100 vs 53 (p<0,001)	Не указано
Kersting S, Koornmans HA et al. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2007;39:359–365	МА	6 месяцев	63,7 vs 36,3 (p=0,002)	70,8 vs 29,2 (p=0,027)
Fadia A, Casserly LF et al. <i>Kidney Int</i> 2003;63:1868–1873	МА	3 года	Смертность при наличии ОПП выше (% или абсолютное число не указаны)	Не указано
Lopes JA, Jorge S et al. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008;42:139–141	МА	3 года	48,8 vs 23 (p<0,001)	Не определяли
Kersting S, Dorp SV et al. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008;14:125–131	НМА	6 месяцев 1 год	30,6 vs 7,9 (p=0,01) 36,7 vs 15,8 (p=0,006)	Не указано 20,4 vs 5,9 (p=НД)
Lopes JA, Gonçalves S et al. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008;42:619–626	НМА	5 лет	58,5 vs 32,9 (p=0,028)	53,5 vs 16,9 (p=0,003)
Parikh CR, Sandmaier BM et al. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:1868–1876	НМА	6 месяцев 1 год	29,4 vs 16,5 (p<0,05) 42,1 vs 28,5 (p<0,05)	Не указано
Liu H, Ding J-H et al. <i>Am J Nephrol</i> 2007;27:336–341	НМА	100 дней	40 vs 6 (p<0,001)	Не указано
Pinana JL, Valcárcel D et al. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009;15:21–29	НМА	100 дней 1 год	Не указано Не указано	25 vs 5 (p=0,002) 35 vs 14 (p=0,002)
Liu H, Li Y-F et al. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45:153–158	НМА	1 год	61,1 vs 13,6 (p=0,001)	Не указано

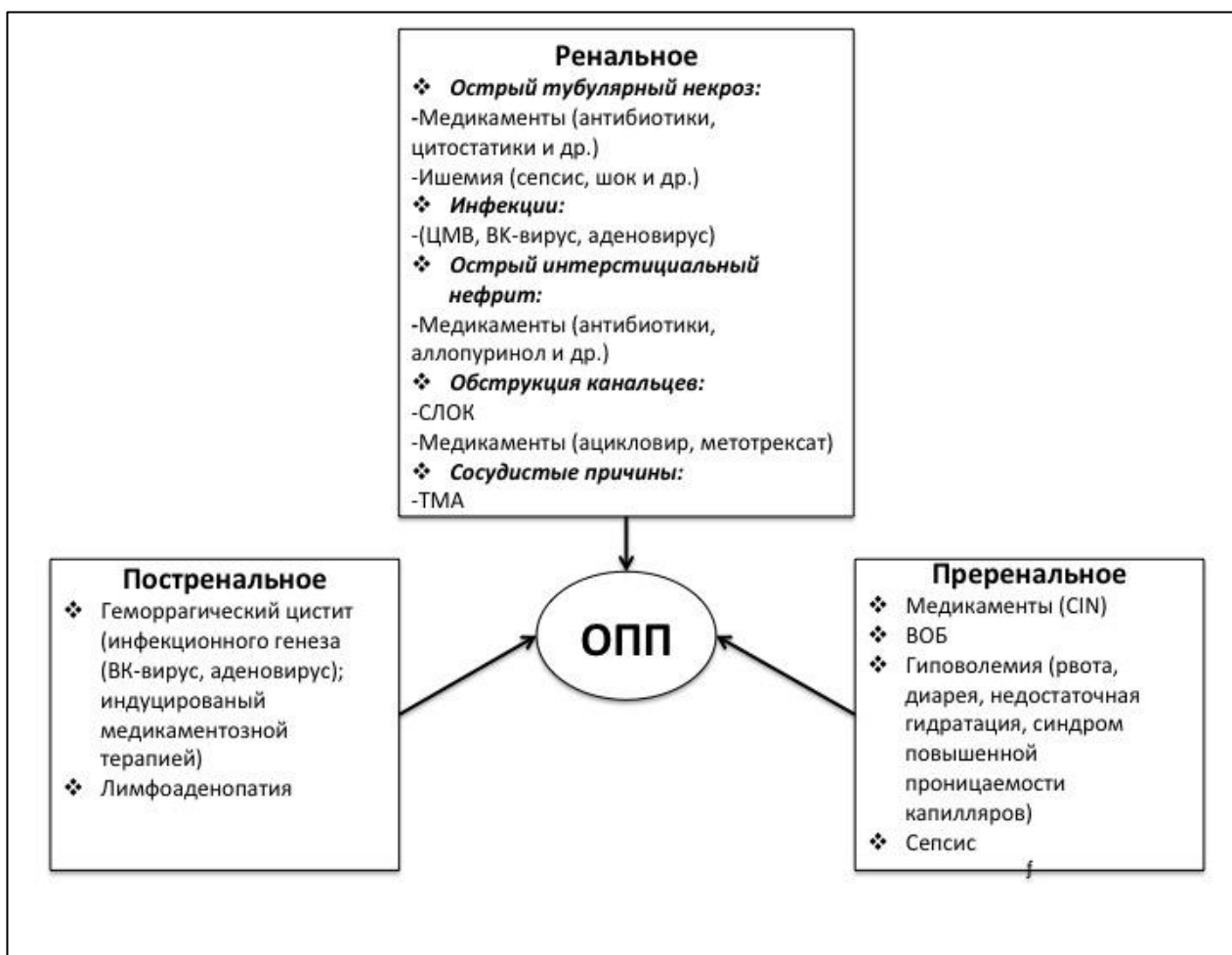
Примечание: МА-миелоаблативный тип кондиционирования; НМА-немиелоаблативный тип кондиционирования; ОПП-острое повреждение почек; Алло-ТГСК, Ауто-ТГСК-аллогенная и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток соответственно; НД-не достоверно; VS-versus (в сравнении); Cr-креатинин сыворотки; RIFLE: risk; injury; failure; loss; end stage renal disease (ESRD); AKIN- acute kidney injury network [11, 145]

По данным мета-анализа Ellis MJ и соавт., включившего 927 публикаций (5337 пациентов) заболеваемость ХБП после ТГСК, в среднем, составила 16,6% [78]. В случае развития ОПП в первые 100 дней раннего посттрансплантационного периода, ХБП формируется в течение последующих 6 месяцев [287]. В отдаленном периоде в популяции и у пациентов после ТГСК, ХБП связана с ростом уровня общей смертности главным образом в результате формирования фатальных сердечно-сосудистых осложнений [11,279]. Факторами риска формирования хронической дисфункции почек, помимо ОПП, также являются: пол, возраст, тип кондиционирования (преимущественно при миелоаблативном РК), тотальное облучение тела, острая или хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), применение ренотоксичных медикаментов, артериальная гипертензия после ТГСК, исходная хроническая дисфункция почек и тромботическая микроангиопатия (ТМА) [11,78,287,13,151].

1.2.2 Специфические этиологические факторы острого повреждения почек ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

В клинической практике многие случаи ОПП, возникающие в раннем посттрансплантационном периоде, могут иметь полиэтиологичную природу, что существенно образом осложняет процесс лечения этой сложной категории больных [184,220](Рисунок 3).

Рисунок 3 Этиология ОПП в раннем периоде после ТГСК [11,184]



Примечания: СИН-ингибиторы кальциневрина, ТМА-тромботическая микроангиопатия, ВОБ-веноокклюзионная болезнь печени, ЦМВ-цитомегаловирус, СЛОК-синдром лизиса опухолевых клеток; оРТПХ (острая реакция трансплантат против хозяина) не включена в данную схему, поскольку ОПП при ней может носить мультифакториальный генез [11]

Вместе с тем, спектр факторов риска (ФР) развития ТГСК-ассоциированного ОПП, также связанных с выживаемостью больных, остаётся актуальным предметом изучения в связи с модификацией уже известных и появлением новых ФР на фоне продолжающейся коррекции схем кондиционирования, изменения протоколов посттрансплантационной профилактики РТПХ и противoinфекционной терапии. В свете исследования посттрансплантационных факторов риска развития ОПП, в данном разделе более подробно рассмотрен ряд основных *специфических* причин острой дисфункции почек ассоциированной с ТГСК, также учтённых нами при анализе молекулярных реакций клеток тубулярного эпителия в условиях раннего посттрансплантационного периода.

1.2.2.1 Нефротоксичность медикаментов, применяемых после ТГСК

Ингибиторы кальциневрина (calcineurin inhibitors- CNI)

В трансплантологии препараты этой группы достаточно широко применяют с конца семидесятых годов [11,49]. Позднее была доказана эффективность терапии циклоспорином (Цс) в комбинации с метотрексатом для профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) в виде уменьшения частоты развития и тяжести РТПХ, улучшения выживаемости больных в посттрансплантационном периоде [11]. С этого времени циклоспорин и такролимус нашли применение в рутинной клинической практике как одни из основных препаратов, применяемых для профилактической иммуносупрессии в рамках предотвращения развития и уменьшения выраженности реакции трансплантат против хозяина после аллогенной ТГСК [18,238,11].

Основной особенностью механизма действия ингибиторов кальциневрина является остановка клеточного цикла иммунокомпетентных клеток за счёт создания связи молекулы CNI с циклофилином [11], комплекс CNI-циклофилин, в свою очередь, подавляет активность кальциневрина (протеиновой фосфатазы 2В) [11]. В результате происходит ингибирование процесса дефосфорилирования молекулы NFAT-1 (nuclear factor of activated T-cells) и, как следствие, блок её транспорта в ядро клетки. Последнее является краеугольным камнем в подавлении пролиферации Т и В лимфоцитов, поскольку NFAT-1 осуществляет регуляцию процессов транскрипции и трансляции целого ряда ключевых провоспалительных цитокинов [5,259]. Одним из основных побочных эффектов терапии CNI является развитие острой и/или хронической нефротоксичности, проявления которой сходны между циклоспорином и такролимусом [32]:

А) Острая нефротоксичность СNI

Острая дисфункция почек при терапии СNI связана с глобальным нарушением интрагломерулярной гемодинамики, обусловленным способностью СNI индуцировать спазм, главным образом, приносящей артериолы [33]. Данный эффект, с одной стороны, является следствием увеличения экспрессии ряда вазоконстрикторов: эндотелина, тромбксана, ангиотензина II, и, с другой, результатом угнетения продукции молекул-вазодилататоров, таких как простаглицлин и оксид азота [11,71,160,233,232]. В свою очередь, длительное нарушение интрагломерулярного кровотока является фактором риска формирования острого канальцевого некроза на фоне ишемизации постгломерулярных структур нефрона [11]. Последнее затрудняет ведение данной категории пациентов с учётом известных недостатков современных методов дифференциальной диагностики ренального и преренального ОПП. Проблема дифференцировки преренальной азотемии от острого канальцевого некроза при терапии СNI также напрямую подтверждает актуальность определения БМ, которые позволяют выявлять как дисфункцию почки (цистатин С)[36], так и её повреждение (NGAL [103,115]).

Б) Хроническая нефротоксичность СNI

В случае необходимости выполнения повторной ТГСК [19] важным ФР развития ОПП может стать хроническая нефротоксичность терапии СNI, проводимой на предыдущих этапах. Последняя приводит к ряду морфологических изменений, предполагающих большую уязвимость структур нефрона к повреждающим воздействиям, ассоциированным с повторной трансплантацией.

Длительное нарушение внутриклубочковой гемодинамики и, как следствие, ишемия, индуцированные терапией СNI, стимулируют формирование реактивных форм кислорода, в свою очередь потенцирующих процесс апоптоза клеток канальцевого эпителия [187,299,300].

Кроме того, известна взаимосвязь терапии СNI с развитием и прогрессированием почечного фиброза за счёт:

-Стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [234,261].

-Активации выработки трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- β 1), в свою очередь потенцирующего синтез и подавляющего деградацию белков внеклеточного матрикса [261,82,181].

-В собирательных трубочках СNI стимулируют выработку ренина и сосудистого эндотелиального фактора роста, что в конечном итоге приводит к формированию локального перидуктального фиброза с развитием ишемии соответствующих структур нефрона [234].

В) Тромботическая микроангиопатия (ТМА), ассоциированная с терапией ингибиторами кальциневрина [11]

Распространённость этого осложнения в первый год после трансплантации достигает 26% [11,283,123]. Патогенетический механизм, лежащий в основе ТМА при терапии СNI заключается в альтерации эндотелиоцитов микроциркуляторного русла и последующей локальной агрегации тромбоцитов [283]. В основе повреждения эндотелия может лежать индуцированное СNI снижение почечной экспрессии фактора Клото и потенцирование окислительного стресса [11,236].

Даже относительно низкие концентрации (50 нг/мл) ЦсА в сыворотке крови ассоциированы с нефротоксичностью [131]. В тоже время, специфика профилактики РТПХ заключается в предпочтительном применении высоких доз СNI, поскольку известно, что более низкая заболеваемость острой РТПХ связана с более высокими сывороточными концентрациями ингибиторов кальциневрина (ЦсА), превышающими 300 нг/мл [138]. Неудивительно, что подход к дозированию СNI существенным образом отличается в различных гематологических центрах. Европейской группой, занимающейся вопросами трансплантации крови и костного мозга (European Blood and Bone Marrow Transplantation- EBMT), было выполнено исследование в 87 медицинских учреждениях. Было установлено, что существуют значительные межцентровые различия в выборе времени инфузии Цс, определении его дозировки: дозы варьировали от 1 мг/кг/день до 20 мг/кг/день, в 39 центрах использовалась дозировка 2–2,5 мг/кг/день, в 29 — 7 мг/кг/день или более, в 17 центрах — 15

мг/кг/день или более. Самая низкая начальная доза соответствовала 0,5 мг/кг/день, а самая высокая — 15 мг/кг/день [11,245].

В клинике ТГСК, выявляют лишь выраженные проявления нефротоксичности СNI- на этапе развития собственно острого повреждения почек (повышение креатинина сыворотки (P_{cr})).

Амфотерицин В

На сегодняшний день, развитие системных грибковых инфекций у иммуносупрессированных больных по-прежнему связано с высокой заболеваемостью и смертностью [11,240,27]. Диапазон заболеваемости системными микотическими инфекциями у пациентов после трансплантации стволовых клеток костного мозга составляет 4-30% [289,140,247], а летальность приближается к 100% [69,11].

Амфотерицин В (АмфоВ) является представителем группы липофильных полиеновых антибиотиков впервые выделенным из штамма актиномицетов *Streptomyces Nodosus* [77,11]. АмфоВ и его липидные формы в клинике ТГСК применяют для лечения пациентов с микотическими инфекциями, резистентными к другим противогрибковым препаратам в раннем посттрансплантационном периоде [46].

Особенностью механизма действия, в том числе лежащей в основе токсических эффектов АмфоВ, является способность его молекулы формировать связь с эргостеролом наружной мембраны микотической клетки и холестеролом мембран клеток человека [11,39,169]. Указанное взаимодействие вызывает критическое увеличение проницаемости мембраны, дисбаланс ионных токов, как следствие, нарушение гомеостаза с последующей гибелью клетки [11].

Дисфункция канальцев со снижением СКФ при терапии АмфоВ, таким образом, с одной стороны связана с его прямым цитотоксическим эффектом на мембраны нефроцитов, и с другой- обусловлена развитием выраженной вазоконстрикции [70]. Последняя является следствием гиперактивации механизма тубуло-гломерулярной обратной связи- основного регулятора экскреции натрия [169].

В физиологических условиях увеличение концентрации NaCl в дистальном канальце закономерно связано с ростом его поступления в клетки *substantia nigra*, в свою очередь, стимулирующие спазм приносящей артериолы со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). АмфоВ может избыточно активировать указанный физиологический механизм посредством увеличения проницаемости мембран клеток плотного пятна для NaCl [40,110,11].

Неудивительно, что более чем у половины больных, получавших лечение АмфоВ в одном исследовании, отмечалось повышение P_{Cr} , из них у 53% имело место двухкратное увеличение P_{Cr} в сравнении с исходными показателями, а у 29% пациентов концентрация креатинина превысила 250 мкмоль/л [290].

В случае применения АмфоВ у больных после ТГСК риск нефротоксических эффектов увеличивается с учётом предсуществующей агрессивной химиотерапии с вероятной нефротоксичностью, сопутствующим использованием других токсичных медикаментов, особенно CNI [188,266,11].

Аминогликозиды

Ранний посттрансплантационный период после ТГСК характеризуется высоким риском развития инфекционных осложнений, в частности бактериального генеза. Предрасполагающими факторами являются выраженная, индуцированная процедурой кондиционирования, иммуносупрессия, проявляющаяся в деплеции циркулирующего пула лейкоцитов, наличие входных ворот для инфекции на фоне имплантации и долгого сохранения сосудистого доступа, повреждения естественных барьеров (мукозит, ОРТПХ) и др. [65,11].

Таким образом, многие пациенты после ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде переносят фебрильную нейтропению, в ряде случаев индуцированную инфекционным процессом бактериального генеза, требующим терапии антибиотиками группы аминогликозидов (АГ) [193,163,192]. АГ относятся к группе бактерицидных антибиотиков, механизм их действия основан на нарушении проницаемости наружной мембраны бактериальной клетки и на образовании связи с 16SpРНК (рибосомальной рибонуклеиновой кислотой) и, таким образом, блокировании процесса трансляции [258]. После внутривенного

введения АГ не подвергаются метаболизму и экскретируются с мочой в неизменённом виде, около 10% адсорбируется почками [209].

С точки зрения патофизиологии, нефротоксичность АГ носит многофакторный генез и обусловлена кумуляцией АГ в лизосомах с последующей альтерацией и изменением проницаемости их мембран, развитием оксидативного стресса и дисфункции митохондрий [11]. Последняя приводит к нарушению энергетического гомеостаза клетки и в конечном итоге формированию некротических и апоптотических изменений эпителиоцитов канальцев с уменьшением СКФ [196,8].

Распространённость ОПП ассоциированного с терапией АГ находится в диапазоне от 10 до 20%, что обусловлено применением различных, зачастую устаревших и малочувствительных диагностических критериев острой дисфункции почек, а также гетерогенностью исследуемой популяции пациентов [216]. При применении современных систем диагностики и стратификации тяжести острой дисфункции почек (RIFLE и AKIN) заболеваемость ОПП, индуцированным терапией АГ, существенным образом увеличивается, достигая 90% (стадия risk по RIFLE и стадия 1 по AKIN) [216]. С учётом вышесказанного на сегодняшний день вполне очевидна необходимость разработки новых подходов к предиктивной диагностике и профилактике нефротоксических эффектов этой группы препаратов.

Ацикловир

Ацикловир широко применяют в профилактике и терапии вирусных инфекций, индуцированных вирусами группы герпеса [156]. Практически все пациенты с планируемой ТГСК получают превентивную противовирусную терапию ацикловиром, в ряде случаев его производными [21].

Особенностью герпес-вирусов является их способность к индукции синтеза аномальной тимидинкиназы. Данный фермент фосфорилирует молекулу ацикловира с образованием ацикловир монофосфата [87]. Последний может подвергаться дальнейшему фосфорилированию рядом других внутриклеточных ферментов [11]. В результате происходит формирование молекулы ацикловир трифосфата,

используемой при репликации ДНК вируса [11]. Эта молекула, после ее интеграции в цепь ДНК вирусной полимеразой, действует как терминатор репликации [11, 201].

Ацикловир практически полностью выводится почками, его концентрации в системе канальцев чрезвычайно высоки, особенно в условиях гипо- и дегидратации, а заболеваемость ОПП при терапии ацикловиром находится в диапазоне 12-49% [231].

Негативные ренальные эффекты ацикловира главным образом связаны с его способностью формировать кристаллы в канальцах с их обтурацией. Вместе с тем, обсуждаются и другие механизмы альтерации нефроцитов при терапии ацикловиром. Рядом исследователей высказано предположение о его прямой цитотоксичности в случаях ОПП без кристаллурии [102]. Повреждение клеток тубулярного эпителия в данном случае наиболее вероятно связано с токсичностью метаболита ацикловира- ацикловир-альдегида. Данный факт косвенно подтверждается выраженным протективным эффектом *in vitro* 4-метилпиразона (блокатор продукции ацикловир-альдегида) [102].

1.2.2.2 Веноокклюзионная болезнь печени

Первые случаи веноокклюзионной болезни печени (ВОБ) были зафиксированы в 1920 году у пациентов с пищевым отравлением семенами растения крестовника (*Senecio Burchelli* и *Senecio ilicifolius*) [257,11]. ВОБ, ассоциированная с ТГСК, также известная как синдром обструкции синусоидов печени, впервые отмечена в 1974 году [130]. Заболеваемость ВОБ составляет 0-70%, причём большинство случаев ВОБ формируется уже к концу первого месяца после ТГСК [54,53]. До 80% пациентов с ВОБ переносят ОПП [16], а смертность в случае развития ВОБ достигает 50% [53,11].

Патогенез ВОБ мультифакториален [196,56,68,118,52]. Печёночный метаболизм ряда лекарственных препаратов ассоциирован с формированием токсичных молекул, в последствии инактивируемых с помощью системы глутатиона. Уменьшение активности глутатиона, обусловленное генетической предрасположенностью, действием агрессивных факторов процедуры кондиционирования, приводит к кумуляции токсичных субстанций в третьей зоне печёночного ацинуса [11]. Данный факт дополнительно объясняется наличием в ней системы ферментов семейства цитохромов Р-450, осуществляющих метаболизм медикаментов, и исходно малым содержанием глутатиона [11]. Последующая альтерация эндотелиоцитов приводит к нарушению проницаемости стенки синусоидов, пенетрации пространства Диссе эритроцитами, отслойке эндотелиоцитов и, в конечном итоге, к обтурации синусоидов с формированием постсинусоидальной портальной гипертензии [56].

Диагностика ВОБ главным образом базируется на клинических параметрах, включающих асцит, увеличение массы тела, гепатомегалию, болевой синдром в правом подреберье и др. [11,56,164].

Патогенез ОПП, индуцированного ВОБ, на настоящий момент остаётся предметом дискуссии [11]. Основные механизмы, ведущие к дисфункции почек при ВОБ, носят черты гепаторенального синдрома [68,85].

Согласно классической концепции в основе ОПП, обусловленного развитием гепаторенального синдрома, лежит выраженная вазоконстрикция интраренальных сосудов на фоне нарушений системной циркуляции крови, обыкновенно отмечаемых при циррозе печени, а патофизиологически гепаторенальный синдром тесно связан с развитием асцита [20,17,43]. Schrier и соавт. высказали предположение, что формированию асцита способствуют механизмы, приводящие к вазодилатации периферических интраорганных артерий [253,252]. Последняя связана с гиперэкспрессией факторов вазодилатации на фоне портальной гипертензии, обусловленной повышением сопротивления интрапечёночных сосудов в виду выраженных фибротических изменений паренхимы печени при циррозе [127]. Факторы вазодилатации накапливаются в системной циркуляции [89,135], вызывая депонирование крови в интраорганных сосудах и повышение их проницаемости на фоне роста гидростатического давления в системе воротной вены, завершающееся транссудацией плазмы в брюшную полость с развитием асцита [205]. Асцит и гепатомегалия с болевым синдромом в правом подреберье, наиболее вероятно связанная с портальной гипертензией, являются традиционными критериями диагностики веннокклюзионной болезни печени при ТГСК [56,164]. Депонирование крови и асцит способствуют уменьшению эффективного циркулирующего объёма крови, снижению системного артериального давления и выраженной активации симпатической нервной системы и РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) [204]. В свою очередь, гиперактивация РААС потенцирует задержку воды и натрия, а высокие концентрации ангиотензина II стимулируют вазоконстрикцию приносящей артериолы и, как следствие, развитие преренального ОПП [80]. Похожие клинико-лабораторные изменения (артериальная гипотензия, снижение экскретируемой фракции натрия) имеют место и в случае ВОБ при ТГСК [11,250].

Дополнительным патогенетическим фактором формирования острой дисфункции почек при ВОБ может служить уменьшение печёночного клиренса токсинов, абсорбируемых из кишечника [11,196].

1.2.2.3 Острая реакция трансплантат против хозяина

Острая реакция трансплантат против хозяина представляет собой специфическое осложнение аллогенной ТГСК, в основе которого лежит развитие аллоиммунного ответа в связи с наличием той или иной степени выраженности несовместимости донора и реципиента по аллелям генов HLA (human leucocyte antigens-группа человеческих лейкоцитарных антигенов гистосовместимости), причём число мисматчей ассоциировано с частотой развития этого осложнения [11,175]. Альтерация тканей и органов реципиента главным образом опосредована Т-лимфоцитами, не исключается также и роль В-клеток в патогенезе острой и хронической РТПХ, с учётом определённых успехов при применении таргетной терапии (ритуксимаб), направленной на В-лимфоциты при лечении РТПХ [262]. Предполагают наличие стимулирующего эффекта активированных аллоантигенами В-клеток на Т-лимфоциты, макрофаги и натуральные киллеры, в основе которого, по-видимому, лежит способность В-лимфоцитов презентировать антигены, а также продуцировать и секретировать целый ряд молекул, таких как ИЛ-2, 6, 12, ФНО- α , ИНФ- γ , MIF (macrophage migration inhibitory factor-фактор ингибирующий миграцию макрофагов) [262]. Кроме того, может иметь значение синтез аутоантител, причём последний требует присутствия аллореактивных CD4⁺ Т-клеток [243]. По некоторым данным титр аутоантител коррелировал с началом и активностью РТПХ [229,153,274,72,278]. В целом, механизмы, с помощью которых реализуется участие В-клеток в развитии РТПХ, до конца не ясны и являются предметом активных исследований.

Согласно классической концепции фактором, индуцирующим развитие и, возможно, прогрессирование РТПХ является повреждение тканей реципиента, главным образом слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обусловленное агрессивной химиотерапией режима кондиционирования [175,113]. Дополнительным фактором, способствующим формированию РТПХ,

может являться исходно высокий уровень воспалительных цитокинов, а также генетически обусловленные особенности структуры отдельных цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных молекул [207,239,180,241,122].

В зависимости от времени развития РТПХ классифицируют на острую и хроническую [11]. Условной границей для этого подразделения принято считать 100 дней посттрансплантационного периода [11]. Острую реакцию трансплантат против хозяина (ОРТПХ), таким образом, диагностируют при ее развитии в период до 100 дней после ТГСК [11,84]. Частота развития острой РТПХ (ОРТПХ) варьирует [11]. По данным одного исследования, развитие ОРТПХ было отмечено у 9-50% пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток (донор-HLA-идентичный сиблинг), несмотря на поликомпонентную иммуносупрессию [11,211]. При ТГСК с применением клеток костного мозга родственных HLA-неидентичных доноров или HLA-совместимых неродственных доноров [11], заболеваемость ОРТПХ значительно увеличивается, достигая 90% [67].

Патогенез ОРТПХ состоит из 3 основных этапов [64,22,238]. В течение первого этапа, при повреждении слизистой оболочки кишечника, обусловленном побочным действием терапии режима кондиционирования, в кровотоке и регионарные ткани транслоцируется целый ряд молекул, включающих алармины, молекулы бактериального происхождения [11]. В результате происходит активация Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, (TLR) клеток иммунной системы, увеличивается синтез хемокинов и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), ИЛ (интерлейкина)-1, ИЛ-6, ИЛ-12) [11]. Последние индуцируют процесс миграции нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов в повреждённые ткани [11,64]. Антигены погибших энтероцитов, связываются с TLR дендритных клеток, способствуя их активации, увеличению экспрессии на их мембранах молекул адгезии [11], костимулирующих молекул [11], антигенов главного комплекса гистосовместимости [11], [64,58]. Затем активированные дендритные клетки транслоцируются в регионарные

лимфоидные органы (Пейеровы бляшки), где осуществляется их дальнейшее созревание [11,64].

На втором этапе Т-клетки донора взаимодействуют с антигенами созревших ДК, вызывая развитие аллоантигенного иммунного ответа [58]. Последнее стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов донора, поддерживаемую рядом цитокинов (ИЛ-2, ИНФ- γ (интерферон)- γ), которые также способствуют активации цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров (НК) [11]. На третьем этапе НК продуцируют ИНФ- γ и ФНО- α , в свою очередь, активирующие эффекторные клетки [11], которые вызывают воспалительное повреждение тканей реципиента [11].

Активация TLR блокирует супрессивный эффект регуляторных Т-лимфоцитов, что позволяет активированным Т-клеткам попадать в кровоток, мигрировать и повреждать другие ткани и органы, особенно кожные покровы и печень [64, 11].

Генез повреждения почек на фоне оРТПХ, носит многокомпонентный характер [11]. Заболеваемость ОПП при оРТПХ неизвестна. Повреждение почек при оРТПХ может быть связано с иммунными (аллоиммунными) и неиммунными механизмами [11]. В первом случае имеют место типичные для оРТПХ клеточные реакции, локализованные в структурах нефрона и интерстиции [124]; во втором, повреждение почек является результатом других осложнений оРТПХ и её медикаментозной профилактики [162].

На моделях животных с оРТПХ после аллогенной ТГСК, наряду с классическими проявлениями в виде поражения кожных покровов, желудочно-кишечного тракта и печени также были обнаружены морфологические признаки повреждения почек. Последние представляли собой инфильтрацию перитубулярного интерстиция лейкоцитами донора, CD3+, CD8+, CD4+ Т-клетками, а также CD68+ макрофагами. Указанные клеточные реакции сопровождалась развитием перитубулярного капиллярита, тубулита, острого гломерулита и эндартериита, в конечном счёте приводивших к дисфункции почек [147,112]. Аналогичные морфологические изменения позднее были выявлены Schmid PM и соавт. на моделях оРТПХ мышей после аллогенной ТГСК. В почках

также были обнаружены инфильтраты, представленные эффекторными и регуляторными Т-клетками (CD4+, CD8+, FoxP3+) и макрофагами, имело место развитие тубулита, эндартериита, гломерулита и интерстициального нефрита. Данные морфологические изменения были ассоциированы с увеличением экспрессии в ткани почек ряда воспалительных молекул (TNF- α ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) [11]. Подобные клеточные и молекулярные реакции были выявлены и в других тканях, поражённых ОРТПХ. Примечательно, что несмотря на выраженность клеточных реакций и альтерации структур нефрона, повышение концентрации креатинина в данном случае обнаружено не было, однако у всех животных имело место нарастание альбуминурии и уровней мочевого NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) [251]. Развитие подобных морфологических изменений описано и у реципиентов аллогенной ТГСК при посмертном гистологическом исследовании препаратов почки [165].

Второй вариант механизма повреждения почек может быть связан с комплексом воздействий. В случае преимущественной альтерации слизистых оболочек ЖКТ с потерей жидкости на фоне рвоты и диареи, в генезе острой дисфункции почек доминируют перенальные причины [150,11]. Дополнительным повреждающим фактором является профилактическая терапия ОРТПХ CNI, а также использование комбинированной терапии CNI с метотрексатом [235]. Кроме того, ОРТПХ может потенцировать реактивацию ЦМВ, способствующую развитию ОПП [162].

С учётом вышеописанных негативных эффектов профилактика ОРТПХ остаётся актуальной и до конца не решённой задачей [11]. Основной акцент по-прежнему делают на медикаментозную иммуносупрессию. Последняя, как уже было отмечено выше, несёт серьёзные риски в отношении формирования ОПП [11]. Предупреждение ОРТПХ также достижимо при условии деплеции Т-клеток в трансплантате. Вместе с тем, это может ассоциироваться с большей частотой рецидивов основного злокачественного процесса (снижение эффективности реакции трансплантат против опухоли -РТПО), увеличением частоты отторжения трансплантата и в целом не влияет на выживаемость [64,11].

Таким образом, оРТПХ является модифицируемым фактором риска развития ОПП в раннем посттрансплантационном периоде, по-видимому вносящим существенный вклад в частоту формирования ОПП после аллогенной ТГСК. Последнее подтверждает насущную необходимость поиска новых высокочувствительных маркеров субклинического повреждения клеток почки в рамках предиктивного диагностического подхода и разработки более эффективных методов профилактики ОПП индуцированного оРТПХ [11].

1.2.2.4 Синдром лизиса опухолевых клеток

Ещё одним специфическим фактором риска развития ОПП в посттрансплантационном периоде является синдром лизиса опухолевых клеток (СЛОК). Несмотря на то, что в настоящее время большинство ТГСК выполняется у больных с ремиссией злокачественного процесса и заболеваемость СЛОК низка, это осложнение всё же отмечают в случае выполнения трансплантации у больных с лейкомиями и лимфопролиферативными заболеваниями [11]. Кроме того, некоторые варианты кондиционирования ассоциированы с более высоким риском развития СЛОК [31,158,250].

Патогенетическую основу обсуждаемого осложнения составляет быстрая, индуцированная специфической противоопухолевой терапией деструкция злокачественных клеток [11]. В конечном итоге СЛОК завершается высвобождением содержимого лизированных клеток в системный кровоток [11, 171].

Основными факторами риска развития СЛОК являются: наличие быстро пролиферирующей опухоли, высокая опухолевая нагрузка, а также хороший “ответ” опухолевых клеток на проводимую специфическую терапию [11]. Согласно современным рекомендациям риск СЛОК подразделён на высокий, умеренный и низкий в зависимости от гистологической принадлежности опухоли, уровня лейкоцитоза и ЛДГ [63,47].

Чаще всего синдром лизиса опухолевых клеток, как побочный эффект лечения, отмечается у больных с острой лимфобластной лейкемией и у пациентов с высоко дифференцированными лимфомами (подтип Беркитта) [11]. СЛОК, как побочный эффект лечения, может развиваться и при других злокачественных гематологических заболеваниях, а также при солидных опухолях, таких как гепатобластома, нейробластома [11,171,86,136].

По прошествии 2-3 суток после начала специфической терапии происходит быстрый лизис опухолевых клеток с высвобождением в кровоток нуклеиновых кислот, больших количеств калия и других электролитов [11]. Дегградация пуриновых соединений сопровождается формированием ряда промежуточных молекул, таких как гипоксантин и ксантин, на завершающем этапе образуется мочевая кислота, которая способна образовывать кристаллы в системе почечных канальцев в случае гипогидратации пациента и недостаточного применения гипоурекимических агентов [11]. Данный процесс может приводить к интратубулярной обструкции и тотальной дисфункции органа (ОПП) [11]. Примечательно, что профилактическое применение аллопуринола может, напротив, способствовать развитию ОПП [11]. Аллопуринол обладает способностью значительно увеличивать интратубулярные концентрации гипоксантина и ксантина, блокируя их превращение в мочевую кислоту. Гипоксантин и ксантин, в свою очередь, также способны вызывать обтурацию почечных канальцев, образуя кристаллы, причём растворимость ксантина гораздо ниже таковой у мочевой кислоты [24,66,109,170,219].

Ещё одним этиологическим фактором острой дисфункции почек, ассоциированной со СЛОК, является гиперфосфатемия. Концентрация фосфатов в злокачественных клетках значительно превышает таковую нормальных клеток, поэтому в случае массивного разрушения клеток опухоли уровень фосфатов в циркулирующей крови также стремительно увеличивается [11]. Последнее завершается формированием Са-фосфатных комплексов, мочевая экскреция которых также сопровождается образованием кристаллов и интратубулярной обструкцией [11,171].

Также СЛОК ассоциирован с развитием других нарушений гомеостаза электролитов, главным образом гиперкалиемии и вторичной гипокальциемии на фоне избыточного связывания кальция фосфатом [11]. Дизэлектролитемии могут осложняться развитием фатальных аритмий [126], нарушением системной гемодинамики и острой дисфункцией почек преренального генеза [11].

1.2.2.5 Тромботические микроангиопатии ассоциированные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) включает микроангиопатическую гемолитическую анемию [11], тромбоцитопению потребления [11], тромбоз сосудов микроциркуляторного русла с ишемическим повреждением тканей [202,282].

Генез ТМА может быть первичным и вторичным (инфекционные процессы, беременность, аутоиммунная патология, трансплантация стволовых гемопоэтических клеток) [11, 272,248].

В основе ТГСК- ассоциированной ТМА лежит альтерация клеток эндотелия, которая является следствием побочного действия химиотерапевтических агентов режима кондиционирования [282,125,159,212,59], лучевой терапии [282,81], действия инфекционных агентов (ЦМВ (цитомегаловирус), HHV-6 (вирус герпеса 6 типа)) [282,276,195], оРТПХ [282,195,30,249,137,194], применения СNI (см. раздел 1.2.2.1).

Эндотелиоциты продуцируют ряд молекул, необходимых для реализации процессов коагуляции и фибринолиза, таких как фактор Виллебранда, тромбомодулин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), протеин С, простациклин и оксид азота (NO) [11]. Изменения концентрации указанных молекул, главным образом фактора Виллебранда и тромбомодулина [11], могут отмечаться при ТГСК-ассоциированной ТМА [11,282,296,59,97].

Таким образом, формирование тромботической микроангиопатии в раннем посттрансплантационном периоде обусловлено мультифакториальной альтерацией эндотелиоцитов, их дисфункцией и попаданием в циркуляцию больших количеств сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, превышающих возможность их адекватной деградации под действием

металлопротеиназы ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), несмотря на наличие нормальной или минимально сниженной активности этого энзима [11,282,272], которое обычно регистрируют после процедуры кондиционирования [11,148,160].

Диагностика ТГСК-ассоциированной ТМА базируется на выявлении остро развившейся микроангиопатической гемолитической анемии, прогрессирующей тромбоцитопении, нарастания уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и шистоцитоза периферической крови, увеличения потребности в гемотрансфузиях [132]. В этом отношении рядом исследовательских групп были разработаны клинические критерии диагностики этого состояния после ТГСК [117,246].

По некоторым данным заболеваемость ТГСК-ассоциированной ТМА в раннем посттрансплантационном периоде может достигать 74% [155,133]. Заболеваемость ОПП, обусловленным ТГСК-ассоциированной ТМА неизвестна, с теоретических позиций она может оказаться чрезвычайно высокой, учитывая то, что почка является одним из наиболее уязвимых органов в условиях альтерации микрососудистого русла в раннем посттрансплантационном периоде [132]. Клинически формирование ТМА на уровне почки, помимо развития ренального ОПП, также может проявляться протеинурией и артериальной гипертензией [134,94,119]. В целом диагностика ОПП, индуцированного ТМА после ТГСК в настоящее время лимитирована применением рутинных критериев выявления ренальной дисфункции, а подтверждение диагноза представляет определённые сложности. Последнее связано с тем, что нефробиопсия не находит рутинного применения в раннем посттрансплантационном периоде, в виду высокого риска развития кровотечения и других осложнений у реципиентов ТГСК, часто имеющих той или иной степени выраженности нарушения коагуляции [172,11]. Кроме того, большинство причин ТМА после ТГСК являются самостоятельными этиологическими факторами ОПП [11].

1.2.2.6 Вторичный синдром повышенной проницаемости капилляров

Вторичный синдром повышенной проницаемости капилляров (ВСППК) представляет собой критическое увеличение проницаемости сосудов микроциркуляции с последующим развитием генерализованного отёчного синдрома, олигурии (ОПП) и артериальной гипотензии вплоть до шока [75]. Данное посттрансплантационное осложнение обусловлено мультифакториальной альтерацией эндотелиоцитов с последующим критическим увеличением проницаемости эндотелия. Предполагаемую этиологию ВСППК связывают с действием ряда факторов: химиотерапевтические агенты режима кондиционирования, препараты факторов роста, СІN, воспалительные молекулы, а также молекулы бактериального происхождения, транслоцирующиеся через повреждённые слизистые ЖКТ [8,18,55]. Частота развития ВСППК не известна [8]. Диагностика обсуждаемого осложнения базируется на ряде клинических параметров, таких как увеличение массы тела >3% за сутки, формирование анасарки, развитие гиповолемии и гипоальбуминемии без альбуминурии [8,18]. Генез острой дисфункции почек при ВСППК, в основном, носит преренальный характер.

1.3 Подходы к диагностике острого повреждения почек, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

1.3.1 Патогенетическая диагностика

По-прежнему остаётся актуальной патогенетическая диагностика ТГСК-ассоциированного ОПП (Рисунок 3) [11,7,8]. Подобный подход, тем не менее, не отражает современные представления о профилактике и предиктивной (доклинической) диагностике, позволяя дифференцировать причины уже состоявшегося повреждения на этапе развития глобальной дисфункции органа.

Постренальное ОПП исключают у больных с подозрением на задержку мочи при помощи ультразвукового исследования, позволяющего выявить наличие и уровень обструкции. Диагностика преренального ОПП в раннем посттрансплантационном периоде базируется на динамическом мониторинге волемического статуса (артериальное давление, суточный баланс жидкости, центральное венозное давление и др.). Оптимальным методом дифференциальной диагностики преренального и ренального ОПП в данном случае является мониторинг фракционной экскреции натрия [11]. Кроме того, каждые 24 часа у пациентов осуществляют динамический контроль уровня азотистых показателей, основных электролитов, кислотно-основного состояния, выполняют микроскопию мочевого осадка [11,8]. В случае катетеризации мочевого пузыря (обструкция при геморрагическом цистите) оптимальным методом контроля функции почек является учёт почасового диуреза с помощью специальных мочеприёмников [11,8].

Важную роль для дифференциальной диагностики причин острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде играет временной фактор (период после ТГСК) (Таблица 3) [11,214].

Таблица 3 – Этиология ОПП в зависимости от времени после ТГСК

Патогенетический вариант ОПП	Период 1 (-10-0 дней)	Период 2 (0≈14дней)	Период 3 (14≈90дней)	Период 4 (90≈180 дней)
Преренальное	-Гиповолемия (рвота и диарея)-побочные эффекты процедуры кондиционирования	-Синдром повышенной проницаемости капилляров; -Шок: вазодилаторный (септический), кардиогенный -Медикаменты (CIN, амфотерицин В) -ВОБ -СЛОК (дизэлектролитемия с нарушениями ритма)	-oРТПХ	-CIN
Ренальное	-Токсический тубулярный некроз на фоне нефротоксичных препаратов*	-СЛОК -Нефротоксичные препараты**	-ТМА -oРТПХ -CIN Нефротоксичные препараты**	-ТМА -хр.РТПХ
Постренальное	Геморрагический цистит	Геморрагический цистит	-	-

Примечание: (-10-0)-период кондиционирования за 10 дней до осуществления ТГСК; 14-90-180-соответственно дни после ТГСК; СЛОК-синдром лизиса опухолевых клеток; ВОБ-веноокклюзионная болезнь печени; о/хр РТПХ-острая/хроническая реакция трансплантат против хозяина; CIN-ингибиторы кальциневрина; *-изофосфамид, метотрексат и др.; **-антибиотики, антимикотики, ацикловир и др.

В период до ТГСК (-10-0) формирование преренального ОПП обусловлено гиповолемией. Последняя развивается на фоне побочных эффектов (поражение слизистых оболочек полых органов ЖКТ) химиотерапии режима кондиционирования [11,263]. Другим частым осложнением химиотерапии в этот период является развитие геморрагического цистита [8,220], отмечающегося у четверти пациентов [107], [220] и являющегося фактором риска формирования инфраренальной обструкции с постренальным ОПП.

ОПП ренального генеза (острый тубулярный некроз) в этом периоде также формируется на фоне проведения высокодозной химиотерапии режима кондиционирования [11,220].

Во втором периоде (Таблица 3) развитие преренального ОПП связано с такими осложнениями трансплантации как ВОБ и СЛОК. Также имеют значение побочные эффекты проводимой терапии (CNI, АмфоВ). Острая дисфункция почек постренального генеза также как и в первом периоде развивается ввиду поражения слизистой оболочки мочевого пузыря и обструкции оттока мочи [11]. Ренальная острая дисфункция почек на первой неделе посттрансплантационного периода может явиться следствием развития лизиса клеток опухоли [11,220]. Немаловажное значение имеют нефротоксические эффекты поликомпонентной противомикробной терапии [11].

В третьем периоде (14-90 дней) причиной преренального ОПП может явиться гиповолемия в виду поражения слизистой оболочки ЖКТ на фоне последствий мукозита и иммунного повреждения, индуцированного реакцией трансплантат против хозяина. Существенную роль в плане развития острой дисфункции почек ренального генеза играет оРТПХ (см. соотв. раздел) и ее медикаментозная профилактика (терапия ингибиторами кальциневрина). Распространённой причиной ренального ОПП в этом периоде является ТМА ассоциированная с ТГСК.

В отдалённый посттрансплантационный период (90-180 дней) ренальные причины ассоциированы с терапией CNI, развитием тромботической микроангиопатии и, преимущественно с почечными эффектами хронической реакции трансплантат против хозяина, представленными гломерулопатией иммунного генеза. Развитие острой дисфункции почек преренального и постренального генеза в этот период не характерно [11].

Таким образом, сохраняя свою значимость в плане выявления потенциальных факторов риска и их ассоциации, в том числе временной, с последующим развитием ОПП, патогенетическая диагностика не позволяет детектировать

наиболее ранние (доклинические) и потенциально обратимые стадии повреждения почки и мониторировать его развитие на клеточном уровне. Прогностическая диагностика ТГСК-ассоциированного ОПП, таким образом, остаётся трудной и на данный момент нерешенной задачей, с учётом вышеописанной полиэтиологичности этого состояния в раннем посттрансплантационном периоде. Данное обстоятельство является весомым лимитирующим фактором, не позволяющим с одной стороны проводить адекватную профилактику, с другой- своевременно начинать терапевтические мероприятия.

1.3.2 Рутинная клиническая и предиктивная молекулярная диагностика ОПП

А) Рутинная клиническая диагностика ОПП

До выполнения ТГСК наряду с оценкой факторов риска ОПП, определяют исходную функцию почек по общепринятым формулам [36], как с использованием уровня креатинина, так и с дополнительным применением современных биомаркеров (цистатин С) [8,120]. Клиническая диагностика собственно острой дисфункции почек, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток базируется только на рутинных функциональных критериях: оценке динамики уменьшения диуреза и увеличения креатинина сыворотки [8,11].

Существенным дефектом ряда работ, посвящённых проблеме ОПП после ТГСК, как уже было отмечено выше, являлось применение критерия удвоения P_{Cr} , хотя хорошо известно, что даже незначительное его повышение ассоциировано с ухудшением ближайших и отдалённых исходов и свидетельствует о выраженном и зачастую необратимом повреждении почки [174,178,235]. Исходя из этого в нефрологической практике диагностику и стратификацию тяжести ОПП уже более 10 лет проводят с использованием ряда чувствительных классификаций [145]. Наиболее актуальной из них является классификация KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), вошедшая в клиническую практику в 2012 году [6]. (Таблица 4)

Таблица 4 - Стратификация тяжести ОПП по классификациям RIFLE, AKIN и KDIGO. Эволюция диагностических критериев ОПП.

RIFLE (2002/2004)		AKIN (2007)		KDIGO (2012)		Объём мочи
Критерий	Определение	Стадия	Определение	Стадия	Определение	Единые критерии
Risk (риск)	≥1.5 раза увел. P_{Cr} по сравнению с базальным уровнем или сниж. СКФ ≥ 25%	Ст. 1	Увел. P_{Cr} ≥0.3 мг/дл(26.4 мкмоль/л) или в 1.5 р. По сравнению с баз. уровнем в течение 48 часов	Ст.1	Увел. P_{Cr} ≥0.3 мг/дл(26.4 мкмоль/л; 0.026 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1.5-1.9 р по сравнению с баз. ур. В течение 7 дней	<0.5 мл/кг/час в течение >6 часов
Injury (повреждение)	≥2 раза увел. P_{Cr} по сравнению с базальным или сниж. СКФ ≥50%	Ст.2	≥2 р увел. P_{Cr} по сравнению с баз. уровнем	Ст.2	2,0-2,9р. Увел P_{Cr} по сравнению с баз.уровнем в течение 7 дн.	<0.5 мл/кг/час в течение 12 часов
Failure (недостаточность)	≥3 раза увел. P_{Cr} по сравнению с базальным или уровень P_{Cr} ≥4 мг/дл (354 мкмоль/л) или сниж. СКФ≥75%	Ст.3	≥3 р. увел. P_{Cr} по сравн. с баз. уровнем в течение 7 дн. или P_{Cr} ≥4 мг/дл (354 мкмоль/л) в случаях его быстрого нарастания >0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Ст. 3	≥3 р. Увел P_{Cr} по сравнению с базальным уровнем в течение 7 дн. или P_{Cr} ≥4 мг/дл (354 мкмоль/л) в случаях его быстрого нарастания >0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или ЗПТ у лиц <18 лет, сниж СКФ<35 мл/мин/1.73 м2	<0.3 мг/кг/час в течение ≥12 часов
Loss (утрата функции почек > 4 недель)	Полная потеря функции почек >4 недель	-	-	-	-	-
ESKD(терминальная болезнь почек > 3 месяцев)	ТПН > 3 мес	-	-	-	-	-

Примечание: RIFLE [8]: risk; injury; failure; loss; end stage renal disease (ESRD); ЗПТ[8]-заместительная почечная терапия; AKIN- acute kidney injury network [8]; KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes [10,8,145]; P_{Cr} -креатинин сыворотки; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; ТПН-терминальная почечная недостаточность

Стоит подчеркнуть, что рутинные клинические критерии (диурез и P_{Cr}), лежащие в основе указанных классификаций, имеют и ряд существенных недостатков, не позволяющих в полной мере полагаться на эти параметры при диагностике ОПП ассоциированного с ТГСК.

Так, большинство больных в период подготовки к ТГСК и раннем посттрансплантационном периоде получают массивную гидратационную терапию и салуретики, в связи с чем показатели диуреза в большинстве случаев остаются нормальными [10].

Креатинин сыворотки также едва ли возможно рассматривать в качестве адекватного диагностического показателя как ранних стадий повреждения нефроцитов, так и собственно ОПП ассоциированного с ТГСК по следующим причинам [10]:

1) При ТГСК концентрация креатинина сыворотки может существенно зависеть от ряда внешних и внутренних факторов (Таблица 5).

Таблица 5 –Зависимость креатинина сыворотки от внешних и внутренних факторов

Увеличение концентрации креатинина сыворотки	Уменьшение концентрации креатинина сыворотки
Повышенный синтез креатинина: Большая мышечная масса Рацион богатый протеином	Гемодилюция: <i>Гидратация в период кондиционирования</i>
Внепочечный метаболизм: Интестинальные бактерии (креатининаза)	Низкая продукция креатинина: <i>Снижение мышечной массы</i> Пожилой возраст <i>Белково-энергетическая недостаточность</i> <i>Печёночная недостаточность</i>
Тубулярная реабсорбция	<i>Тубулярная гиперсекреция</i>
Медикаменты, блокирующие тубулярную секрецию: (<i>триметоприм/сульфаметаксазол, спиронолактон, циметидин и др.</i>)	

Примечание: факторы ассоциированные с ТГСК выделены курсивом

При ТГСК вариабельность P_{Cr} обусловлена снижением мышечной массы, гиперкатаболизмом в виду развития некоторых специфических осложнений в посттрансплантационном периоде и необходимости ограничения энтерального питания, гипергидратацией на фоне интенсивной инфузионной терапии, проводимой в рамках профилактики токсических эффектов процедуры кондиционирования, длительной терапией триметопримом и др.

2) низкая чувствительность P_{Cr} к инициальным стадиям нарушения функционирования нефронов [11,60].

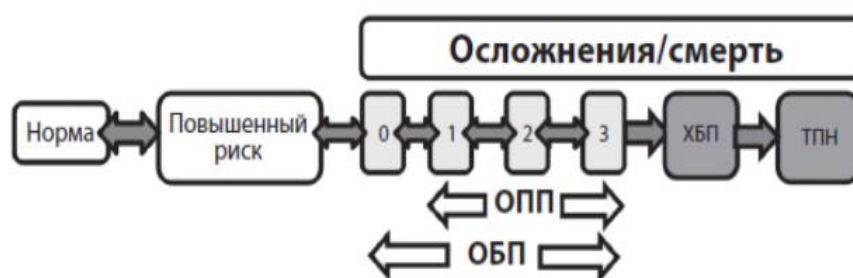
При развитии острой дисфункции почек увеличение P_{Cr} происходит только при утрате 50% массы функционирующих нефронов и выраженном уменьшении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11], таким образом отражая развитие мало обратимой альтерации нефроцитов, формирование апоптотических и некротических изменений [11,139,285]. Клинически заметное нарастание концентрации креатинина сыворотки начинается *только через 24-36 часов* после фактического повреждения [217,237]. Последнее не позволяет осуществлять своевременные терапевтические мероприятия и ухудшает их результаты.

Теоретической основой применения критерия увеличения P_{Cr} на 0.3 мг/дл (26.4 мкмоль/л; 0.026 ммоль/л) для диагностики ОПП в последней классификации KDIGO послужило исследование Chertow и соавт. (9210 пациентов), в котором было показано, что даже такое незначительное повышение P_{Cr} независимо ассоциировано с четырёхкратным увеличением внутригоспитальной смертности [57]. Вместе с тем, по некоторым данным и более умеренное повышение P_{Cr} может нести схожие риски относительно неблагоприятного прогноза пациентов [173]. Также классификация KDIGO в её последней версии не учитывает исходную функцию почек, хотя у пациентов с ХБП небольшие вариации P_{Cr} могут не являться следствием нового повреждения [217]. Кроме того, далеко не всегда прогностически значимое повреждение почки сказывается на обсуждаемых функциональных параметрах (критерии KDIGO) [286] и, напротив, нарастание P_{Cr} и транзиторное снижение СКФ может носить “доброкачественный”, зачастую обратимый характер, являясь следствием преренальных причин [6,8].

Впервые проблему дефиниции случаев повреждения почек, не удовлетворяющих общепринятым критериям ОПП и ХБП, затронули эксперты KDIGO [145]. Тогда же для описания подобных случаев было предложено новое определение-АКД (acute kidney disease- острая болезнь почек (ОБП)), включающее и субклиническую стадию повреждения почек, выявляемую при помощи молекулярных методов диагностики [145].

Модификация существующей концепции ОПП активно обсуждалась и в отечественной нефрологии [6]. Так, в руководстве “Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии” было высказано предложение, касающееся инкорпорирования понятия ОБП в существующие классификации [6]. Последнее было логически обосновано, учитывая тот факт, что субклиническое повреждение по сути является неотъемлемой частью ОПП в последовательной цепи развития процесса повреждения и то, что в основе значимого функционального дефекта должна присутствовать морфологическая основа (Рисунок 4) [6,8].

Рисунок 4- Концептуальная модель ОПП [8]



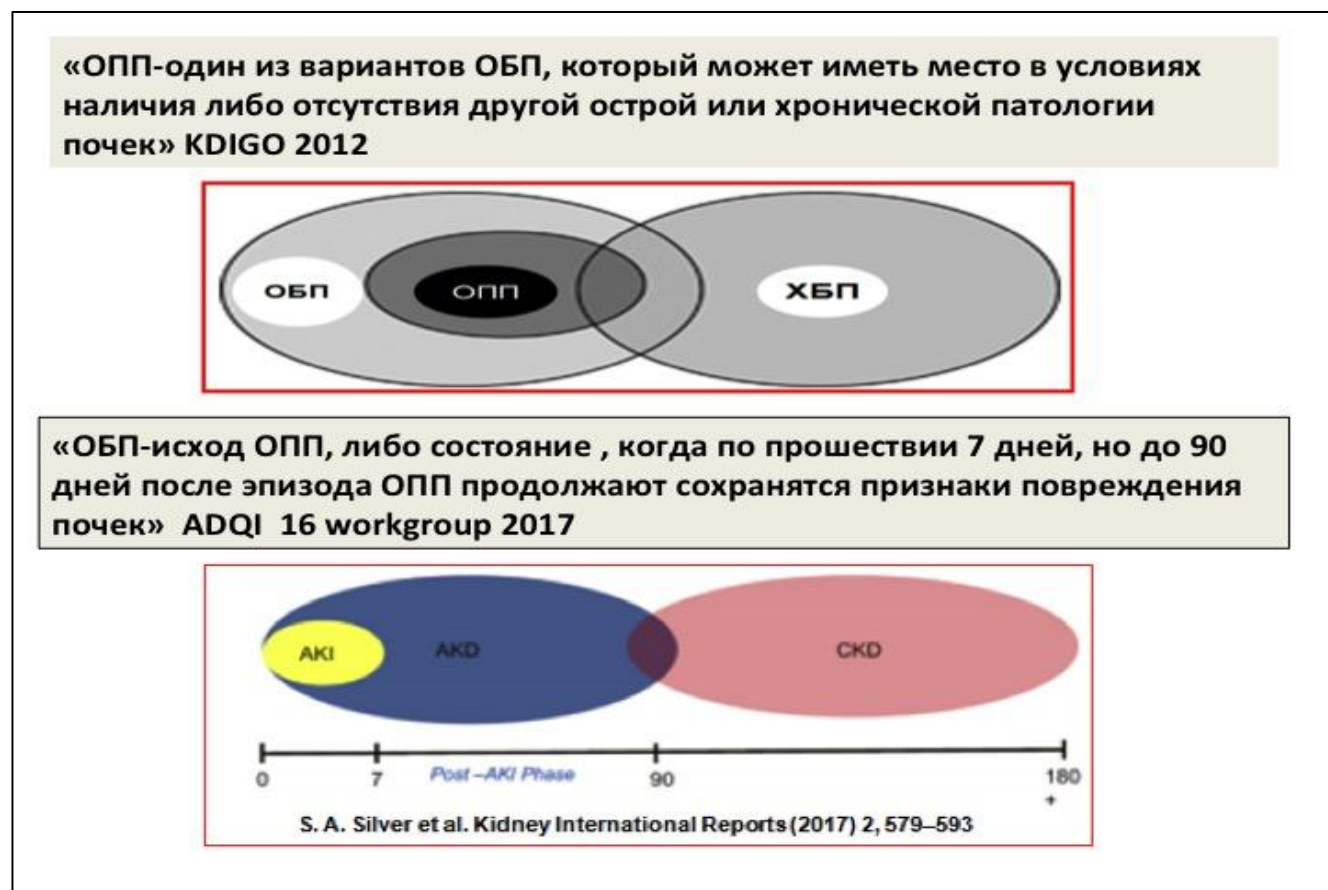
Стадии	Креатинин сыворотки СКФ по клиренсу креатинина, объем мочи, мл/ч	Биомаркеры	
		Функциональные	Повреждение
0 (субклиническое ОПП)	Норма	-	+
1	Незначительное изменение	+	++
2	Умеренное изменение	+++	+++
3	Значительное изменение	++++	++++

Примечание: ОПП-острое повреждение почек; ОБП-острая болезнь почек [8]; ХБП-хроническая болезнь почек [8]; ТПН-терминальная почечная недостаточность; СКФ-скорость клубочковой фильтрации

Под ОБП было предложено понимать случаи субклинического повреждения почек, выявляемые с помощью детекции молекулярных маркеров (БМ-биомаркеров) в моче и сыворотке крови, отражающих ранние стадии повреждения нефроцитов по аналогии с определением кардиоспецифических энзимов в неотложной кардиологии (Рисунок 4) [6].

Стоит сказать, что взгляды на проблему дифиниции повреждения почек, как явного, так и субклинического продолжают эволюционировать. В 2017 году по результатам работы группы ADQI (Acute Kidney Disease Quality Initiative) появилась публикация, в которой концепция ОПП и ОБП рассматривается несколько в ином поле [302]. Было предложено трактовать ОБП как исход ОПП, не разрешившегося в период 7 дней, причём последнее в этом случае может проявляться как субклиническими нарушениями, так и сохраняющейся реакцией рутинных диагностических критериев. Персистирование критериев ОБП более 90 дней, в свою очередь, является основой для развития ХБП (Рисунок 5).

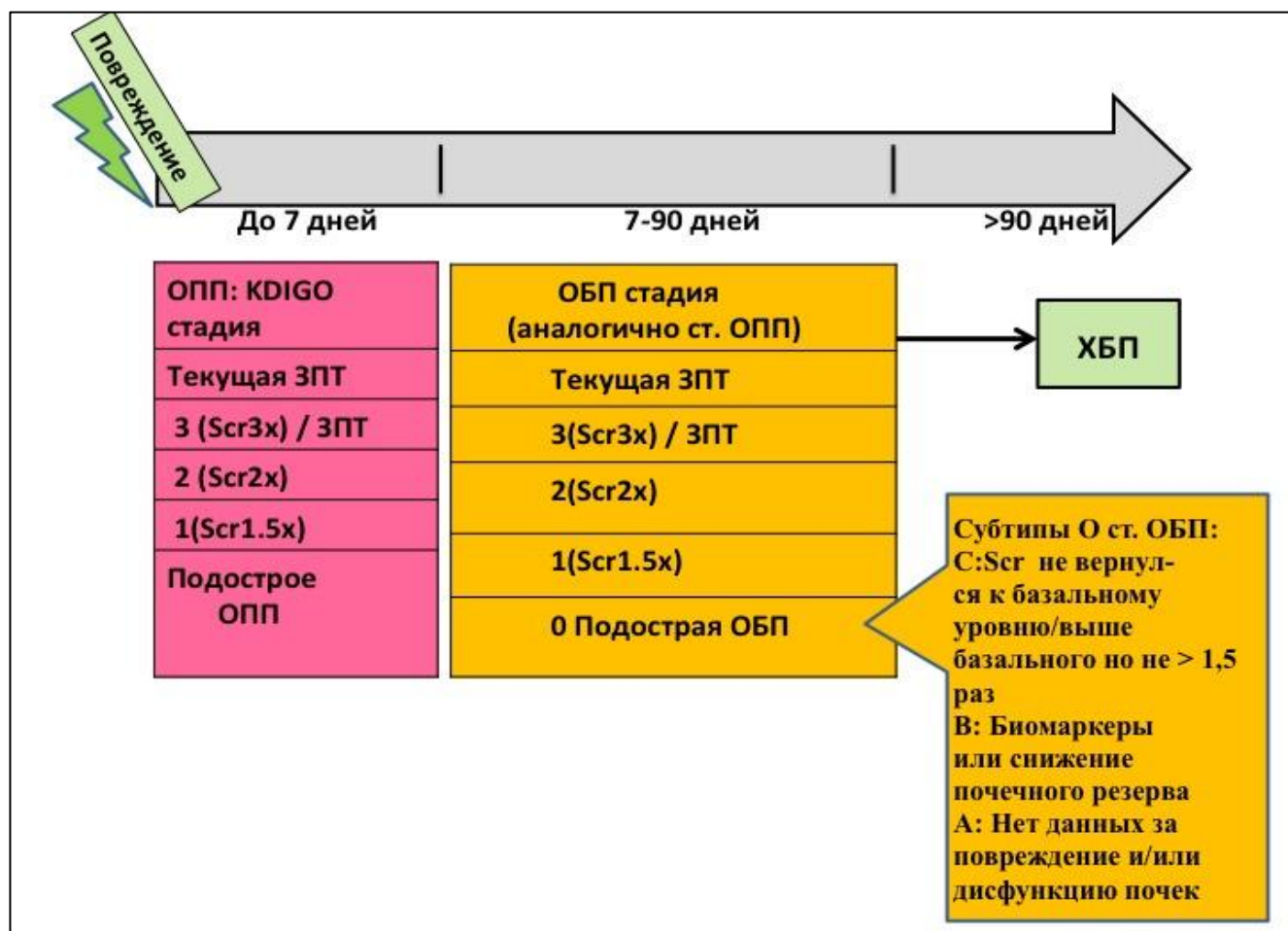
Рисунок 5- Различные взгляды на концепцию ОПП и ОБП (KDIGO vs ADQI)



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; ОБП [8]-острая болезнь почек; ХБП [8]-хроническая болезнь почек; KDIGO [8]- Kidney Disease Improving Global Outcomes; ADQI - Acute Kidney Disease Quality Initiative; AKI-acute kidney injury (острое повреждение почек); AKD-acute kidney disease (острая болезнь почек); CKD-chronic kidney disease (хроническая болезнь почек)

Таким образом, если согласно концепции KDIGO ОПП рассматривалось как часть ОБП, то в соответствии с новым положением ОПП предшествует ОБП, причём диагностические критерии ОПП дополнены стадией *подострого ОПП*, выявляемой при наличии признаков субклинического повреждения, в том числе верифицируемого при помощи молекулярных маркеров, а структура ОБП стратифицирована на стадии [302] (Рисунок 6).

Рисунок 6- Взаимосвязь ОПП-ОБП-ХБП, критерии диагностики ОПП и ОБП (ADQI 2017) [302]



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; ОБП [8]: острая болезнь почек; ХБП [8]: - хроническая болезнь почек; KDIGO [8]: Kidney Disease Improving Global Outcomes; P_{Cr} -креатинин сыворотки; S_{Cr} -креатинин сыворотки

Мы не использовали в исследовании подобные классификационные подходы, которые пока находятся в стадии разработки. Вместе с тем, очевидно, что при имплементации в клиническую практику они сделают необходимым применение молекулярных методов диагностики субклинического повреждения тубулярного эпителия в разных клинических ситуациях, включая ТГСК.

Б) Значение молекулярных маркеров субклинического повреждения нефроцитов. Предиктивный подход к диагностике ОПП.

Возможность выявления наиболее ранних (субклинических), потенциально обратимых стадий повреждения почек с использованием молекулярной диагностики (биомаркеров-БМ) в литературе, в том числе отечественной, обсуждается достаточно давно [9,4].

Биомаркеры – молекулы, экспрессируемые резидентными и иммунными клетками, существенно отличаются между собой в плане функции, времени реакции (повышение концентрации в моче/сыворотке крови) в ответ на повреждающее воздействие, происхождения (ренальное/экстраренальное) [217]. Эти молекулы обязательно являются “свидетелями” патологического процесса, по аналогии с тропонином в неотложной кардиологии [270], но также, в отличие от кардиоспецифических протеинов, могут быть его непосредственными участниками, потенцируя само повреждение (MCP-1), процессы репарации нефроцитов (KIM-1), протекции клеток (GST). В широком смысле разнообразие молекулярных реакций в ответ на повреждающее воздействие является отражением клеточных механизмов адаптации/дезадаптации.

С точки зрения патофизиологии биомаркеры можно подразделить на:

1) Молекулы, отражающие повреждение/дисфункцию клубочка. К ним относятся протеины с низкой молекулярной массой, присутствующие в системной циркуляции и подвергающиеся гломерулярной фильтрации (цистатин С, липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL-neutrophil gelatinase associated lipocalin), определяемые в сыворотке крови) [217].

2) Биомаркеры характеризующие нарушения функции клеток тубулярного эпителия. В этой группе находятся молекулы, которые в норме фильтруются в клубочке, однако затем полностью реабсорбируются тубулоцитами (NGAL мочи, ретинол-связывающий протеин, цистатин С мочи). Таким образом, их присутствие в моче свидетельствует о нарушении процесса канальцевой реабсорбции [217].

3) Молекулы – непосредственные участники процессов альтерации и репарации клеток тубулярного эпителия [217]. Экспрессия этих биомаркеров увеличивается в виду прямого повреждения тубулоцитов и их адаптационных реакций в рамках сохранения жизнеспособности или реализации процессов клеточной гибели (некроптоз/апоптоз), активации воспаления, регенераторных процессов. К таким молекулам относятся: кластерин, кальбиндин, KIM-1, MCP-1, GST, ИЛ-18 и др.

Информативность определения БМ показана при различных этиопатогенетических вариантах повреждения почки, включая токсическое, ишемическое повреждения, сепсис, отторжение трансплантата почки [271,92,8,83].

Возможности применения биомаркеров в предиктивной диагностике ОПП, субклинического повреждения почек ассоциированного с ТГСК посвящён лишь ряд небольших исследований. В одной работе было обнаружено нарастание концентрации NAG (N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза), отражающее субклиническую альтерацию клеток тубулярного эпителия проксимальных канальцев у пациентов после ТГСК, причём формирование ВОБ было связано с увеличением энзимурии [85].

В другом исследовании у пациентов после ТГСК с миелоаблативным РК было выявлено нарастание концентраций NAG, бета-2-микроглобулина, альфа-1-микроглобулина в раннем посттрансплантационном периоде. Повышение мочевых концентраций N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы и альфа 1-микроглобулина было ассоциировано со степенью выраженности дисфункции почек (критерии RIFLE) [206].

Taghizadeh-Ghehi M, Sarayani A et al. в своей недавней работе обнаружили связь повышения концентраций NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) мочи с риском развития ОПП после ТГСК. Повышение NGAL опережало рост концентраций креатинина сыворотки на 2 дня [275].

В свете вышесказанного, текущая концепция прогнозирования острой дисфункции почек, ассоциированной с ТГСК в большей степени носит теоретический характер и заключается в использовании комплекса БМ, в сумме

позволяющих выявлять как нарушение функции, так и субклиническое повреждение клеток органа [11,208].

Таким образом, ОПП, учитывая высокую заболеваемость и его значимое негативное влияние как на ближайшие, так и на отдалённые результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, является значимой клинической проблемой раннего посттрансплантационного периода [11]. Применяемые в современной клинической практике диагностические критерии, базирующиеся на мониторинге диуреза и P_{Cr} , не позволяют осуществлять предиктивную диагностику ОПП при ТГСК, а равно и производить адекватный мониторинг течения этого осложнения в раннем посттрансплантационном периоде [10]. В этой связи, создание принципиально новых профилактических диагностических подходов представляет собой насущную задачу, требующую решения [11].

Глава 2 Материалы и методы исследования

2.1 Принципы формирования обследуемой группы и клинико-демографическая характеристика пациентов

Данное открытое проспективное обсервационное исследование было выполнено на базе Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой и НИИ Нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

В исследование включены 90 пациентов молодого возраста, которым была выполнена аллогенная ТГСК в период с 2013 по 2015 г.

Основные клинические и демографические показатели обследуемой группы представлены в таблице 6.

Таблица 6- Клинические и демографические данные больных с ТГСК (n=90)

Показатель	N больных (%) / 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 (талассемия)	6 (6)
Ремиссия основного заболевания (да/нет)	56/34 (62/38)
Полная ремиссия	37 (41)
Неполная ремиссия	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	94,9±23,5
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)

Критерием включения пациентов была планируемая ТГСК. Критериями невключения были: ОПП на момент ТГСК (до проведения процедуры кондиционирования), хроническая болезнь почек (наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более трёх месяцев вне зависимости от нозологического диагноза [7]), возраст моложе 18 лет, полиорганная недостаточность на момент трансплантации, либо ТГСК, выполняемая как терапия отчаянья в связи с тяжестью основного заболевания.

Показанием для ТГСК, главным образом, послужили злокачественные заболевания крови (Таблица 6). Для большинства ТГСК был применён режим кондиционирования с редуцированной токсичностью. У большинства пациентов ТГСК была первой, однако все пациенты получали химиотерапевтическое

лечение основного заболевания до ТГСК (Таблица 6). Приживление трансплантата было достигнуто у 91 % пациентов.

Источниками гемопоэтических стволовых клеток были периферическая кровь и костный мозг. Применяли миелоаблативный и немиелоаблативный режимы кондиционирования.

Миелоаблативный режим кондиционирования включал следующие препараты/дозировки:

- 1) бусульфан (16 мг/кг); циклофосфамид (120 мг/кг)
- 2) флударабин (30 мг/м²); мелфалан (90 мг/м²)
- 3) ломустин (120 мг/м²); циклофосфан (50 мг/кг); бусульфан (4 мг/кг); цитарабин (4000 мг/м²)- миелоаблативный режим с циторедуктивной фазой

Режим с редуцированной токсичностью (немиелоаблативный):

- 1) бусульфан (8 мг/кг); флударабин (180 мг/м²)
- 2) бусульфан (4 мг/кг); флударабин (30 мг/кг)
- 2) флударабин (30 мг/кг); бендамустин (130 мг/м²)
- 3) флударабин (30 мг/м²); мелфалан (70 мг/м²)
- 5) цитарабин (2000 мг/м²); флударабин (30 мг/м²); бусульфан (4 мг/кг)

Иммуносупрессивная терапия:

Для профилактики развития острой реакции трансплантат против хозяина (оРТПХ) применяли ингибиторы кальциневрина (84,4%) (такролимус (93,4%) или циклоспорин (6,6%)) одновременно с курсом микофенолата мофетила (83,3%) или метотрексата (16,7%).

У части больных (15,6%) профилактика оРТПХ основывалась на курсе циклофосфамида. Лечение оРТПХ включало продолжение базовой иммуносупрессии с усилением терапии системными глюкокортикостероидами.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений:

Стандартная схема профилактики инфекционных осложнений включала терапию фторхинолонами (профилактика бактериальных инфекций), азолами (профилактика грибковых инфекций), ацикловиром (профилактика герпес-

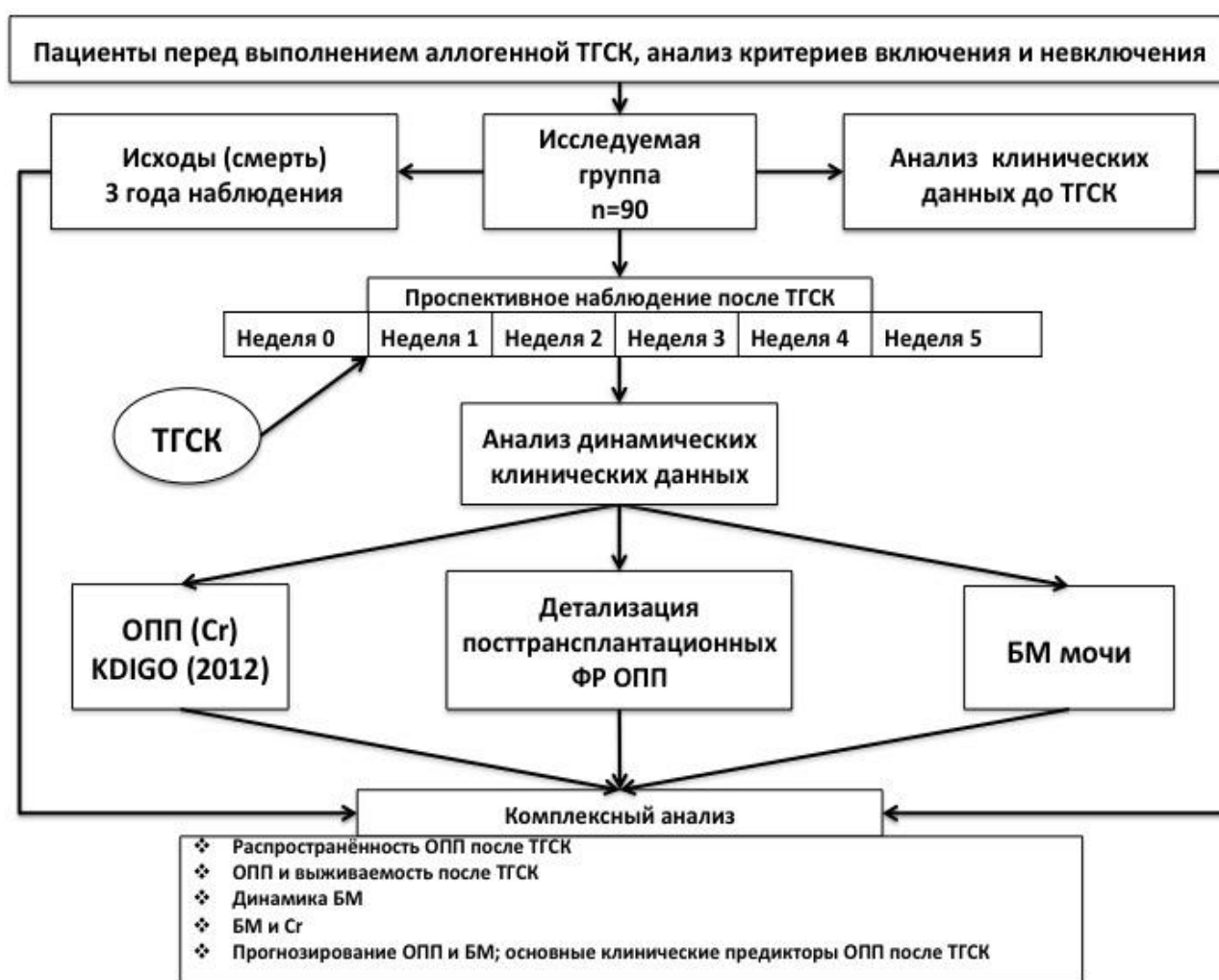
вирусных инфекций) и триметопримом (профилактика лёгочных инфекций индуцированных *Pneumocystis jirovecii*).

Общепринятые протоколы лечения инфекционных осложнений, основывающиеся на клинических данных и данных бактериологических исследований, предполагали терапию различными группами препаратов, включавших аминогликозиды, гликопептиды, карбопенемы, пенициллины, оксазалидиноны, цефалоспорины, тетрациклины (лечение бактериальных инфекций), амфотерицин В и эхинокандины (лечение грибковых инфекций), производные ацикловира (ганцикловир, валацикловир, валганцикловир) - лечение вирусных инфекций, метранидазол (инфекции, индуцированные простейшими).

2.2 Дизайн и методы исследования

Согласно задачам работы был разработан дизайн исследования (Рисунок 7).

Рисунок 7 - Дизайн открытого проспективного наблюдательного исследования



ФР-фактор риска; ОПП-острое повреждение почек; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Cr- креатинин сыворотки крови; KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes; БМ- биомаркер

Формирование клинической базы данных производили при изучении историй болезни текущих госпитализаций, электронной базы данных пациентов Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой.

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, группа крови, ЦМВ инфекция (наличие любого из условий: IgM+, IgG+, ПЦР+), базальная функция почек

-параметры донора: пол, группа крови, 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 [1])

-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 (популяция лейкозных клеток, которая на фоне установленной клинико-гематологической ремиссии может быть выявлена только с помощью специальных методов исследования- проточной цитофлюориметрии, флюорисцентной гибридизации in situ (FISH), ПЦР-амплификации химерных онкогенов и др. [3])

-Наличие коморбидности, которая могла бы влиять на функцию почек (сахарный диабет тип 1 и 2, артериальная гипертензия, ИБС, гепатиты В и С до ТГСК).

-Параметры планируемой ТГСК: тип кондиционирования (миелоаблативный/немиелоаблативный)

2.2.1 Динамические клинические данные

Период проспективного наблюдения с оценкой предиктивной роли БМ для прогнозирования ОПП составил 5 недель и включал: неделю 0 (до выполнения процедуры кондиционирования и ТГСК), недели 1-5 после трансплантации, когда производили забор лабораторного материала. В дальнейшем (в течение трёх лет) осуществляли наблюдение пациентов с оценкой краткосрочной и долгосрочной выживаемости в случае наличия или отсутствия ОПП, а также в случаях повышения БМ и отсутствия такового в раннем посттрансплантационном периоде (недели 0-5).

На каждой неделе периода наблюдения (0-5) у всех больных анализировали следующие клинические показатели:

- уровни систолического и диастолического артериального давления (АД)
- суммарный объём введённой жидкости за сутки ($\sum V_{\text{жидк.}}$), диурез
- развитие типичных осложнений ТГСК (мукозита, ОРТПХ, ВОБ, геморрагического цистита, ТМА, СЛОК, токсического гепатита)
- наличие прогрессии/рецидива основного заболевания
- клинически значимые инфекционные осложнения (локальные и системные)
- применение потенциально нефротоксичных препаратов
- концентрации СiN: такролимуса (высокими считали концентрации >15 нг/мл); ЦСА (высокими считали концентрации >200 нг/мл)
- наличие приживления
- выполнение повторной ТГСК
- основные лабораторные параметры: аланинаминотрансферазу (АлТ), аспаратаминотрансферазу (АсТ), общий билирубин, общий белок, альбумин, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), гемоглобин (Hb), щелочную фосфатазу (ЩФ), с-реактивный белок (СРБ), число эритроцитов (Эр), тромбоцитов и лейкоцитов (L); общий анализ мочи; фракционную экскрецию натрия с мочой

-развитие белково-энергетической недостаточности (значимым считали снижение уровня общего белка < 50 г/л)

2.2.2 Методы оценки функционального состояния почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации)

Концентрацию креатинина в крови/моче определяли с помощью модифицированного метода Яффе (реактивы фирмы Beckman Coulter, США) на анализаторе Synchron того же производителя. В качестве единиц измерения был взят мкмоль/л. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) (Таблица 4) [145].

Расчёт базальной СКФ (в мл/мин/1,73 м²) производили по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $175 * (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} * (\text{возраст пациента})^{-0,203} * (0,742 \text{ у женщин}) * 1,212 \text{ (у темнокожих лиц)}$ [8].

2.3 Биомаркеры- предикторы острого повреждения почек

2.3.1. Выбор биомаркеров

Выбранные кандидатные БМ отражают развитие субклинического острого повреждения тубулярного эпителия (СОПТЭ)- преимущественной альтерации проксимальных и дистальных канальцев, наиболее уязвимых структур нефрона в случае вероятных гемодинамических и токсических воздействий ТГСК [8,10] (Таблица 7).

Таблица 7- Биомаркеры и топическая диагностика повреждения эпителиоцитов нефрона

Маркер	Происхождение (отдел нефрона)
KIM-1	Проксимальный каналец
IL-18	Проксимальный каналец
Кальбиндин	Дистальный каналец, собирательные трубки
Кластерин	Проксимальный и дистальный канальцы
GST-π	Дистальный каналец
MCP-1	Проксимальный каналец

Примечание: GST-π- глутатион-S-трансфераза (π-класс); IL-18-интерлейкин-18; KIM-1- молекула повреждения почек-1; MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1

С учётом литературных данных относительно применения NGAL для предиктивной диагностики ряда этиологических вариантов ОПП [70] небезинтересной представлялась оценка прогностической роли данного БМ у обследуемой группы больных. Однако принимая во внимание первостепенную,

теоретически обоснованную необходимость оценки БМ, характеризующих СОПТЭ и, главным образом, имевшиеся технические ограничения, мы выполнили определение мочевых и сывороточных концентраций NGAL только у части пациентов (n=30). Необходимость оценки значения этого БМ для предиктивной диагностики ОПП после ТГСК была связана с: а) уже имеющимися, но лимитированными данными, относительно использования мочевого NGAL для этих целей [275] и б) теоретически обоснованной, но не подтверждённой на практике, неэффективности определения NGAL сыворотки для целей предиктивной диагностики ОПП у специфического контингента больных после ТГСК.

2.3.2 Методика определения повышения биомаркеров мочи

Согласно общепринятой методике у больных (n=90) производили забор образцов утренней мочи, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут, аликвотировали и криоконсервировали при температуре -80°C до момента выполнения анализов. В образцах мочи всех больных на каждой неделе (0-5) периода проспективного наблюдения были определены концентрации следующих потенциальных БМ: кальбиндина, кластерина, интерлейкина-18 (IL-18), молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), глутатион-S-трансферазы π -класса (GST- π), протеина хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) с применением реагентов BIO-RAD Laboratories, Inc., США на мультиплексном проточном анализаторе Bio-Plex 200 того же производителя. Концентрации всех БМ были скорректированы на креатинин мочи.

С целью определения клинически значимого критерия повышения БМ была отобрана контрольная группа здоровых добровольцев (24 мужчины и 9 женщин), в возрасте от 17 до 40 лет. Повышением уровня БМ считали концентрации, превышающие значения верхней границы 95%-доверительного интервала концентраций БМ контрольной группы.

Дополнительно в образцах мочи и сыворотки крови (недели 0-5) части больных (n=30) было выполнено определение концентраций NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin-липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) методом хемилюминисцентного двухступенчатого иммуноанализа на микрочастицах с использованием прибора ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США) и реактивов того же производителя. В дальнейшем была произведена оценка прогностической связи концентраций NGAL мочи и сыворотки крови с развитием ОПП.

2.4 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ SPSS for Windows 14.0 (США) и Statistica 6.1 for Windows (США).

В зависимости от задач анализа как отдельные случаи использовали клинический случай, как таковой (пациент), или отдельную временную точку проспективного наблюдения. Так, при оценке изменения БМ в динамике, определении предиктивной роли БМ, 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 лог-ранк тест для оценки достоверности различий. Дату смертельного исхода учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для сравнительного межгруппового анализа применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Кумулятивные доли рассчитывали по методу Каплана-Мейера с оценкой их различий логранг-тестом. Множественную линейную регрессию использовали для выявления связи БМ с непрерывными переменными типа концентрации креатинина сыворотки (P_{cr}). Для оценки прогностической значимости изучаемых БМ в отношении факта развития ОПП применяли мультивариантный логистический регрессионный анализ, в котором они служили независимыми переменными. Для анализа связей исследуемых показателей с риском дожития применяли одно – и мультивариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Другие независимые переменные (клинические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях с участием исследуемых БМ (их корректировки) были предварительно селекционированы путем одновариантного анализа (использовали только со значением p для коэффициента регрессии $\leq 0,1$).

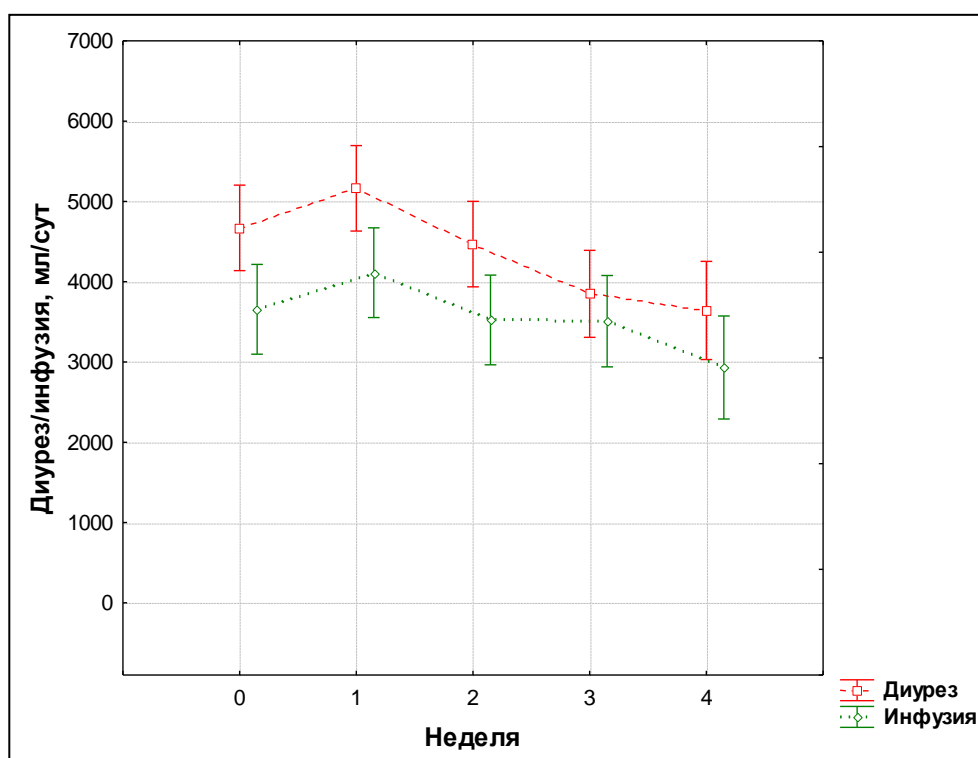
Корректировка мультивариантных регрессионных моделей по потенциальным клиническим факторам риска изучаемого исхода была проведена путем их принудительного включения с последующим пошаговым исключением до получения финального уравнения или без него. Для определения чувствительности и специфичности отдельных молекул в отношении прогнозирования ОПП был применён ROC-анализ. Информативность теста признавалась отличной при значении AUC 0,9-1,0, очень хорошей- при AUC 0,8-0,9, хорошей- при 0,7-0,8, средней- при 0,6-0,7 и неудовлетворительной- при AUC 0,5-0,6. 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 (95%ДИ), среднее и стандартная ошибка среднего или стандартное отклонение ($M \pm SEM/SD$). Межгрупповые различия и регрессионные (корреляционные) коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Глава 3 Результаты

3.1 Заболеваемость ОПП в раннем посттрансплантационном периоде

Особенностью диагностики ОПП после ТГСК, базирующейся на критериях KDIGO являлось то, что в период проведения режима кондиционирования, а также в условиях раннего посттрансплантационного периода рутинные критерии ОПП в подавляющем большинстве случаев были лимитированы возможностью использования динамики нарастания креатинина сыворотки (P_{Cr}). Случаев со снижением диуреза, удовлетворяющим рутинным диагностическим критериям ОПП (KDIGO 2012), в проанализированной нами общей группе пациентов выявлено не было, очевидно, вследствие интенсивной гидратации пациентов и поддержания высокого темпа диуреза (Рисунок 8).

Рисунок 8- Уровни диуреза и инфузии в посттрансплантационном периоде



ОПП в период наблюдения было выявлено у 67 из 90 больных (74%). У подавляющего числа пациентов (84%) имело место ОПП 1 стадии (KDIGO).

Заместительная почечная терапия применялась только у 4 (6%) больных с ОПП.

Основные клинические и демографические показатели пациентов с ОПП и отсутствием такового представлены в таблице 8.

Таблица 8- Клинические и демографические показатели больных с наличием и отсутствием ОПП (KDIGO 1-3)

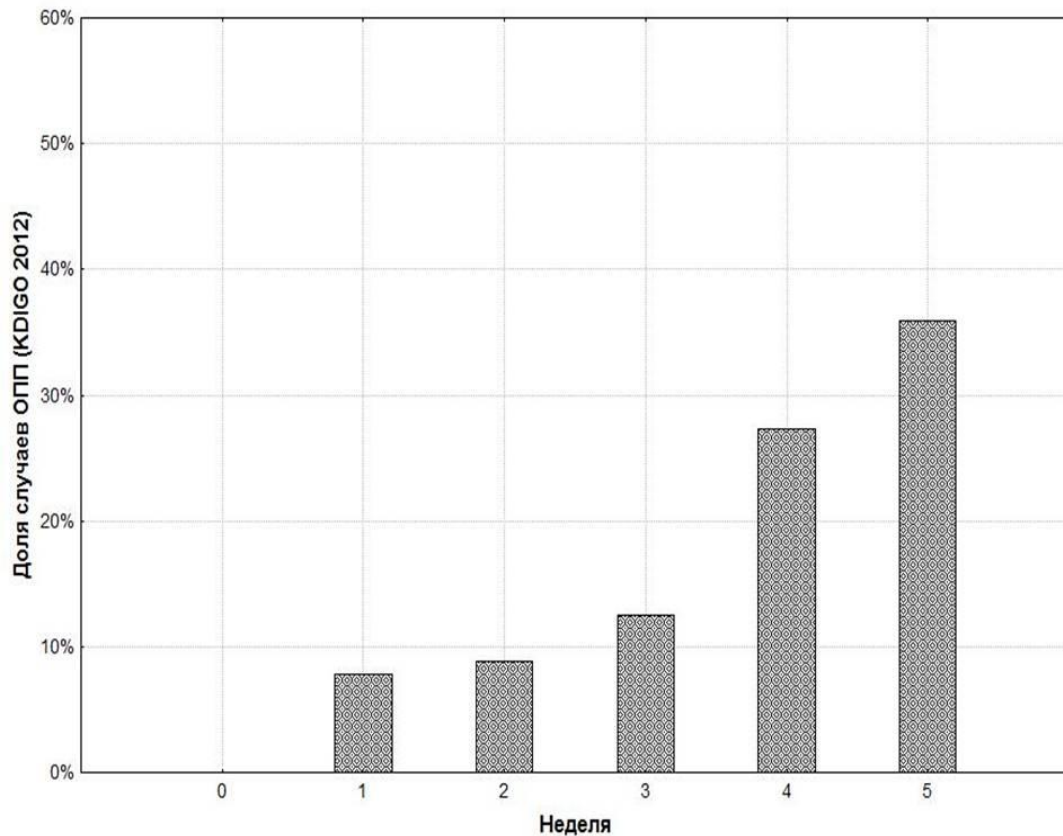
Показатель	ОПП нет	ОПП есть	Знач. р
Возраст на момент ТГСК, лет (M±SD)	33,8±12,5	33,8±10,2	0,99
Мужской пол (%)	44	54	0,41
Расчётная СКФ (СКД-ЕРІ) на момент ТГСК, мл/мин/1,73м ² (M±SD)	104±22	96±18	0,12
Число курсов химиотерапии до ТГСК (M±SD)	M=5 (3; 9)	M=5 (3;10)	0,79
Ремиссия до ТГСК (%)	62	62	0,86
Полная ремиссия до ТГСК (%)	40	36	0,96
Неполная ремиссия до ТГСК (%)	22	21	0,93
МОБ до ТГСК (%)	21	19	0,91
Нефротоксичная терапия до ТГСК (%)	35	32	0,95
ТГСК ранее (%)	3	2	0,04
Родственный донор (%)	18	30	0,10
Полная совместимость (%)	73	77	0,79
Приживление (%)	90	85	0,79
ЦМВ у пациента (%)	83	81	0,45
ЦМВ у донора (%)	52	52	0,88
Химиотерапия после ТГСК (%)	15	13	0,61
Повторная ТГСК (%)	13	13	0,85
Систолическое артериальное давление (M±SD)	114±11	117±13	0,05
Диастолическое артериальное давление (M±SD)	72 ±9	72±11	0,71
Суточный диурез (M±SD)	4410±1160	3600±1200	0,001
Жидкость per os (M±SD)	1150±800	950±700	0,09
Объём инфузии (M±SD)	3400±1500	2700±1300	0,003
Суммарный объём получаемой жидкости (M±SD)	4,500±1,600	3,696±1,208	0,001
Фракционная экскреция натрия (M±SD)	M=0,9 (0,5;1,4)	M=1,3 (0,4; 2,6)	0,001
Эритроциты*10 ¹² /л (M±SD)	2,9±0,7	2,8±0,6	0,19
Гемоглобин (г/л) (M±SD)	91±21	88±19	0,26
Тромбоциты*10 ⁹ /л (M±SD)	M=59 (15;135)	M=36 (9;116)	0,09
Лейкоциты*10 ⁹ /л (M±SD)	M=1,3 (0,3;3,1)	M=1,8 (0,4; 3,4)	0,62
Нейтрофилы*10 ⁹ /л (M±SD)	M=0,7 (0,1;1,8)	M=0,9 (0,1; 2)	0,55
Общий белок (M±SD)	60±7,1	59,5±8	0,65
Альбумин (M±SD)	37,13±5,04	36,77±5,9	0,62

Общий билирубин (мкмоль/л) (M±SD)	M=8,9 (6,8; 11,9)	M=11 (7,8; 15)	0,005
Повышение общего билирубина (%)	5	13	0,026
АсТ (Е/л) (M±SD)	M=22 (16;33)	M=22 (15;41)	0,29
АлТ (Е/л) (M±SD)	M=25 (15;43)	M=24 (14;49)	0,34
ЛДГ (Е/л) (M±SD)	233±160,2	250±109,1	0,41
ЩФ (Е/л) (M±SD)	85±40,5	93±44,7	0,20
СРБ (мг/л) (M±SD)	M=12,1 (3,7;40,9)	M=18,8(7,2;77,5)	0,004
Белок мочи (г/л) (M±SD)	M=0,001 (0;0,1)	M=0,001 (0; 0,3)	0,001
Лейкоциты мочи (число в поле зрения) (M±SD)	M=2 (1; 4)	M=3 (2; 5)	0,42
Эритроциты мочи (число в поле зрения) (M±SD)	M=1 (0;2)	M=1 (0; 2)	0,77
Веноокклюзионная болезнь (%)	0,4	4	<0,001
Геморрагический цистит (%)	1	2	0,04
ОРТПХ в период наблюдения (%)	6	14	<0,001
СЛОК (%)	0,2	2	<0,001
ТМА (%)	0,7	0	1
Рецидив основного заболевания (%)	8	7	0,85
Мукозит (=>2 ст.) (%)	33	29	0,84
Системная инфекция (%)	16	25	0,07
Общий белок<50 (%)	14	14	0,83
Миелоаблативный тип кондиционирования (%)	29	31	0,78
Суммарное число нефротоксичных медикаментов (M±SD)	6±3	7±3	0,017
Алкилирующие агенты (%)	37	22	0,22
Циклофосфамид для профилактики ОРТПХ (%)	21	6	<0,001
Аллопуринол (%)	59	28	0,52
Ингибиторы кальциневрина (%)	49	70	0,56
Карбопены (%)	28	52	0,26
Оксазалидиноны (%)	7	20	<0,001
Ганцикловир (%)	0,7	7	<0,001
Метронидазол (%)	12	28	<0,001

Примечание: ОПП-острое повреждение почек; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; МОБ-минимальная остаточная болезнь; ЦМВ-цитомегаловирус; ОРТПХ-острая реакция трансплантат против хозяина; АсТ-аспартатаминотрансфераза; АлТ-аланинаминотрансфераза; ЛДГ-лактатдегидрогеназа; ЩФ-щелочная фосфатаза; СРБ-с-реактивный белок; НПВС-нестероидные противовоспалительные средства; и-АПФ-ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ТМА-тромботическая микроангиопатия; СЛОК-синдром лизиса опухолевых клеток

Доля случаев ОПП, диагностированная с применением критерия нарастания P_{Cr} согласно рекомендациям KDIGO (стадия 1-3) в первые две недели раннего посттрансплантационного периода была относительно низкой (Рисунок 9).

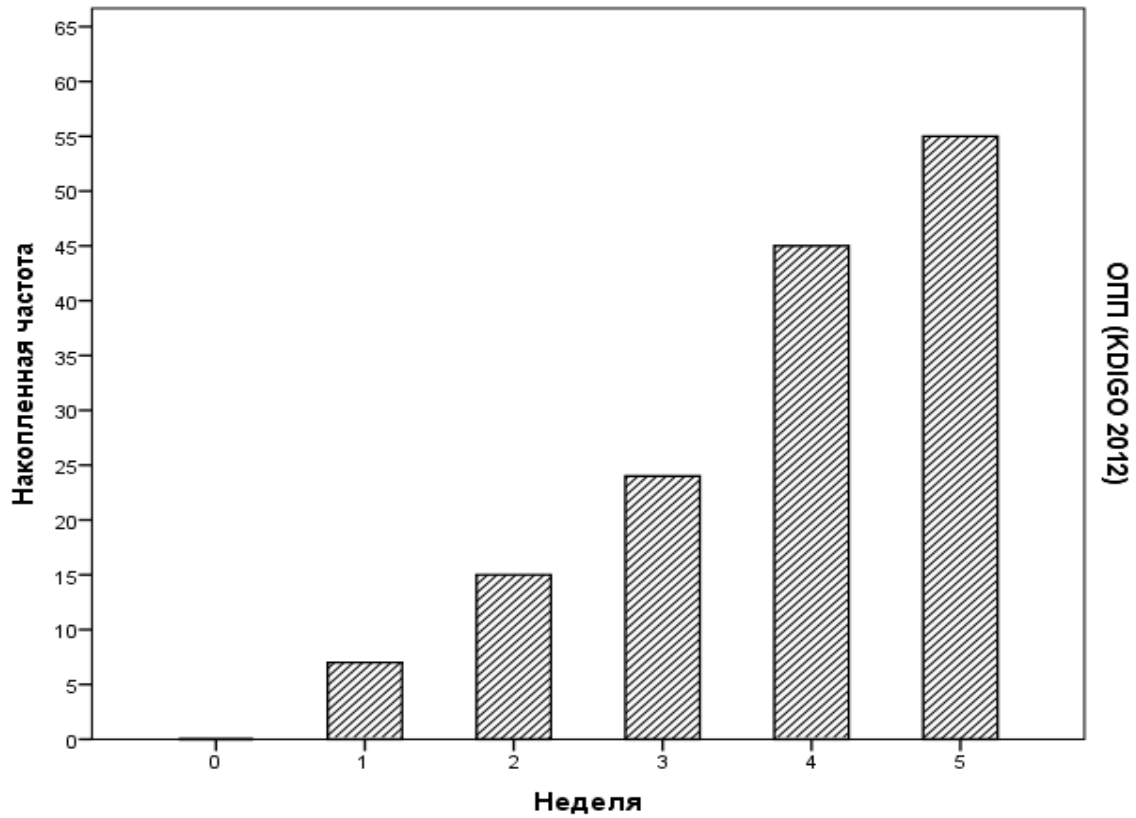
Рисунок 9– Доля случаев ОПП (KDIGO 1-3) в посттрансплантационном периоде



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes (стадия 1-3), классификация 2012 года

С недели 3 отмечалось увеличение заболеваемости ОПП, продолжавшееся в динамике и достигшее максимума (35,9%) на неделе 5 исследуемого периода (Рисунок 9). Кумулятивная частота ОПП к концу исследуемого периода составила 55% (Рисунок 10).

Рисунок 10- Кумулятивная частота ОПП (KDIGO 1-3) в посттрансплантационном периоде

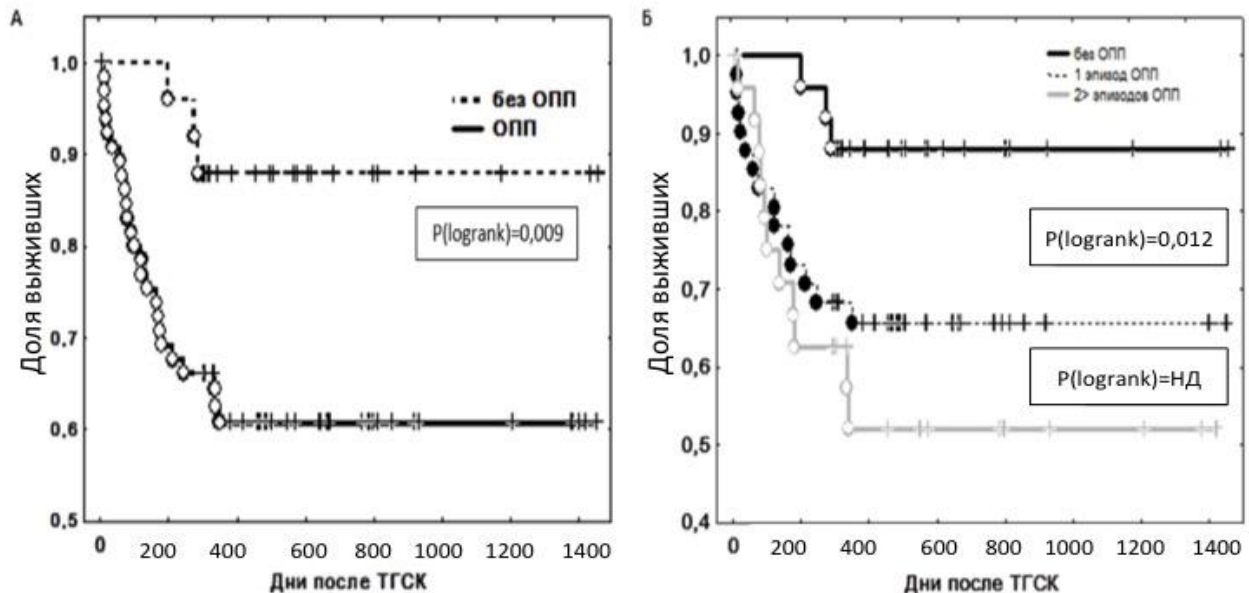


Примечание: ОПП-острое повреждение почек; KDIGO 2012- Kidney Disease Improving Global Outcomes (стадия 1-3), классификация 2012 года, ось ординат дана в %

3.2 ОПП и выживаемость больных в раннем посттрансплантационном периоде

В период наблюдения (3 года) зарегистрировано 28 смертельных исходов (31%), подавляющее большинство которых имело место в течение первого года после ТГСК. В ходе дальнейшего анализа выживаемости в группах больных с наличием и отсутствием ОПП было установлено, что развитие острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде связано со значительным ухудшением выживаемости пациентов (Рисунок 11А). Выживаемость в группах с одним и несколькими эпизодами ОПП (KDIGO 1-3) значимо не отличалась (Рисунок 11Б).

Рисунок 11 (А и Б)- Общая кумулятивная выживаемость больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от развития ОПП



Примечание: ОПП- острое повреждение почек; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; НД- не достоверно

В ходе дальнейшего унивариантного регрессионного анализа был выявлен целый ряд *посттрансплантационных* факторов достоверно ассоциированных с выживаемостью, таких как белково-энергетическая недостаточность, применение нефротоксичных препаратов, развитие инфекционных осложнений, прогрессия основного заболевания и др. (Таблица 9).

Таблица 9- Одно- и мультивариантный анализ факторов, ассоциированных с выживаемостью больных после ТГСК

Показатели	Значение Р для ExpВ	
Белково-энергетическая недостаточность	0,065	
Нефротоксичные препараты	0,071	
Клинически значимые инфекции	0,029	
Ремиссия до ТГСК	0,008	
ОПП	0,013	
oРТПХ	0,10	
Прогрессия основного заболевания	0,0007	
Неполная HLA-совместимость	0,021	
Мультивариантный анализ (пошаговое исключение переменных)		
Фактор	Значение Р	Exp(β) (95% ДИ)
ОПП	0,004	6,55 (1,82-23,5)
Прогрессия основного заболевания	0,001	6,35 (2,11-19,1)
Неполная совместимость по HLA	0,026	2,45 (1,11-5,38)

Примечание: 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

Среди *дотрансплантационных* параметров достоверную связь с выживаемостью в исследуемой группе больных имели отсутствие ремиссии основного заболевания и неполная совместимость донора и реципиента по системе HLA (Таблица 9). Другие параметры – не имели.

При пошаговом исключении переменных в финальной регрессионной модели в ходе мультивариантного анализа ОПП сохраняло независимую связь с относительным риском смерти (OR=6,5; p=0,004). Другими независимыми предикторами смерти в финальной модели были такие дотрансплантационные клинические факторы, как прогрессия основного заболевания и неполная совместимость по системе HLA (Таблица 9).

3.3 Динамика биомаркеров тубулярного эпителия в раннем посттрансплантационном периоде

Мы провели сравнительный анализ частот повышения мочевых биомаркеров (Таблица 10).

Таблица 10- Частота повышения молекулярных биомаркеров в зависимости от сроков после ТГСК

Неделя ТГСК	Кальбиндин, %	Кластерин, %	GST-π, %	IL-18, %	KIM-1, %	MCP-1, %	N БМ, М (25-75%)
0	16,7	70,4	66,7	24,1	38,9	44,4	3 (1; 3)
1	32,4	89,7	91,2	30,9	58,8	48,5	3 (2; 5)
2	42,6	86,8	88,2	32,4	60,3	50,0	4 (2; 5)
3	30,0	90,0	78,6	28,6	67,1	58,6	4 (2; 5)
4	23,5	92,6	86,8	23,5	60,3	70,6	3 (3; 4)
5	46,9	96,9	90,6	34,4	62,5	93,8	4 (4; 5)

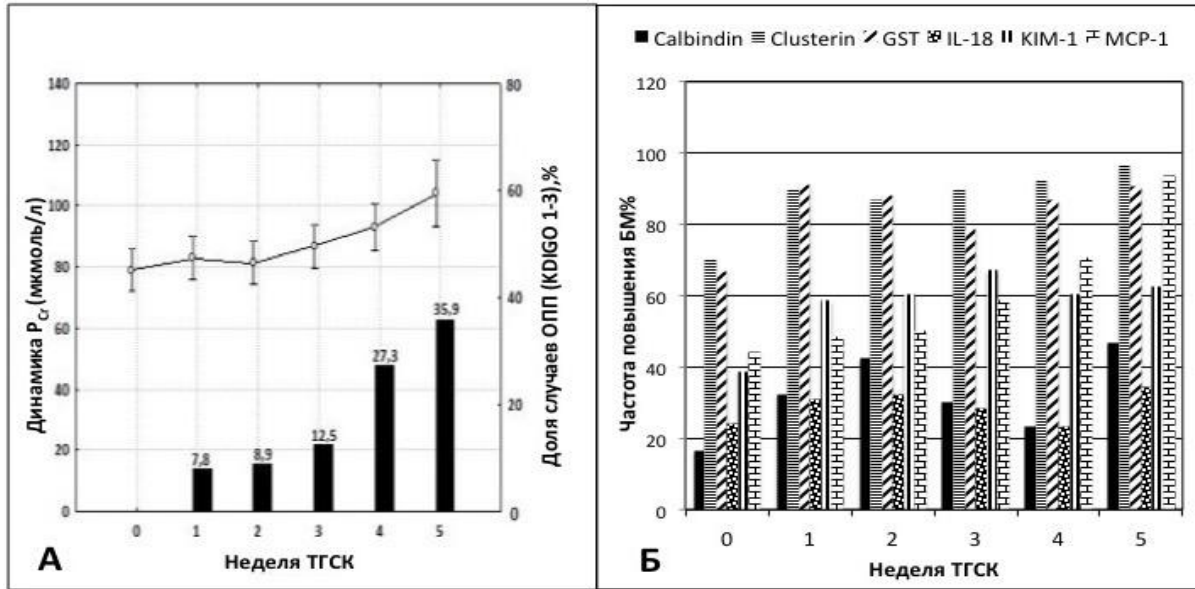
Примечание: GST-π- глутатион-S-трансфераза (π-класс); IL-18-интерлейкин-18; KIM-1- молекула повреждения почек-1; MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; N БМ – медиана числа БМ со значениями больше медианы в соответствующий период ТГСК

Уже на неделе 0 (до выполнения режима кондиционирования и ТГСК) имела место высокая частота повышения БМ, преимущественно кластерина и GST- π , молекул отражающих повреждение как проксимальных, так и дистальных структур нефрона. Случаев дисфункции почек (ОПП KDIGO 1-3) в этот период времени зафиксировано не было.

Недели 1-5 характеризовались различной частотой повышения БМ, у ряда молекул нарастающей в динамике к концу периода наблюдения (Таблица 10). На всех неделях исследуемого периода характерной была тенденция к одновременному повышению нескольких БМ, медиана их числа составила 3 (2;5) за весь период наблюдения и незначительно варьировала на разных его сроках. На неделе 5 имела место наиболее высокая частота повышения большинства исследуемых молекул (таблица 10).

Ответ исследуемых БМ на действие посттрансплантационных факторов был существенно более выражен в сравнении с рутинным клиническим показателем, отражающим снижение функции почек – P_{Cr} . Хотя параллельно отмечали закономерную тенденцию к нарастанию P_{Cr} , 95%-ДИ его средних значений оставался в пределах нормы (Рисунок 12А), а доля случаев с повышением мочевых БМ существенно превышала частоту ОПП в те же временные периоды (Рисунок 12 А и Б).

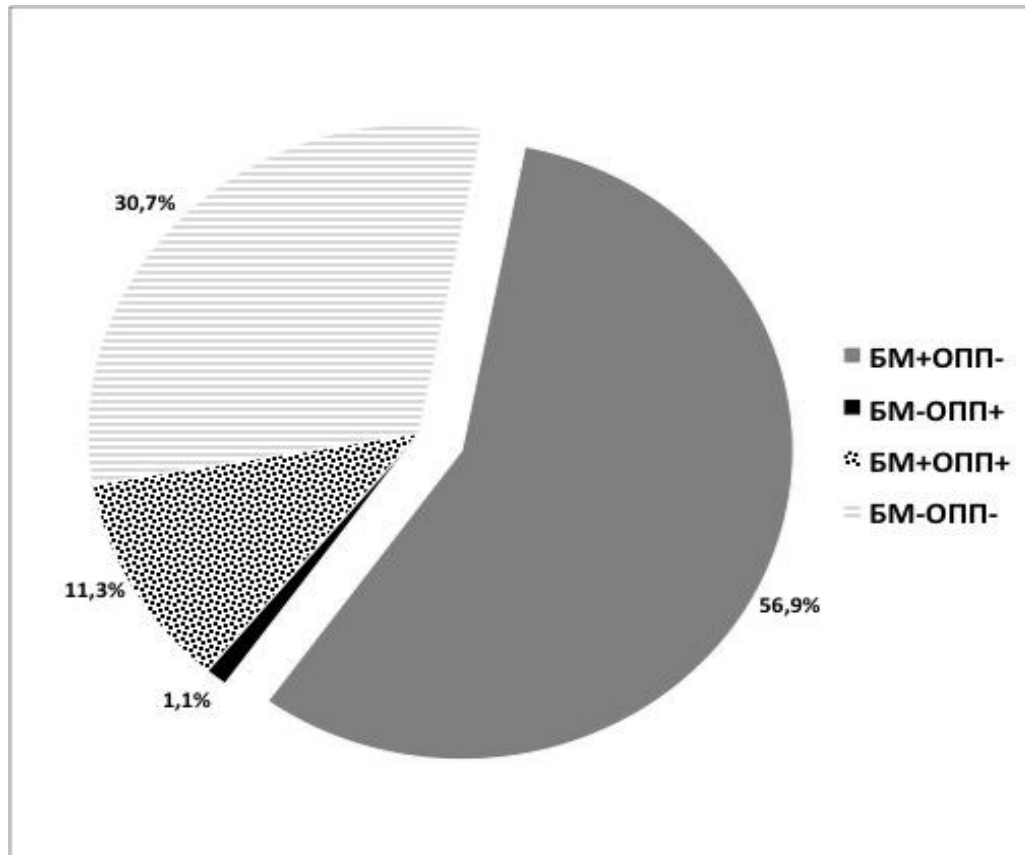
Рисунок 12 (А и Б)- Доля случаев ОПП и динамика креатинина сыворотки, частота повышения БМ в раннем посттрансплантационном периоде



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; P_{Cr} -креатинин сыворотки; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БМ-биомаркер

Только в 30,7% случаев наблюдения отсутствовало ОПП и реакция молекулярных маркеров канальцевого эпителия. В большинстве случаев (56,9%) имело место изолированное увеличение экскреции БМ, по-видимому, отражающее риск последующего развития ОПП. В 11,3% случаев развитие ОПП было ассоциировано с реакцией тубулярных маркеров. Только в редких случаях (n=5) развитие очевидной острой дисфункции почек не сопровождалось повышением БМ, т.е. происходило в отсутствие существенного повреждения клеток канальцевого эпителия (Рисунок 13).

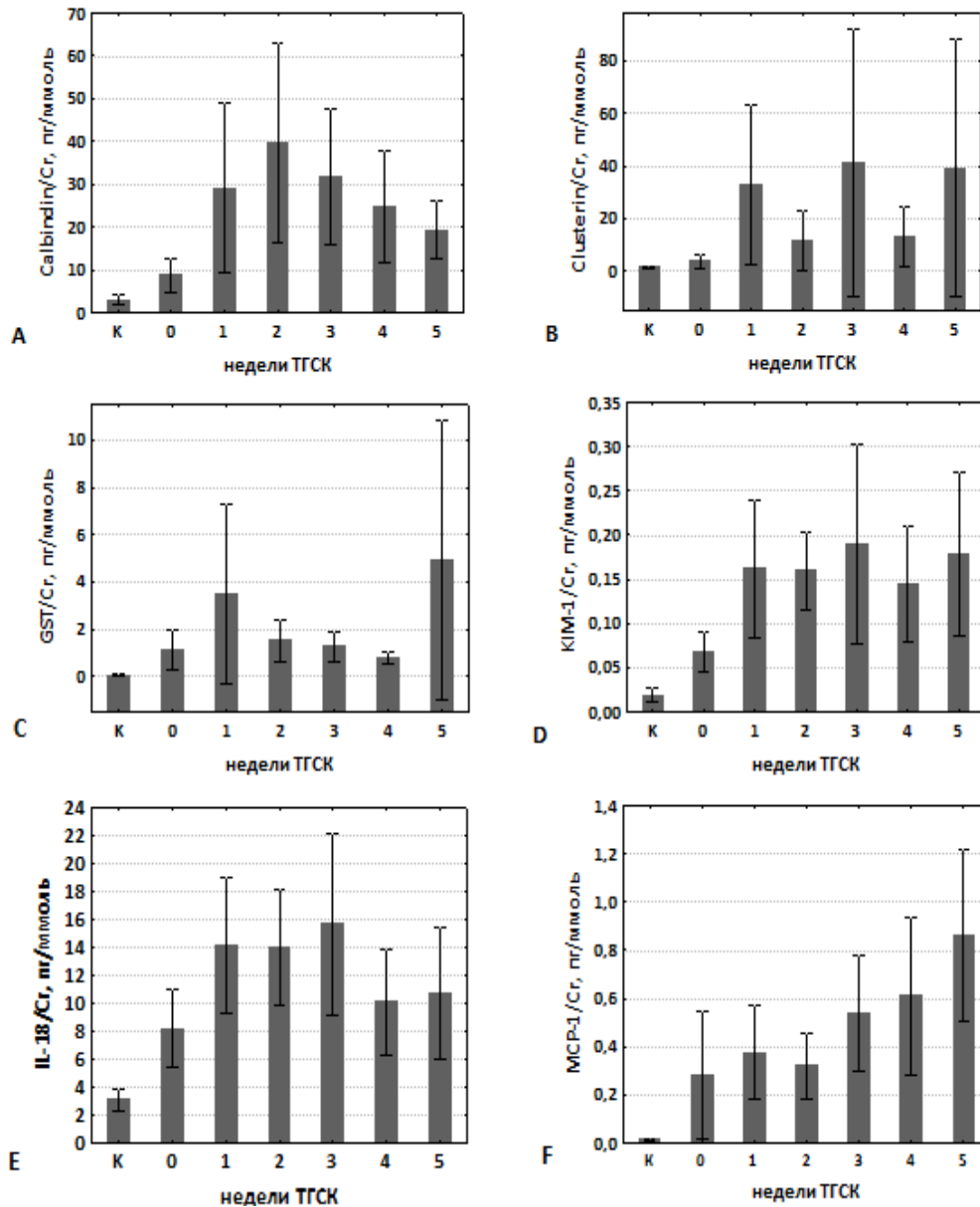
Рисунок 13- Стратификация наблюдаемых случаев в зависимости от сочетания повышения БМ и наличия ОПП (n=474)



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; БМ-биомаркер

Мочевая экскреция большинства БМ в абсолютных значениях кратно возрастала на неделях 1-5 в сравнении с исходными показателями на неделе 0, хотя вариабельность изменения их концентраций была существенной. Обращало на себя внимание то, что экскреция с мочой большинства БМ на неделе 0 была значительно (на порядок) выше соответствующих показателей контрольной группы (Рисунок 14).

Рисунок 14- Динамика концентраций мочевых БМ в раннем постресплантационном периоде*



Примечание: БМ-биомаркер; Calbindin/Cr- кальбиндин/креатинин мочи; Clusterin/Cr - кластерин/креатинин мочи; IL-18/Cr -интерлейкин-18/креатинин мочи; KIM-1/Cr - молекула повреждения почек-1/креатинин мочи; GST-π/Cr - глутатион-S-трансфераза (π-класс)/креатинин мочи; MCP-1/Cr - протеин хемотаксиса моноцитов-1/креатинин мочи; К- контрольная группа *-для всех БМ $P_{ANOVA} < 0,001$, p для различий между значениями БМ в контроле и у больных на любой неделе ТГСК от 0,02 до $< 0,001$ (за исключением Clusterin/Cr на неделе 0)

3.4 Взаимосвязи БМ

Были обнаружены высокодостоверные прямые связи между БМ, характеризующими альтерацию дистальных отделов нефрона: между кластерином и GST-π ($r=0,61$; $p<0,01$); кальбиндином и кластерином ($r=0,64$; $p<0,01$). Такие же тесные взаимосвязи были выявлены между БМ, отражающими повреждение проксимальных отделов нефрона: MCP-1 и KIM-1 ($r=0,46$; $p<0,01$). Наконец, обнаружена взаимосвязь между повышением БМ повреждения проксимальных и дистальных канальцев (Таблица 11).

Таблица 11- Взаимосвязи между биомаркерами повреждения проксимального и дистального канальца

	MCP-1	IL-18	KIM-1
Calbindin	$r=0.54$ $p<0.001$	$r=0,37$ $p<0.002$	$r=0.45$ $p<0.001$
GST-π	$0,55$ $p<0.001$	0.36 $p<0.001$	НД

Примечание: НД-не достоверно; GST-π- глутатион-S-трансфераза (π-класс); IL-18-интерлейкин-18; KIM-1- молекула повреждения почек-1; MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; Calbindin-кальбиндин

3.5 Оценка предиктивной способности биомаркеров

Для оценки связи исследуемых молекул и изменений функции почек мы использовали множественную линейную регрессию. Модели были скорректированы по ряду основных клинических показателей, отражающих течение раннего посттрансплантационного периода, включая медикаментозную терапию, инфекционные и иммунные осложнения, показатели гемодинамики и др. (Таблица 12). По результатам проведённого анализа нами было установлено, что большинство биомаркеров (кластерин, кальбиндин, IL-18, MCP-1 и KIM-1) имело прямую, достоверную связь с показателями P_{Cr} , независимую от других анализируемых параметров (Таблица 12).

Таблица 12- Связь биомаркеров и показатели P_{Cr} (результаты множественного линейного регрессионного анализа)*

Зависимая переменная	Биомаркер на текущей неделе	Beta±SEM	p
P_{Cr} на текущей неделе	Кальбиндин	0,121±0,050	0,016
	Кластерин	0,343±0,047	<0,001
	GST-п	-0,013±0,049	0,790
	IL-18	0,136±0,050	0,007
	KIM-1	0,358±0,046	<0,001
	MCP-1	0,361±0,046	<0,001
Абсолютное увеличение P_{Cr} по сравнению с неделей 0	Кальбиндин	0,127±0,055	0,023
	Кластерин	0,377±0,051	<0,001
	GST-п	0,0003±0,055	0,995
	IL-18	0,187±0,055	<0,001
	KIM-1	0,399±0,050	<0,001
	MCP-1	0,384±0,050	<0,001
Абсолютное увеличение P_{Cr} по сравнению с предыдущей неделей	Кальбиндин	0,132±0,056	0,019
	Кластерин	0,348±0,052	<0,001

	GST-п	-0,014±0,055	0,80
	IL-18	0,142±0,055	0,011
	KIM-1	0,307±0,052	<0,001
	MCP-1	0,139±0,054	0,011
Зависимая переменная	Биомаркер на предыдущей неделе	Beta±SEM	p
Абсолютное увеличение P _{Cr} по сравнению с предыдущей неделей	Кальбиндин	0,107±0,052	0,041
	Кластерин	0,104±0,051	0,040
	GST-п	0,051±0,051	0,31
	IL-18	0,003±0,052	0,95
	KIM-1	0,120±0,051	0,018
	MCP-1	0,114±0,0508	0,033
Абсолютное увеличение P _{Cr} по сравнению с неделей 0	Кальбиндин	0,102±0,051	0,05
	Кластерин	0,121±0,050	0,02
	GST-п	0,027±0,050	0,59
	IL-18	0,025±0,051	0,63
	KIM-1	0,234±0,048	<0,001
	MCP-1	0,183±0,049	<0,001
P _{Cr} на следующей неделе	Кальбиндин	0,099±0,050	0,048
	Кластерин	0,113±0,049	0,023
	GST-п	0,012±0,049	0,81
	IL-18	-0,018±0,050	0,71
	KIM-1	0,202±0,048	<0,001
	MCP-1	0,165±0,049	<0,001

*- все модели скорректированы по следующим показателям: возраст на момент трансплантации; пол; сист.АД; диаст.АД; $\Sigma V_{\text{жидк.}}$; Hb; L; Эр; альбумин крови; АлТ; ЛДГ; мукозит степень (0-3); инфекция (0-нет инфекции, 1-локальная инфекция; 2-системная инфекция); оРТПХ (да/нет); сумма нефротоксичных медикаментов (n)

Примечание: MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; KIM-1- молекула повреждения почек-1; IL-18-интерлейкин-18; GST-п - глутатион-S-трансфераза (π-класс)/креатинин мочи; P_{Cr} - концентрация креатинина сыворотки; сист.АД-систолическое артериальное давление; диаст.АД-диастолическое артериальное давление; $\Sigma V_{\text{жидк.}}$ - суммарный объём введённой жидкости за сутки; Hb-гемоглобин; L-лейкоциты крови; Эр-эритроциты крови; АлТ-

аланинаминотрансфераза; ЛДГ-лактатдегидрогеназа; оРТПХ- острая реакция трансплантат против хозяина; БМ-биомаркер

С целью выявления молекул, определение мочевых концентраций которых могло бы иметь значение в отношении предиктивной диагностики ОПП ассоциированного с ТГСК, мы применили множественную логистическую регрессию. По результатам проведённого анализа было установлено, что относительный риск (ОР) развития ОПП на неделе, следующей за определением БМ, достоверно увеличивался при повышении концентрации КИМ-1 и (или) МСР-1, ранее показавших прямую, независимую и достоверную связь с показателями R_{Cr} на разных неделях посттрансплантационного периода (Таблица 13).

Таблица 13- Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с риском развития ОПП (пошаговое исключение переменных*)

Модели	Переменные, ед. изменения	B	Стд. Ошибка	Статистика Вальда	Значение P	Exp(β)	95% ДИ для Exp(β)
Модель 3	КИМ-1 +МСР-1, x2CI*	0,040	0,014	8,519	0,004	1,041	1,013-1,069
	$\Sigma V_{жидк.}, l$	-0,505	0,102	24,361	<0,001	0,604	0,494-0,738
	Hb, l г/л	-0,023	0,007	10,009	0,002	0,977	0,963-0,991
	L, $1 \times 10^9/l$	0,118	0,050	5,532	0,019	1,125	1,020-1,241
	АДср, l мм. рт. ст.	0,035	0,015	5,550	0,018	1,036	1,006-1,067
	Константа	-0,378	1,400	0,073	0,787	0,685	
Модель 2	МСР-1, x2CI *	0,056	0,019	8,775	0,003	1,057	1,019-1,097
	$\Sigma V_{жидк.}, l$	-0,520	0,100	26,843	<0,001	0,595	0,488-0,724
	Hb, l г/л	-0,025	0,007	11,312	0,001	0,976	0,962-0,990
	L, $1 \times 10^9/l$	0,120	0,047	6,528	0,011	1,128	1,028-1,237
	АДср, l мм. рт. ст.	0,036	0,015	5,717	0,017	1,037	1,006-1,067
	Уровень СКФ (MDRD) до ТГСК, l мл/мин	0,013	0,006	4,394	0,036	1,013	1,001-1,024
	Константа	-1,491	1,573	0,899	0,343	0,225	
Модель 1	Ким-1, x2CI *	0,087	0,034	6,608	0,010	1,091	1,021-1,097
	$\Sigma V_{жидк.}, l$	-0,512	0,099	26,545	<0,001	0,599	0,493-0,728
	Hb, l г/л	-0,021	0,008	7,603	0,006	0,979	0,964-0,994
	L, $1 \times 10^9/l$	0,139	0,050	7,675	0,006	1,149	1,042-1,268
	АДср, l мм. рт. ст.	0,031	0,015	4,261	0,039	1,031	1,002-1,062
	Уровень СКФ (MDRD) до ТГСК, l мл/мин	0,012	0,006	4,216	0,040	1,012	1,001-1,024
	Сумма нефротоксичных медикаментов, +1	0,109	0,053	4,244	0,039	1,115	1,005-1,237
	Константа	-1,491	1,573	0,899	0,343	0,225	

*Переменные принудительно включённые в модель на шаге 1: возраст на момент трансплантации, пол, P_{Cr} , тип кондиционирования, $\Sigma V_{жидк.}$, Hb, L, АлТ, мукозит (степень 0-3), ОРТПХ (да/нет), сумма нефротоксичных медикаментов (n), КИМ-1, МСР-1, АДср, инфекция (0-нет, 2-системная), уровень СКФ до ТГСК (MDRD), нефротоксичная терапия до ТГСК, полная совместимость (да/нет)

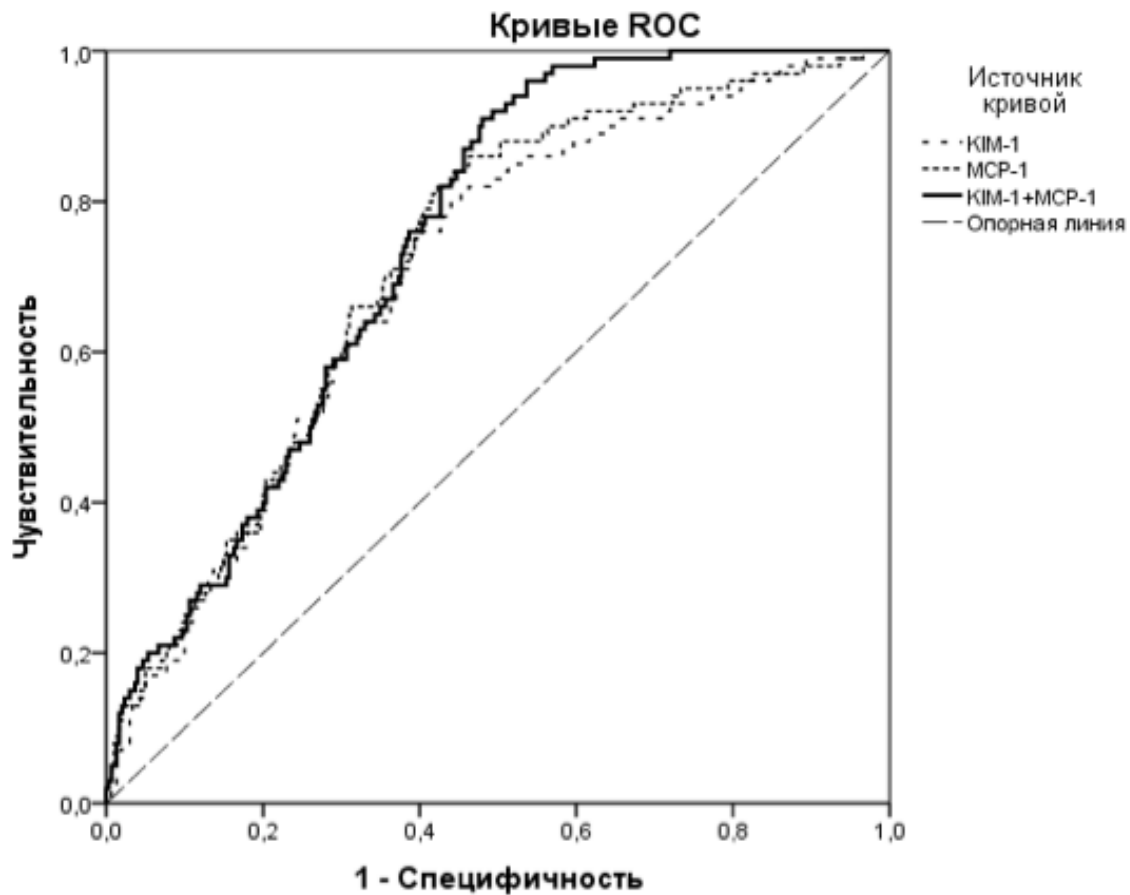
Примечание: $x2CI^*$ - увеличение на значение двух верхних границ 95% ДИ соответствующего показателя контроля; $\Sigma V_{жидк.}$ - суммарный объём введённой жидкости за сутки; Hb-гемоглобин; L-лейкоциты крови; МСР-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; КИМ-1- молекула повреждения почек-1; ДИ-доверительный интервал; АДср-среднее артериальное давление; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; АлТ-аланинаминотрансфераза; ОРТПХ- острая реакция трансплантат против хозяина; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Возрастание экскреции КИМ-1, МСР-1 или суммы их мочевых экскреций на величину двух верхних границ 95%-ДИ контрольной группы было связано с увеличением ОР на 4-9%, достоверные для всех случаев (Таблица 13). Связь повышения концентрации КИМ-1 и (или) МСР-1 с ОР ОПП была независимой от действия других потенциальных предикторов, в том числе тех, которые имели достоверную связь с ОР в финальной модели. Другие исследованные БМ не были ассоциированы с риском развития ОПП, ни по отдельности, ни в различных комбинациях (данные не представлены).

В ходе дальнейшего ROC-анализа нами было установлено, что как изолированное, так и сочетанное увеличение экскреции КИМ-1/МСР-1 обладает достаточно высокой информативностью для предиктивной диагностики ОПП (Рисунок 15 А,Б,В).

Риунок 15- ROC-анализ чувствительности биомаркеров для диагностики ОПШ в раннем посттрансплантационном периоде

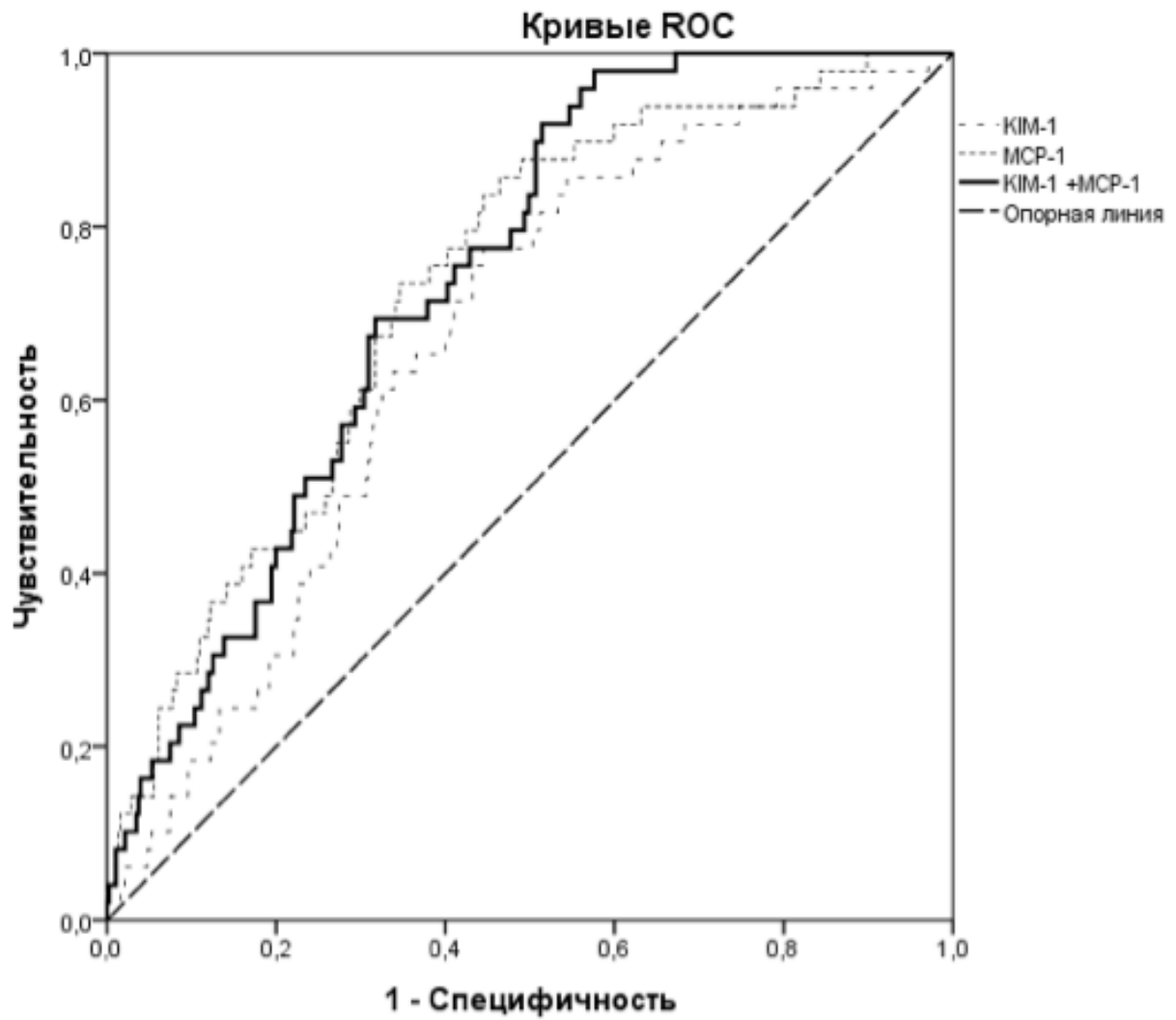
А) ОПШ текущее и на следующей неделе



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

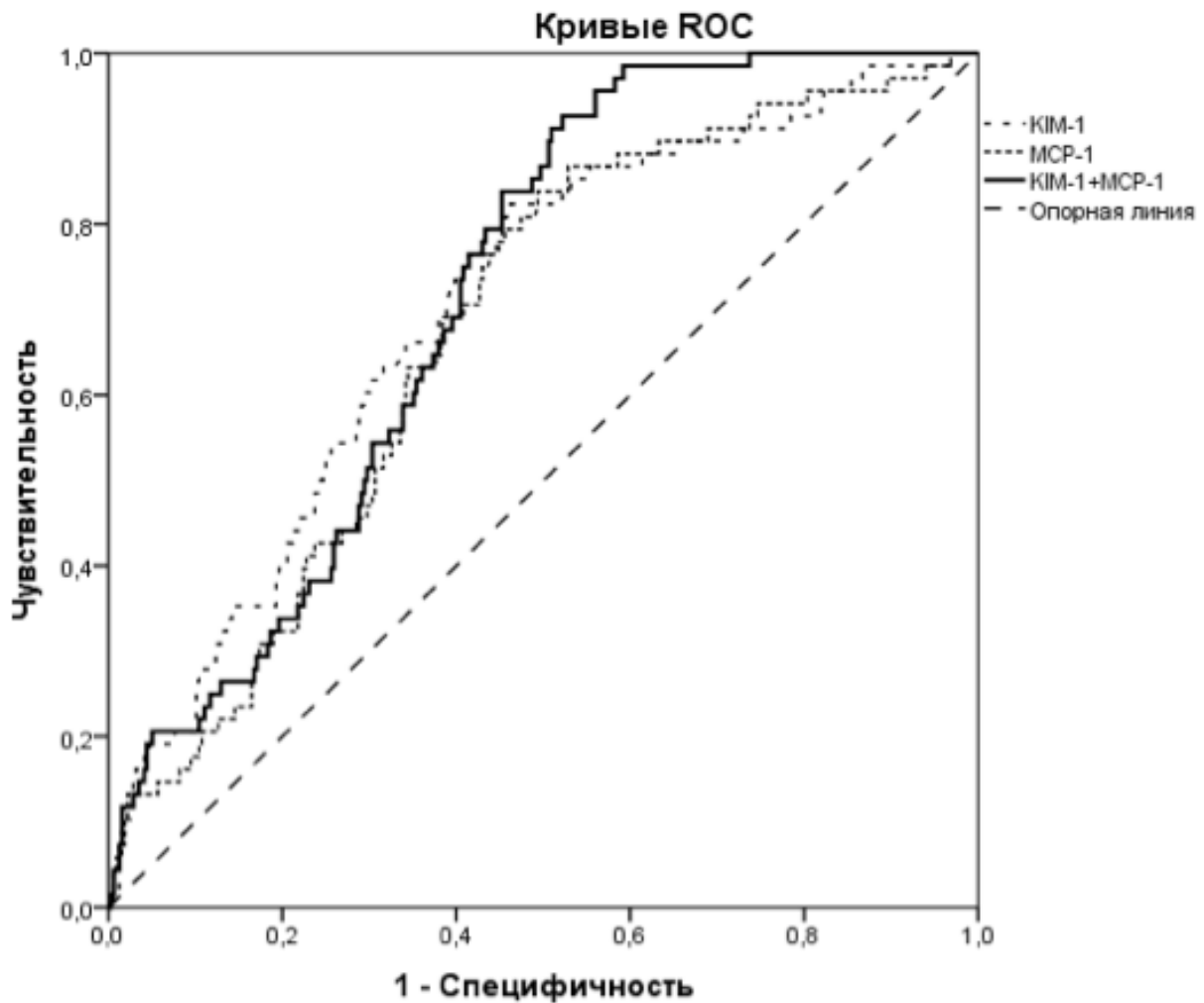
Тестовая переменная(ые)	AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическое значение p	Асимптотический 95% ДИ
KIM-1	0,704	0,029	<0,001	0,648-0,759
MCP-1	0,719	0,028	<0,001	0,665-0,773
KIM-1+MCP-1	0,742	0,025	<0,001	0,694-0,791

Б) Текущая неделя



Тестовая переменная(ые)	AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическое значение p	Асимптотический 95% ДИ
KIM-1	0,701	0,037	<0,001	0,597-0,780
MCP-1	0,730	0,035	<0,001	0,662-0,799
KIM-1+MCP-1	0,736	0,030	<0,001	0,676-0,795

В) ОПП на следующей неделе



Тестовая переменная(ые)	AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическое значение p	Асимптотический 95% ДИ
KIM-1	0,703	0,033	<0,001	0,637-0,769
MCP-1	0,677	0,033	<0,001	0,612-0,742
KIM-1+MCP-1	0,715	0,028	<0,001	0,659-0,770

Примечание: KIM-1- молекула повреждения почек-1; MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; AUC (area under curve)-площадь под характеристической кривой; ДИ-доверительный интервал

Анализ характера ROC-кривых и для KIM-1 и для MCP-1 указывал на отсутствие оптимальной отсечки значения показателей экскреции БМ, для которой значения чувствительности и специфичности были бы одинаково приемлемыми. Высокая чувствительность (80-93%) достигается при значениях экскреции KIM-1/ MCP-1 более 2 значений верхней границы 95% ДИ контроля

(для их суммы > 4-х). При этом специфичность предсказания развития ОПП на текущей и(или) следующей неделе колеблется около 50%. По мере увеличения относительной экскреции БМ, специфичность возрастает, достигая значений около 80% (Таблица 14).

Таблица 14- Чувствительность и специфичность относительного увеличения экскреции БМ для прогнозирования ОПП

Предсказываемое состояние	Биомаркер	Пороговое значение (в/граница 95% ДИ контроля x2)	Чувствительность	Специфичность
ОПП, текущая неделя	KIM-1	>1	82%	52%
		>2	50%	73%
		>3	31%	81%
	MCP-1	>1	88%	50%
		>2	72%	67%
		>3	49%	76%
	KIM+MCP	>2	94%	49%
		>3	75%	60%
		>6	43%	80%
ОПП, следующая неделя	KIM-1	>1	83%	54%
		>2	55%	75%
		>3	35%	84%
	MCP-1	>1	82%	51%
		>2	54%	68%
		>3	41%	78%
	KIM+MCP	>2	93%	47%
		>3	75%	60%
		>6	35%	78%
ОПП, текущая и следующая недели	KIM-1	>1	80%	54%
		>2	51%	76%
		>3	32%	85%
	MCP-1	>1	85%	54%
		>2	60%	70%
		>3	43%	80%
	KIM+MCP	>2	92%	50%
		>3	74%	63%
		>6	45%	80%

Примечание: KIM-1- молекула повреждения почек-1; MCP-1- протеин хемотаксиса моноцитов-1; ДИ-доверительный интервал

3.6 Сравнение эффективности определения мочевых и сывороточных концентраций липокалина ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для предиктивной диагностики острого повреждения почек у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

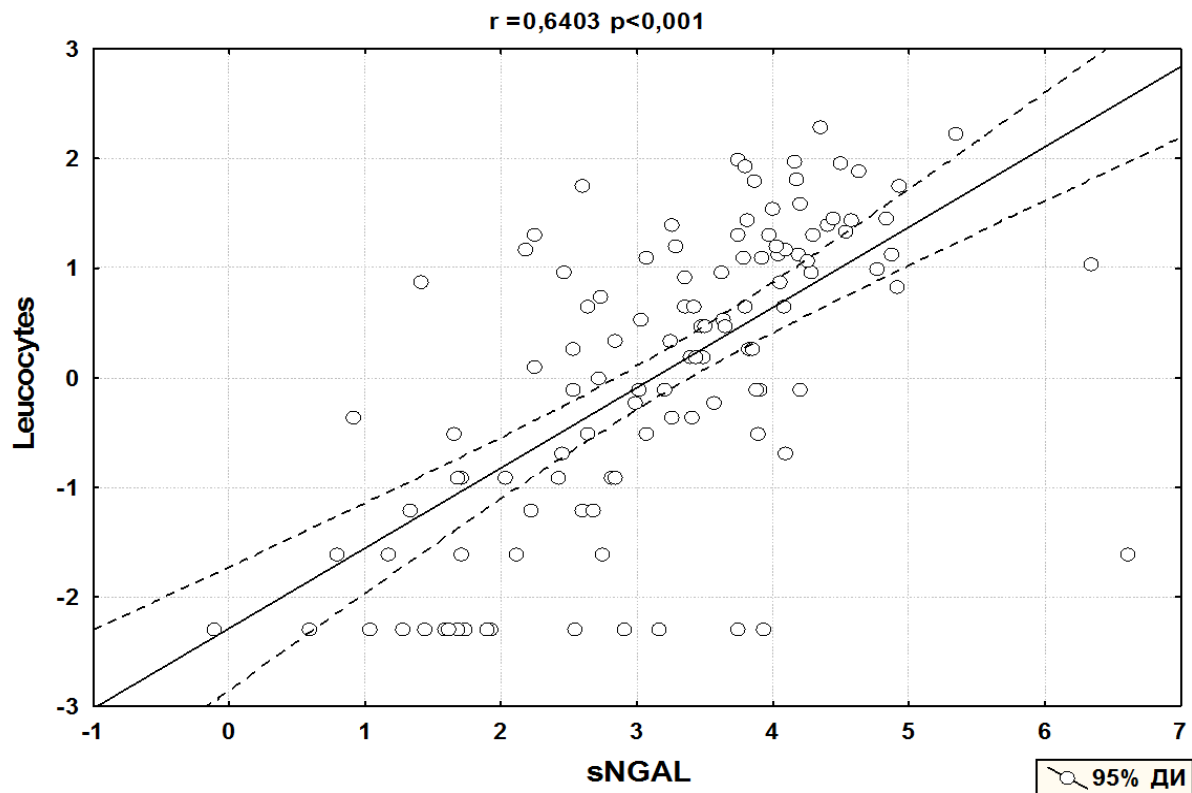
Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin-липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) для выявления субклинических стадий структурного повреждения почек, предиктивной диагностики острой дисфункции почек у разных категорий больных, а также прогнозирования исходов ОПП [105].

В то же время, спектр подобных работ, касающихся применения NGAL у больных, перенёсших ТГСК, ограничен лишь единичными исследованиями, рассмотренными ранее (см. обзор) [275].

В свете последнего, нами было дополнительно выполнено определение NGAL мочи и сыворотки в небольшой подгруппе больных (30 человек, N случаев=127).

В нашей работе было установлено, что и мочевые и сывороточные концентрации NGAL в раннем посттрансплантационном периоде положительно коррелируют между собой ($r=0,65$; $p<0,001$). Примечательно, что у больных в раннем посттрансплантационном периоде после ТГСК отмечалась достоверная положительная взаимосвязь между концентрациями NGAL сыворотки и уровнем лейкоцитов крови, и только у некоторых больных с лейкопенией имели место высокие концентрации NGAL (Рисунок 16).

Рисунок 16 -Зависимость NGAL сыворотки крови от уровня лейкоцитов
(N больных=30, N случаев наблюдения=127)



Примечание: sNGAL- serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (пг/мл)- сывороточный липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (натуральный логарифм концентрации); Leucocytes- натуральный логарифм числа лейкоцитов периферической крови ($\cdot 10^9/\text{л}$) (натуральный логарифм концентрации); ДИ- доверительный интервал

Подобной зависимости для NGAL мочи нами выявлено не было.

Как сывороточные, так и мочевые концентрации NGAL коррелировали с P_{Cr} на тех же неделях, когда выполнялось определение NGAL ($r=0,24$; $p<0,007$ и $r=0,20$; $p=0,022$ соответственно).

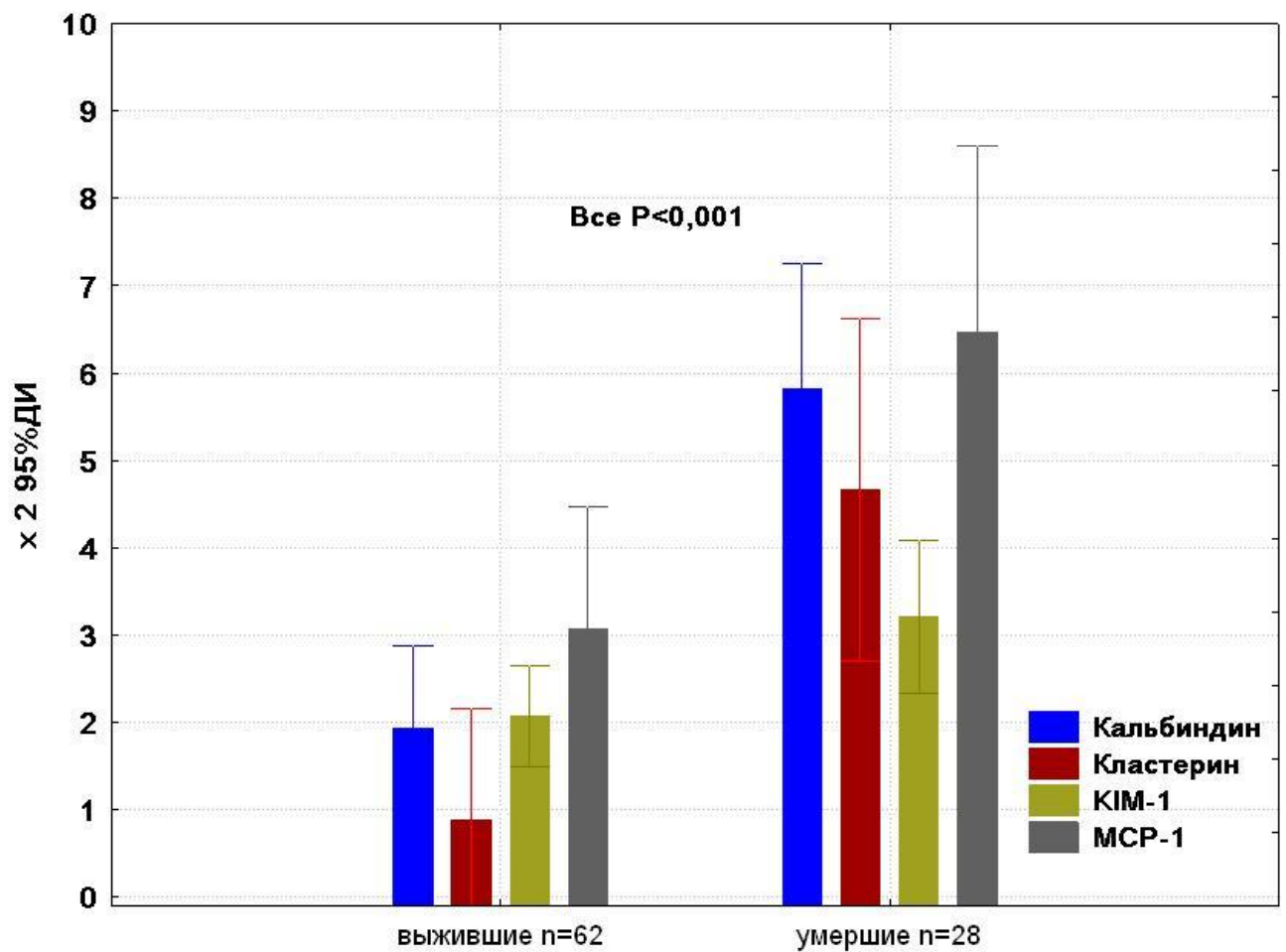
Для предварительной оценки прогностической значимости NGAL мочи и сыворотки крови в отношении выявления ОПП, в подгруппе, состоявшей из 30 больных, мы применили мультивариантный регрессионный анализ Кокса с коррекцией модели по другим потенциальным предикторам ОПП. Нами было установлено, что динамика мочевых концентраций NGAL по сравнению с

предыдущей неделей была связана с увеличением риска формирования острой дисфункции почек ($\text{Exp}(\beta)=4,16$ (95%ДИ 1,22-14,22), $p=0,02$). Динамика концентраций NGAL сыворотки такой связи не имела.

3.7 Биомаркеры, риски смерти и общая выживаемость

В ходе анализа данных выявлено, что относительное повышение уровня ряда БМ было достоверно выше в группе умерших. К этим БМ относились кластерин, КИМ-1, МСР-1 и кальбиндин (Рисунок 17).

Рисунок 17 – Относительное повышение уровня ряда БМ мочи в группах умерших и выживших после ТГСК.



Примечание: КИМ-1-kidney injury molecule-1 (молекула повреждения почек-1); МСР-1-monocyte chemoattractant protein-1 (протеин хемотаксиса моноцитов-1); ДИ-доверительный интервал
Ордината - Усредненная кратность превышения биомаркером двух значений верхней границы 95% ДИ контроля

При проведении одновариантного регрессионного анализа кальбиндин, кластерин, MCP-1 и KIM-1 были достоверно связаны с риском смерти в отдаленном периоде после ТГСК (Таблица 15).

Таблица 15 – Регрессионный анализ связи БМ (средняя мочевая экскреция БМ за время наблюдения) и риска смерти после ТГСК (модель Кокса)

Показатели (концентрации)	B	Стд. Ошибка	Статистика Вальда	p	Exp(β)	95% ДИ для Exp(β)
Calbindin/Cr	0,096	0,024	16,418	<0,001	1,100	1,051-1,153
Clusterin/Cr	0,085	0,020	17,301	<0,001	1,089	1,046-1,134
GST-п/Cr	0,001	0,006	0,001	0,972	1,000	0,989-1,012
IL-18/Cr	0,064	0,108	0,352	0,553	1,066	0,863-1,317
KIM-1/Cr	0,124	0,051	5,811	0,016	1,132	1,023-1,252
MCP-1/Cr	0,026	0,008	10,302	0,001	1,026	1,010-1,042

Примечание: Cr-креатинин мочи; Calbindin-кальбиндин; Clusterin-кластерин; GST-п/Cr-глутатион-S-трансфераза (п-класс); IL-18/Cr-интерлейкин-18; KIM-1-kidney injury molecule-1 (молекула повреждения почек-1); MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1 (протеин хемотаксиса моноцитов-1); ДИ-доверительный интервал

В мультивариантных моделях, скорректированных по ранее установленным клиническим факторам, связанным с прогнозом (ОПП, прогрессия основного заболевания, неполная HLA-совместимость пациента и донора и др.) связи KIM-1, MCP-1 и кальбиндина со смертностью не были достоверными (данные не представлены). Для кластерина эта связь была достоверной и независимой от других существенных клинических факторов, включая и ОПП (Таблица 16).

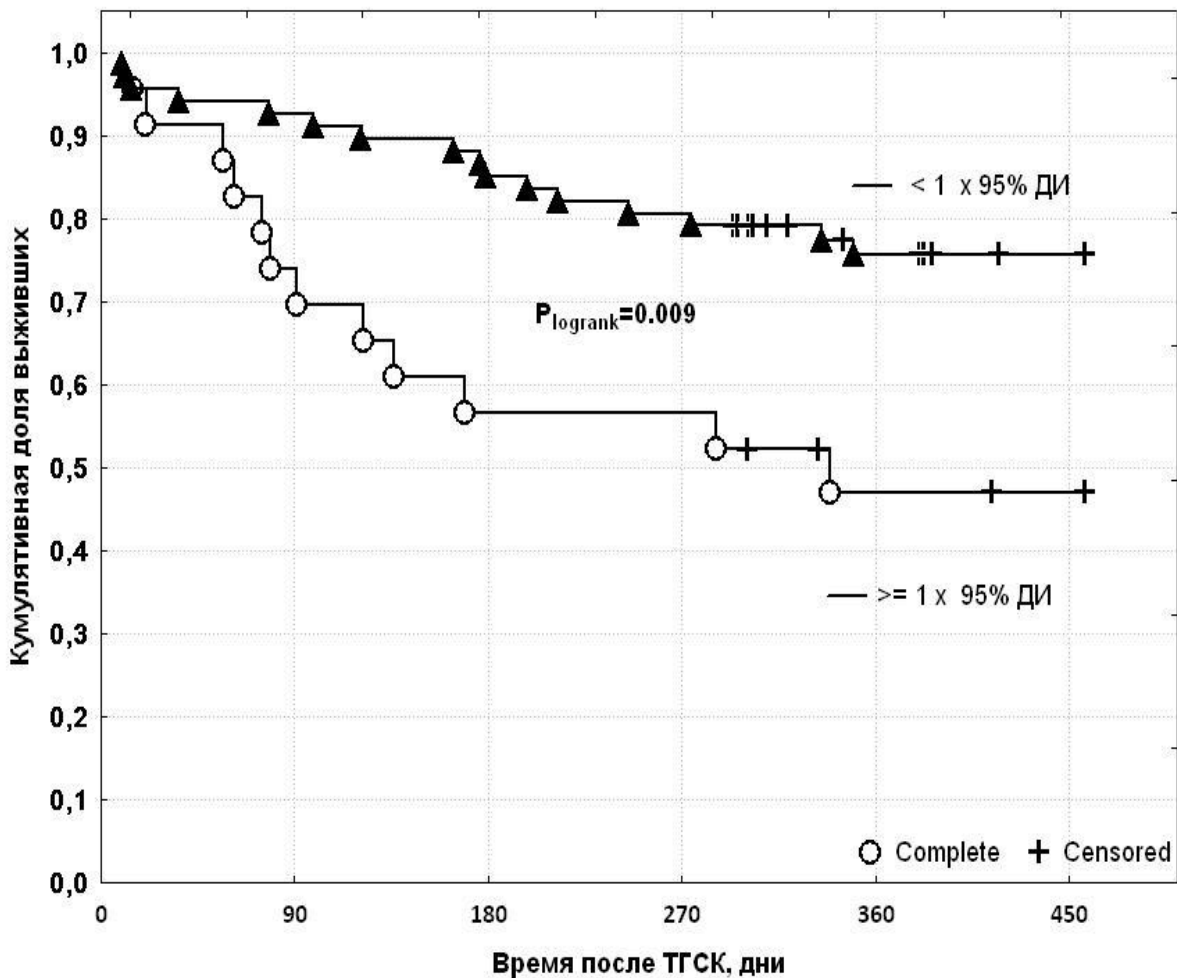
Таблица 16 – Множественный регрессионный анализ связи средних значений мочевой экскреции кластерина (недели 0-5) и общей выживаемости после ТГСК (модели Кокса)

Регрессионные модели (Кокс)	B	Стд. Ошибка	Статистика Вальда	p	Exp(β)	95% ДИ для Exp(β)
Clusterin/Cr (одновариантный анализ)	0,085	0,020	17,301	<0,001	1,089	1,046-1,134
Модель 1 Пол, возраст	0,082	0,021	15,428	<0,001	1,086	1,042-1,131
Модель 2 Пол, возраст, прогрессия основного заболевания	0,090	0,023	15,694	<0,001	1,094	1,047-1,144
Модель 3 Пол, возраст, прогрессия основного заболевания, неполная совместимость по HLA	0,081	0,023	11,913	0,001	1,084	1,035-1,135
Модель 4 Пол, возраст, прогрессия основного заболевания, неполная совместимость по HLA, ОПП	0,077	0,024	10,429	0,001	1,080	1,031-1,131
Модель 5 Возраст, прогрессия основного заболевания, неполная совместимость по HLA, ОПП	0,081	0,025	10,892	0,001	1,085	1,034-1,138
Модель 6 Прогрессия основного заболевания, неполная совместимость по HLA, ОПП, оРТПХ	0,085	0,024	12,195	<0,001	1,089	1,038-1,142
Модель 7 Прогрессия основного заболевания, неполная совместимость по HLA, ОПП, оРТПХ, ремиссия до ТГСК	0,082	0,025	10,801	0,001	1,085	1,034-1,139

Примечание: Clusterin/Cr-концентрация кластерина мочи, скорректированная на креатинин мочи; ОПП-острое повреждение почек; оРТПХ-острая реакция трансплантат против хозяина; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; HLA-human leucocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)

Была проанализирована общая выживаемость после ТГСК в группах, стратифицированных по уровню средних значений кластерина. В этом анализе - высоким считали среднее значение кластерина, превышающее верхнюю границу 95% доверительного интервала группы контроля. Установлено, что общая выживаемость отчетливо снижается в группе с высокими средними значениями кластерина в раннем посттрансплантационном периоде (5 недель после ТГСК) (Рисунок 18).

Рисунок 18 – Кумулятивная выживаемость в группах со средними значениями мочевой экскреции кластерина, превышающими значения верхней границы 95% ДИ нормы и находящимися в пределах нее



Примечание: ДИ-доверительный интервал, ТГСК- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Обсуждение

Пациенты после аТГСК находятся в группе высокого риска развития ОПП, которое связано с существенным ухудшением ближайших и отдалённых результатов этого метода лечения, удлинением сроков госпитализации, ростом летальности и экономических затрат на лечение [106]. Наиболее характерной особенностью патогенеза острой дисфункции почек при ТГСК является одновременное воздействие множества повреждающих факторов, таких как ренотоксичные медикаменты, нарушения гемодинамики, местные и системные инфекции, осложнения иммунного генеза и пр. с возможностью реализации разных механизмов альтерации клеток тубулярного эпителия.

Таким образом, анализ имевшихся к началу исследования данных о дисфункции почек среди особого контингента пациентов, подвергнутых аТГСК, позволил сформулировать представления о мультифакториальности, существенной заболеваемости и негативном влиянии ОПП на прогноз. Вместе с тем, очевидно, что с точки зрения патобиологии, в большинстве случаев ОПП является следствием запуска необратимых некробиотических и апоптотических клеточных программ, которые на современном этапе развития медицины пока не имеют реальных средств терапевтического контроля. Как следствие, лечение уже развившегося ОПП является, в основном, симптоматическим. Такие представления *a priori* делают очевидным необходимость поиска подходов к предиктивной диагностике ОПП - выявлению наиболее ранних и потенциально обратимых стадий клеточных альтераций- субклинического острого повреждения тубулярного эпителия (СОПТЭ), предшествующего возникновению функционального дефекта органа. Только в этом случае возможна эффективная реализация принципов первичной профилактики ОПП при ТГСК в виде лечебных интервенций, направленных на устранение/коррекцию повреждающего фактора. Анализ вероятных

этиотропных факторов развития ОПП при ТГСК позволил предположить, что основным местом их приложения является популяция клеток тубулярного эпителия, которая в силу ее специфической физиологии более чувствительна к изменениям гемодинамики, ишемии, токсическим влияниям. В соответствии с этими представлениями нам казалось логичным проведение поиска подходов к ранней предиктивной диагностике повреждения почек на основе мониторинга молекулярных ответов, в первую очередь, со стороны клеток тубулярного эпителия и взаимодействующих с ними иммунцитов. В данном исследовании, которое было направлено на доказательство описанной выше концепции, был использован ряд молекул, отражающих известные изменения со стороны эпителия канальцев почки (БМ) и характеризующих формирование СОПТЭ.

Известен целый ряд исследований, касающихся предиктивной диагностики острой дисфункции почек различной этиологии с применением БМ [8,9,271,92,83,2]. Вместе с тем, такому подходу у больных с ТГСК посвящены только 2 небольших исследования, в каждом из которых оценивали эффективность определения одной кандидатной молекулы для прогнозирования ОПП [265,200]. Для осуществления молекулярной диагностики нами был использован комплекс мочевых БМ, поскольку известно, что одновременное определение нескольких молекул обладает большей чувствительностью и специфичностью для выявления субклинического повреждения почек [108]. Кроме того, в перспективе одновременное применение нескольких БМ позволяет оценивать преимущественное поражение разных отделов почечных канальцев, мониторировать развитие процесса их повреждения, а на этой основе модифицировать лечебные воздействия в раннем посттрансплантационном периоде. Выбранные для этого исследования БМ, главным образом, отражают альтерацию клеток проксимальных и дистальных канальцев- наиболее уязвимых структур нефрона в случае вероятных гемодинамических и токсических воздействий [8] раннего посттрансплантационного периода [275].

Другим существенным аспектом нашего исследования являлось уточнение заболеваемости ТГСК-ассоциированным ОПП и его влияния на выживаемость

больных. Актуальность получения таких данных была определена их отсутствием в отечественной библиографии, существенными разногласиями результатов зарубежных исследований в этой области, а также особенностями ведения пациентов, возможно оказывающими влияние на частоту развития острой дисфункции почек после ТГСК.

Заболеваемость и рутинная клиническая диагностика ОПП после ТГСК

В ходе разработки дизайна исследования, его части, касающейся анализа заболеваемости ОПП в раннем посттрансплантационном периоде, нами, прежде всего, был учтен известный недостаток уже имеющихся работ на эту тему, заключающийся в отсутствии окончательного консенсуса относительно критериев диагностики обсуждаемого состояния после ТГСК [162]. Для решения этого вопроса мы отдали предпочтение наиболее современным диагностическим критериям KDIGO последней генерации, необходимость использования которых для выявления ОПП различной этиологии также подтверждена отечественными рекомендациями, что отражено в соответствующих публикациях [6,8].

Вместе с тем, в специфической популяции больных после ТГСК стандартные диагностические критерии, используемые для выявления ОПП (диурез и P_{Cr}) могут иметь существенные ограничения. Последнее, по-видимому, связано с характерным для данной когорты пациентов комплексным влиянием ряда ассоциированных с ТГСК факторов. В частности, это обусловлено стабильно высокими темпами диуреза на фоне проводимой массивной гидратации, а также другими *экстраренальными* причинами, приводящими к снижению P_{Cr} .

К последним относится уменьшение массы тела, как на фоне диетарных ограничений, так и ввиду гиперкатаболизма, применение ряда медикаментов, влияющих на тубулярную секрецию креатинина, гемодилюция.

Тем не менее, заболеваемость ОПП в обследованной группе оказалась высокой и в период наблюдения острая дисфункция почек была выявлена у 67 из 90 больных (74 %). У подавляющего числа пациентов (84%) имело место ОПП 1

стадии (KDIGO). Заместительная почечная терапия потребовалась только 6% больных с ОПП (KDIGO 1-3).

В целом, заболеваемость ОПП в этом исследовании была несколько ниже в сравнении с известными публикациями на эту тему [256], что может быть обусловлено следующими причинами:

- 1) Возрастом пациентов и их селекцией: в исследование были преимущественно включены больные молодого и среднего возраста; практически у всех из них на дотрансплантационном этапе отсутствовали значимые сопутствующие факторы риска развития ОПП, в том числе хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, высокая артериальная гипертензия и др.;
- 2) Режимом кондиционирования: у большинства больных (71%) был применён режим кондиционирования с редуцированной токсичностью, который, как хорошо известно, ассоциирован с меньшей частотой развития и меньшей тяжестью ОПП [182,162].
- 3) Ограничениями использования ренотоксичных лекарств: В подавляющем большинстве случаев не применялись наиболее токсичные представители противомикробных и противогрибковых препаратов: амфотерицин В получали 11% пациентов, а аминогликозиды только 8% больных.
- 4) Низкой частотой целого ряда специфических осложнений ТГСК-потенциальных факторов риска развития ОПП: оРТПХ была выявлена у 24% пациентов, ВОБ у 3%, был зафиксирован лишь 1 случай ТМА и СЛОК.

Данные центр-специфические факторы очевидно обусловлены, основанными на колоссальном опыте проведения ТГСК, подходами к селекции пациентов, тенденцией к применению низкотоксичных режимов кондиционирования, а также эффективной профилактикой и лечением в посттрансплантационном периоде. Такие подходы в плане заболеваемости ОПП в раннем посттрансплантационном периоде соотносятся с современными общемировыми тенденциями [264,50,16].

Небезынтересно, что доля случаев ОПП, диагностированная с применением критерия нарастания P_{Cr} согласно рекомендациям KDIGO (стадия 1-3) в первые

две недели раннего посттрансплантационного периода была довольно низкой (Рисунок 9), несмотря на множественные нефротоксичные воздействия. Можно предположить, что одной из причин этого является деплеция иммунных клеток на фоне процедуры кондиционирования/профилактики ОРТПХ и, как следствие, блокада процессов воспаления в почке, составляющих патофизиологическую основу ренального ОПП [8]. Данное предположение подтверждается: а) значительно выраженными молекулярными реакциями эпителиоцитов канальцев почки, отражающими их активное повреждение, но не завершившееся развитием дисфункции органа в этот период времени, и б) независимой позитивной связью лейкоцитов в циркуляции и риска развития ОПП при регрессионном анализе. Таким образом, нарастание заболеваемости ОПП к концу исследуемого периода может быть обусловлено приживлением костно-мозговых клеточных популяций донора и восстановлением пула циркулирующих лейкоцитов, способных обеспечить достаточную для развития ОПП воспалительную реакцию. Базисом для этой реакции является кумуляция молекулярных изменений нефроцитов. Значительное увеличение заболеваемости ОПП на неделе 5 также может быть связано и с продолжающимися массивными ятрогенными влияниями (медикаментозная профилактика РТПХ, превенция инфекционных осложнений), на фоне редукции массивной профилактической инфузионной терапии, в связи с постепенным переводом больных на амбулаторное наблюдение.

ОПП и выживаемость пациентов после ТГСК

В исследовании показано существенное снижение выживаемости больных с ОПП после ТГСК по сравнению с выживаемостью пациентов без острой дисфункции почек (61% vs 88% соответственно). Схожие данные были получены Shingai N и соавт.: выживаемость больных после ТГСК в случае развития острой дисфункции почек в период до приживления трансплантата составила 56,5% [264]. В целом тенденция к снижению выживаемости пациентов, переносивших ОПП в раннем посттрансплантационном периоде отмечается и в других исследованиях (Таблица 2). Следует отметить, что по

нашим данным выживаемость не зависела от числа перенесённых эпизодов ОПП.

В представляемом исследовании впервые установлено, что ОПП после ТГСК оказывает влияние на выживаемость больных *независимо* от ряда других значимых факторов раннего посттрансплантационного периода. Эти данные, существенные для клинической практики, подтверждают актуальность проблемы профилактики и предиктивной диагностики ОПП. 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 повреждении, 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. [100,144,288]), и развития мультиорганной недостаточности за счёт целого ряда ранее обсуждённых механизмов [291,99]. Теоретически ОПП у больных после ТГСК может даже способствовать усугублению тяжести острой или хронической РТПХ в рамках межорганного молекулярного взаимодействия, что, однако, требует дальнейших исследований.

Роль биомаркеров в патогенезе и предиктивной диагностике острой дисфункции почек после ТГСК

В исследовании определено установлено, что ответы со стороны исследуемых БМ на действие множественных повреждающих почку факторов посттрансплантационного периода были значительно более выражены, а эта реакция предшествовала возникновению функционального дефекта почек в виде повышения P_{Cr} , т.е. ОПП. Данный факт вполне укладывается в современные представления патофизиологии процесса повреждения почки, изначально представленного субклинической альтерацией нефроцитов, которая в конечном итоге составляет основу для формирования глобального функционального

дефекта (ОПП). Это представляется закономерным, поскольку любые нарушения функционирования органа должны иметь ту или иную структурную основу [8]. Судя по отчетливому повышению изученных БМ такой основой у больных после ТГСК, главным образом, является субклиническое острое повреждение тубулярного эпителия (СОПТЭ).

Вместе с тем, интересной находкой исследования являлся тот факт, что в редких случаях (1,1%) развитие ОПП не сопровождалось повышением данной группы БМ, т.е. существенным повреждением клеток канальцевого эпителия. С одной стороны, это убедительно подтверждает исходные предположения о том, что доминирующей причиной ОПП при аТГСК является страдание тубулярных эпителиоцитов за счет действия многочисленных повреждающих факторов ТГСК. С практической точки зрения, отсутствие реакции исследуемых молекул, несмотря на развитие острой дисфункции почек по критериям KDIGO, определенно позволяет предполагать иную этиологию таких случаев ОПП (преренальное ОПП, гломерулопатия и др.), а значит и изменять направление диагностического поиска.

В клиническом контексте, данные о молекулярных ответах тубулярного эпителия означают, что в подавляющем большинстве случаев после ТГСК имеет место различной степени выраженности альтерация тубулярного эпителия, которая *лишь в части случаев* проявляется функциональным дефектом - ОПП.

Обнаруженные нами высокодостоверные взаимосвязи повышения БМ, отражающих альтерацию эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев, могут быть следствием их преимущественного вовлечения в процесс повреждения при действии факторов посттрансплантационного периода. Негативные почечные эффекты последних, очевидно, кумулируются, что проявляется нарастанием доли случаев с комбинированными поражениями. Вероятно, имеет место либо начальная альтерация одной части нефрона с последующим вовлечением других, либо симультантное повреждение проксимальных и дистальных канальцев в результате одного и того же патологического воздействия (например, нефротоксичных медикаментов,

иммунного повреждения, ишемии). Понимание этих механизмов ценно с практической точки зрения в отношении разработки новых мер профилактики ТГСК-ассоциированного ОПП и требует проведения дополнительных исследований. Пока мы можем предполагать, что обнаруженная нами гетерогенность реакций мочевых БМ на посттрансплантационные воздействия обусловлена не только уязвимостью отдельных компартментов нефрона, но и потенциальной возможностью их сочетанной альтерации при ТГСК.

Кроме того, выявленные изменения концентраций комплекса молекулярных БМ в раннем посттрансплантационном периоде, отражающие различные ответы клетки на повреждение, определенно подтверждают базовые клинко-физиологические представления о последствиях острого действия агрессивных факторов на тубулярный эпителий [26,8]. Последние предполагают наличие стадийности ответа клетки: а) первичной стадии, когда повреждённые нефроциты ещё сохраняют жизнеспособность на фоне индукции различных внутриклеточных протективных механизмов; и б) вторичной – формирование функционального дефекта почки (ОПП), в основе которого лежит развитие апоптотических и некротических изменений клеток тубулярного эпителия [8]. Повышение БМ, опережающее рост P_{Cr} и развитие ОПП, очевидно, отражает начальные фазы клеточного ответа на повреждение в примененной клинической модели.

Таким образом, значительное превалирование молекулярных реакций клеток тубулярного эпителия на всех неделях раннего посттрансплантационного периода над частотой формирования ОПП может дополнительно свидетельствовать о том, что далеко не все клеточные реакции, проявляющиеся увеличением синтеза БМ, заканчиваются развитием дисфункции почек. Возможно, для формирования ОПП, помимо наличия достаточного для реализации воспаления пула циркулирующих лейкоцитов, имеет значение баланс разных механизмов клеточной адаптации. Вероятно, некоторые из клеточно-молекулярных механизмов адаптации связаны с развитием неблагоприятных событий, индуцируя апоптоз/некроптоз, другие

являются отражением «физиологических» реакций, направленных на сохранение жизнеспособности клетки.

В частности, установлено, что MCP-1 и KIM-1 достоверно и независимо связаны и с показателями P_{cr} , и с риском развития последующего ОПП, их высокая информативность для предиктивной диагностики ОПП подтверждается данными ROC-анализа. Это представляется вполне логичным и с точки зрения патофизиологии. Так, хорошо известно, что MCP-1 принимает активное участие в развитии процесса локального воспаления, осуществляя рекрутинг моноцитов крови и тканевых макрофагов посредством взаимодействия с клеточным рецептором CCR2 (chemokine C-C motif receptor 2) на их мембранах [73]. Молекула MCP-1 также может взаимодействовать с Т-ЛФ, НК и базофилами. Помимо индукции миграции этих клеток, MCP-1 оказывает и ряд других клеточных эффектов, таких как высвобождение энзимов, гистамина, усиление экспрессии молекул адгезии. Синтез MCP-1 значительным образом увеличивается в условиях инициального повреждения клеток тубулярного эпителия на фоне воздействия провоспалительных цитокинов и аларминов, включая TNF- α и ИЛ-1 β , ЛПС и др. [154]. Все эти события в конечном итоге негативно сказываются на функции почки (развитие ОПП).

Усиление экспрессии KIM-1 также связано с необратимыми изменениями нефроцитов, сопровождающимися дисфункцией органа. Предполагается, что физиологическая роль этой молекулы заключается в обеспечении регенераторных процессов (элиминация погибших клеток) [179], что косвенно может свидетельствовать о далеко зашедшем, состоявшемся повреждении тубулярного эпителия. Данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии [161].

С другой стороны, по нашим данным кластерин не был связан с прогнозом развития ОПП после ТГСК, несмотря на существенное повышение и связь с P_{cr} .

Увеличение экспрессии кальбиндина и GST-π также не ассоциировалось с острой дисфункцией почек. Возможно, существует связь синтеза этих молекул с реализацией адаптивных механизмов в тубулярном эпителии при ТГСК. Действительно, экспрессия кластерина, гликопротеина секретлируемого эпителиоцитами проксимального и дистального канальцев, значительно увеличивается в условиях действия различных факторов, включая ишемическое и реперфузионное повреждения, отторжение трансплантата и др. [76,213]. Кластерин, по имеющимся литературным данным, принимает участие во многих патофизиологических процессах, в т.ч. ингибировании апоптоза, процессах регенерации и пролиферации эпителиоцитов канальцев [213,25].

Протективная роль молекулы кальбиндина, локализованной исключительно в эпителиоцитах дистальных канальцев и собирательных трубочек также хорошо известна. Кальбиндин, являясь одним из цитозольных энзимов, основная роль которых заключается в транспорте ионов кальция, может препятствовать инициации митохондриального пути апоптоза [221].

Семейство энзимов GST, также по-видимому осуществляющих реализацию клеточных адаптивных механизмов защиты в ответ на внешние воздействия, включает три основных класса: а) цитозольные; б) митохондриальные в) микросомальные [167]. GST-π, являясь представителем класса цитозольных энзимов, катализирует конъюгацию глутатиона с различными электрофильными молекулами. Таким образом, основной физиологической ролью GST-π является детоксикация ксенобиотиков [167]. Данное обстоятельство может объяснять увеличение экспрессии и отсутствие связи этого энзима как с креатинином сыворотки, так и с риском ОПП в условиях раннего посттрансплантационного периода, когда превалируют токсические эффекты препаратов режима кондиционирования, а также эффекты множественной противовирусной, противогрибковой и антибактериальной терапии. Кроме того, известно, что GST-π ингибирует действие JNK (с-JUN N-terminal kinase) посредством прямого протеин-протеинового взаимодействия [12]. JNK наряду с MAPK (mitogen-

activated protein kinase) принимает участие в клеточных ответных реакциях на стрессовые воздействия, процессе апоптоза, воспаления, дифференцировки и пролиферации клеток [141].

Экспрессия IL-18 в посттрансплантационном периоде может иметь различные эффекты. IL-18 продуцируется целым рядом клеток, в том числе макрофагами, нейтрофилами, НК, гладкомышечными клетками, клетками почечного и кишечного эпителия, эндотелиоцитами [273]. Одна из основных физиологических функций этого цитокина заключается в индукции синтеза интерферона- γ (ИНФ- γ) [98]. Последний в условиях раннего посттрансплантационного периода может оказывать двойственные эффекты. С одной стороны, как показал Burman AC и соавт. на моделях животных, ИНФ- γ может усугублять течение ОРТПХ посредством усиления синтеза воспалительных цитокинов в ЖКТ и прямого действия на Т-ЛФ донора (стимуляция их дифференцировки в Т-хэлперы 1 типа) [45].

Примечательно, что в условиях злокачественного гематологического процесса в ряде случаев паренхима почки может подвергаться инфильтрации опухолевыми клетками с соответствующими негативными эффектами, в т.ч. ОПП [143]. Теоретически, помимо широко известных негативных последствий, развитие ОРТПХ на уровне почки может иметь и некоторое положительное значение у отдельных больных, с учётом активизации локальной реакции трансплантат против опухоли (РТПО). Последнее предположение, однако, требует дальнейших исследований, поскольку противоречит известной ассоциации генерализованной ОРТПХ с развитием ОПП в раннем посттрансплантационном периоде. С другой стороны, ИНФ- γ , напротив, может оказывать противовоспалительное действие, парадоксальным образом предотвращая развитие идиопатического пневмонического синдрома после аллогенной ТГСК за счёт подавления миграции иммунных клеток донора в паренхиму лёгких реципиента [45]. Теоретически схожие механизмы могут быть реализованы с помощью ИНФ- γ и на уровне почки. Кроме того, известно, что на клеточном уровне ИНФ- γ наряду с другими

провоспалительными цитокинами и аларминами может потенцировать процессы аутофагии. Последняя, обеспечивая эффективную лизосомальную деградацию повреждённых органелл, лежит в основе регуляции внутриклеточного гомеостаза и может способствовать выживанию клетки в условиях повреждения [177,142,254].

В целом, полученные нами данные, касающиеся механизмов клеточной гибели и адаптации к повреждающим факторам с клинических позиций подтверждают некоторые наблюдения о цитопротективности или ассоциации исследуемых молекул с типичными морфологическими изменениями, отражающими совершившееся ОПП [166,15].

Отдельным вопросом нашего исследования являлось применение NGAL, одного из наиболее изученных БМ [103] для предиктивной диагностики ТГСК ассоциированной острой дисфункции почек. В недавнем метаанализе (n=2538) Naase M и соавт. показали эквивалентную эффективность NGAL мочи и сыворотки/плазмы крови для прогнозирования развития ОПП различной этиологии и его исходов [103]. Тем не менее, предположения о зависимости концентрации NGAL сыворотки от ряда факторов, таких как медикаменты, уровень лейкоцитов, мышечная масса и др. высказывались довольно давно [166,129]. Подобные взаимосвязи особенно актуальны у пациентов после ТГСК, ассоциированной с рядом осложнений, сопровождающихся активизацией процессов катаболизма, лейкопенией на фоне процедуры кондиционирования, другими теоретически влияющими на концентрации NGAL сыворотки состояниями, такими как мукозит, ОРТПХ, сепсис и пр. [275]. Неудивительно, что нами была обнаружена достоверная зависимость сывороточных концентраций этого БМ от уровня лейкоцитов, по-видимому являющихся его основным источником в циркулирующей крови. Примечательно, что у некоторых больных всё же отмечались высокие значения NGAL сыворотки в период нейтропении. Последнее может указывать на наличие других причин повышения NGAL, наиболее вероятно представленных массивной альтерацией популяций

эпителиоцитов легких и ЖКТ в условиях раннего посттрансплантационного периода [191].

Более перспективным в отношении предикции ТГСК-ассоциированного ОПП является NGAL мочи, который имеет двойное происхождение: а) нарушение реабсорбции NGAL в проксимальном канальце и б) стресс-индуцированное увеличение экспрессии NGAL в эпителиоцитах дистального канальца [191]. По нашим данным спектр исследований по данной тематике ограничен работой Taghizadeh-Ghehi М и соавт. (2015) [275], в которой была выявлена прогностическая ценность мочевого NGAL для целей предикции ТГСК-ассоциированного ОПП. В нашем исследовании получены схожие данные относительно ассоциации динамики нарастания NGAL мочи с последующим риском формирования острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде. С точки зрения патофизиологии это также подтверждает предположение о преимущественной альтерации тубулярного эпителия как доминирующей причине развития острой дисфункции почек при ТГСК.

Биомаркеры и выживаемость больных после ТГСК

Важными являются полученные, принципиально новые данные о том, что изолированное повышение мочевых концентраций БМ ассоциировано с увеличением риска смерти после ТГСК.

Так, было установлено, что относительное повышение ряда молекул, к которым относились кальбиндин, кластерин, MCP-1 и KIM-1 было достоверно выше в группе умерших. Эти же молекулы были достоверно связаны с риском смерти при одновариантном регрессионном анализе. В дальнейшем, при проведении множественного регрессионного анализа с корректировкой моделей по ранее выявленным факторам, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом больных, нами было показано, что только кластерин сохраняет достоверную и независимую от других факторов, в том числе ОПП, связь с риском смерти. Выживаемость пациентов со средними значениями кластерина, превышающими

верхнюю границу 95% доверительного интервала контроля была достоверно ниже.

Канальцевый эпителий реализует многообразные функции, имеющие системное значение – контроль метаболизма, водно-электролитного баланса, секреция гормонов, факторов роста, цитокинов и пр. В этом контексте не кажется удивительным, что альтерация почечного эпителия имеет существенное значение для системного гомеостаза даже в отсутствие повышения креатинина – маркера глобальной дисфункции почек. Изучение детальных механизмов, лежащих в основе этих клинических наблюдений, требует дальнейших исследований. Вместе с тем, очевидно, что ассоциация кластерина с неблагоприятным исходом позволяет расценивать его повышение не только как индикатор повреждения, но и как болезнь, которая требует соответствующей диагностики и определения подходов к терапии. Полученные при исследовании специфической популяции пациентов в ходе ТГСК частные данные о значении БМ полностью укладываются в формирующуюся концепцию «острой болезни почек» (см. обзор). На практике мониторинг концентраций кластерина может быть полезен для оценки риска смерти после ТГСК.

С учётом вышесказанного, подтверждается значение современной концепции ОПП и представляется целесообразной ориентация диагностического алгоритма на первостепенное выявление СОПТЭ, не только как начальной стадии развития острой дисфункции почек, но и как состояния, ассоциированного с ухудшением ближайших, и, по-видимому, отдалённых исходов даже без формирования явного функционального дефекта. С профилактической целью скрининг СОПТЭ должен осуществляться уже на этапе планирования ТГСК (до начала химиотерапии режима кондиционирования). Последнее может стать дополнительным параметром оценки коморбидности больных, позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентов как в ходе ТГСК, так и в раннем посттрансплантационном периоде, а также позволит осуществлять оценку прогноза пациентов. Диагностика СОПТЭ, являясь ценной составляющей улучшения посттрансплантационных исходов, вместе с тем, не исключает

необходимость продолжения мониторинга креатинина сыворотки, что отражено в соответствующих рекомендациях [302]. Только сочетанное выявление структурных и функциональных изменений характеризует развитие истинного ОПП, в особенности у пациентов, имеющих хроническую дисфункцию почек на дотрансплантационном этапе (раздел 1.3.2).

Заключение

Полученные данные указывают на ОПП как распространенное и прогностически неблагоприятное осложнение ТГСК, которое может быть существенным фактором, ограничивающим эффективность этой лечебной технологии.

В исследовании сформулирована концепция повреждения тубулярного эпителия почек, как доминирующей причины развития ОПП в ходе ТГСК. Детальные исследования, основанные на оценке почечной экскреции ряда БМ (кластерин, кальбиндин, ИЛ-18, KIM-1, GST-п и MCP-1), позволили получить доказательства этой концепции. Так, установлено, что СОПТЭ возникает в подавляющем большинстве случаев ТГСК; характеризуется резко выраженными молекулярными сдвигами в тубулярном эпителии, очевидно, в ответ на множественные повреждающие почку экзо- и эндогенные влияния; предшествует развитию клинически явного ОПП. Более того, даже несопровождающееся формированием глобальной дисфункции почек повреждение тубулярного эпителия, вероятно, выходит за рамки «субклинического», поскольку установлена связь ряда БМ с отдаленной общей выживаемостью после ТГСК.

Кроме того, полученные нами данные позволили определить практические направления развития предиктивной диагностики ОПП после ТГСК. В частности, продемонстрировано, что некоторые БМ (KIM-1 и MCP-1), отражая альтерацию эпителиоцитов канальцев, являются перспективными кандидатными молекулами для оценки риска развития ОПП при ТГСК. Показано, что оценка ренальной экскреции этих молекул имеет достаточную информативность для предсказания развития ОПП. Перспективы применения основанной на мониторинге БМ системы предиктивной диагностики ОПП в практике ТГСК связаны с возможностями выявления случаев высокого риска ОПП, ранними ренопротективными интервенциями, сокращением заболеваемости ОПП и вероятным улучшением прогноза на этом фоне.

Выводы

- 1) Острое повреждение почек является частым осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и развивается у 74% больных; заболеваемость ОПП прогрессивно увеличивается в течение 1-5 недель посттрансплантационного периода, составляя, соответственно, 7,8%; 8,9%; 12,5%; 27,3%; 35,9%; кумулятивная доля случаев ОПП достигает 55% к 5 неделе после ТГСК
- 2) Острое повреждение почек является независимым фактором, ассоциированным с существенным увеличением относительного риска смерти больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ($\text{Exp}(\beta)=6,55$; 95%ДИ(1,82-23,5))
- 3) Почечная экскреция всех исследованных молекулярных БМ повреждения тубулярного эпителия почки – кластерина, кальбиндина, (IL) ИЛ-18, MCP-1, KIM-1, GST-п характеризуется выраженным нарастанием, которое предшествует развитию клинически явного ОПП в раннем посттрансплантационном периоде
- 4) Среди исследованных БМ, экскреция кальбиндина, кластерина, MCP-1 и KIM-1 прямо и достоверно связана с абсолютными значениями концентраций креатинина сыворотки крови и их динамикой на текущей неделе и неделе следующей за определением БМ; эти связи были независимы от других клинических параметров при множественном регрессионном моделировании
- 5) В отличие от NGAL сыворотки крови, мочевая экскреция этой молекулы ассоциирована с увеличением риска формирования острой дисфункции почек в раннем посттрансплантационном периоде ($\text{Exp}(\beta)=4,16$; 95%ДИ(1,22-14,22))
- 6) Увеличение мочевой экскреции MCP-1 и(или) KIM-1 является независимым фактором риска развития ОПП, а эти показатели или их суммарное значение обладают хорошей информативностью для предиктивной диагностики ОПП
- 7) Почечная экскреция кластерина, кальбиндина, KIM-1 и MCP-1 была достоверно выше в группе умерших больных; увеличение экскреции кластерина,

превышающее значение верхней границы 95% ДИ нормы было ассоциировано с риском смерти независимо от других клинических факторов, включая ОПП, как таковое

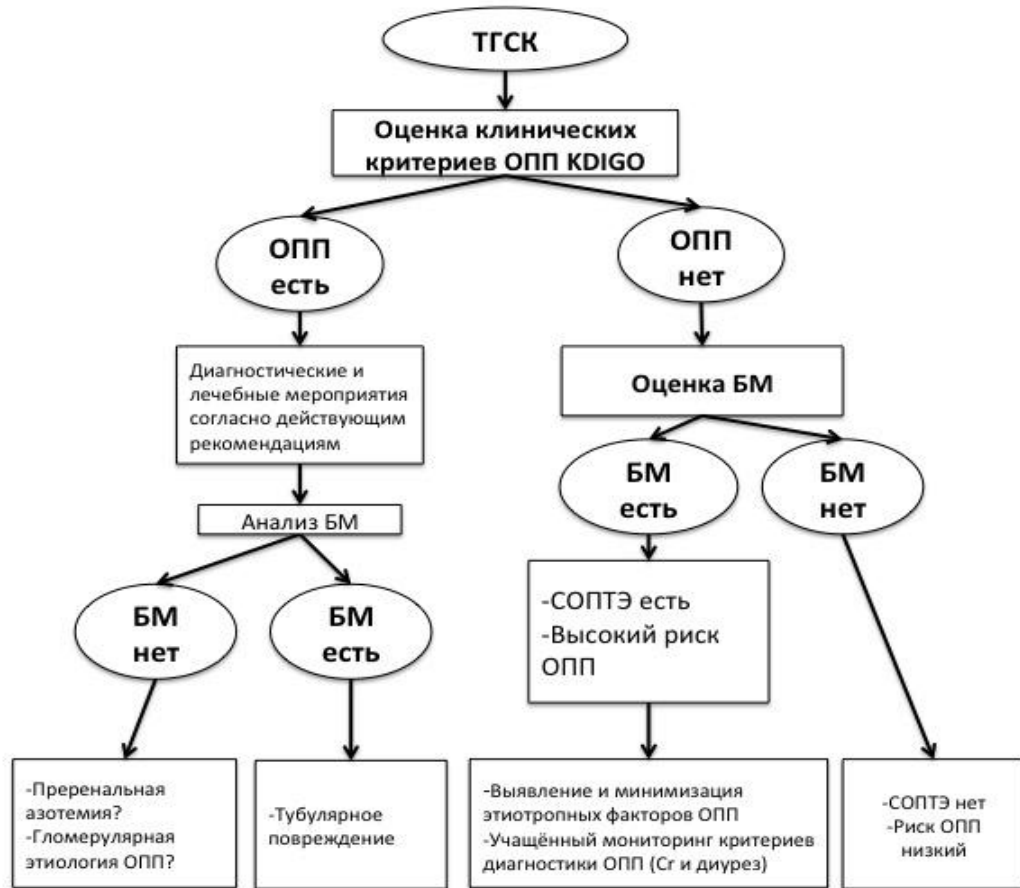
Практические рекомендации для реализации предиктивного подхода к диагностике и ведению случаев ОПП после ТГСК

По результатам проведенного исследования для использования в клинической практике мы предлагаем:

- 1) расценивать ОПП как существенный фактор неблагоприятного прогноза у больных после ТГСК.
- 2) в течение раннего посттрансплантационного периода проводить тщательную динамическую оценку общепринятых клинических критериев ОПП с регистрацией в медицинской документации.
- 3) исследовать базальные уровни почечной экскреции МСР-1, кластерина и КИМ-1 до выполнения режима кондиционирования и трансплантации с последующим еженедельным мониторингом
- 4) относить пациентов после ТГСК с мочевого экскрецией МСР-1 и/или КИМ-1, превышающей два значения верхней границы 95%-ДИ нормы к случаям субклинического острого повреждения тубулярного эпителия (СОПТЭ) с высоким риском развития ОПП
- 5) В случае обнаружения СОПТЭ в виде повышения мочевых концентраций МСР-1 и/или КИМ-1 проводить превентивные мероприятия, направленные на предупреждение развития острой дисфункции почек: идентифицировать и минимизировать этиотропные факторы риска ОПП, интенсифицировать мониторинг клинических критериев ОПП – креатинина сыворотки крови и диуреза
- 6) NGAL сыворотки нецелесообразно использовать для предикции ОПП в виду существенной зависимости его концентраций от лейкоцитов крови
- 7) при выявлении ОПП после ТГСК начинать выполнение диагностических и лечебных мероприятий в соответствии с действующими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению ОПП.

Краткий алгоритм диагностики и профилактики ОПП представлен на рисунке 19.

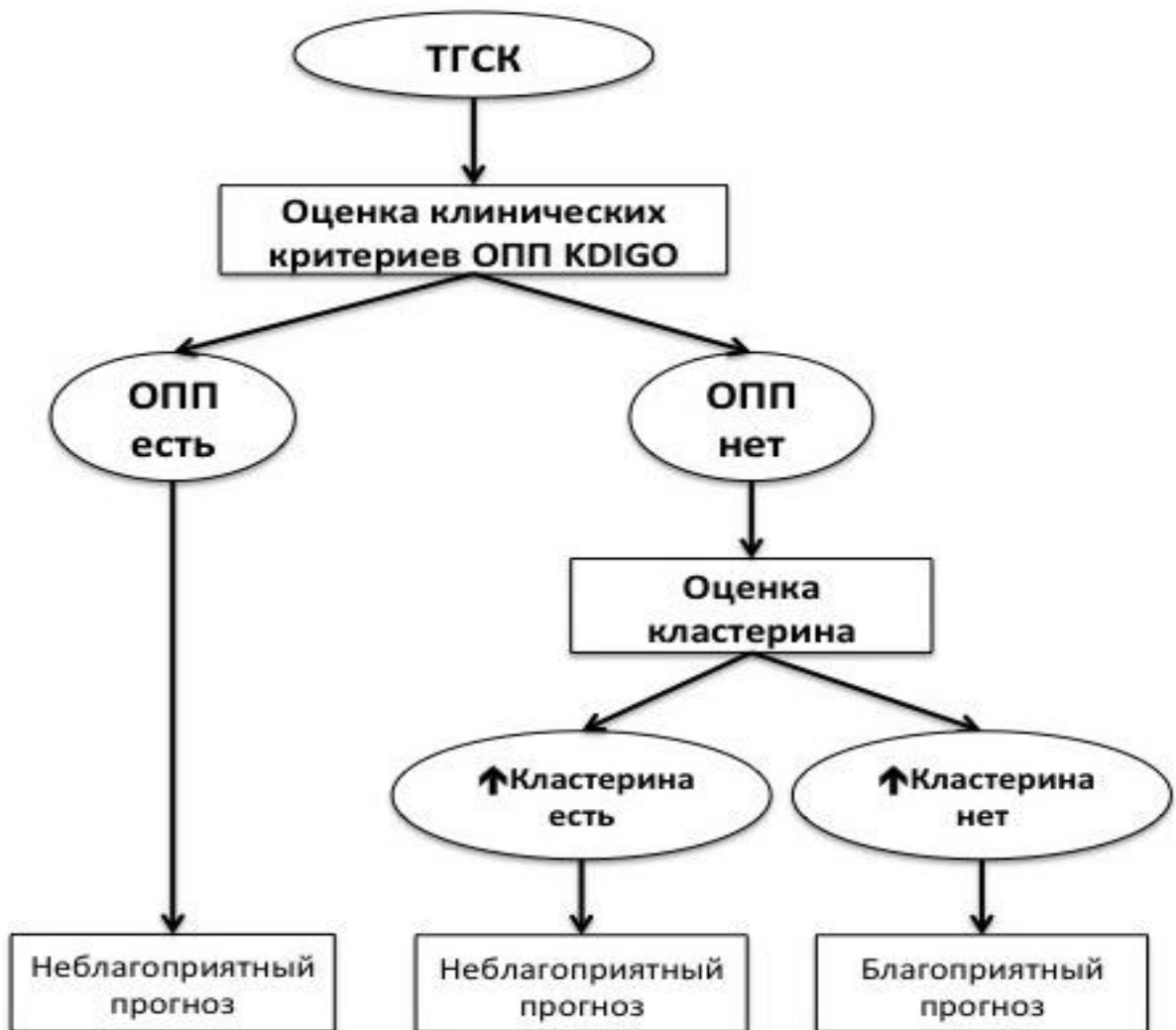
Рисунок 19- Подходы к диагностике, оценке прогноза и профилактике ОПП при ТГСК с учётом клинических критериев и биомаркеров мочи



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; СОПТЭ-субклиническое острое повреждение тубулярного эпителия; ТГСК- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БМ- биомаркеры тубулярного эпителия; KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes (стадия 1-3), классификация 2012 года; Cr- креатинин сыворотки

8) относить пациентов после ТГСК с мочевого экскрецией кластерина, превышающей значение верхней границы 95%-ДИ нормы к случаям высокого риска неблагоприятного прогноза (Рисунок 20).

Рисунок 20 Подходы к оценке риска фатального исхода после ТГСК с учётом клинических критериев ОПП и концентраций кластерина мочи



Примечание: ОПП-острое повреждение почек; ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes (стадия 1-3), классификация 2012 года

Список литературы

- 1) Афанасьев, Б.В. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, А.Л. Алянский [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Том.3, №3. – С.30-36
- 2) Мензоров, М.В. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом / М.В. Мензоров, А.М. Шутов, Е.Р. Макеева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – Том.9, №4. – С.698-702
- 3) Паровичникова, Е.Н. Методы мониторинга минимальной резидуальной болезни у больных острым лимфобластным лейкозом / Е.Н. Паровичникова, Е.С. Маврина, В.Л. Сурин [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2013. – Том.58, №3. – С.46-48
- 4) Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение 1 / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Том.18, №4. – С.25-35
- 5) Смирнов, А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2010. – Том.14, №4. – С.9-22
- 6) Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1 / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Том.20, №1 – С.79-104
- 7) Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Том.16, №1. – С.89-115

- 8) Смирнов, А.В. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.] // Медицинское информационное агентство – М. – 2015. – С.30-79
- 9) Смирнов, А.В. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2008. – Том.12, №3. – С.7-12
- 10) Смирнов, К.А. Динамика биомаркеров повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (пилотное исследование) / К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, Б.В. Афанасьев [и др.] // Нефрология. – 2015. – Том.19, №6 – С.28-35
- 11) Смирнов К.А. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / К.А. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2014. – Том 18, №6. – С.26-42
- 12) Adler, V. Regulation of JNK signaling by GSTp / V. Adler, Z. Yin, S.Y. Fuchs [et al.] // EMBO J. – 1999. – Vol.18, №5. – P.1321-1334
- 13) Al-Hazzouri, A. Similar risk for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation / A. Al-Hazzouri, Q. Cao, L.J. Burns [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant.– 2008.– Vol.14, №6.– P.658-663
- 14) Allam, R. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4 / R. Allam, C.R. Scherbaum, M.N. Darisipudi [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2012. – Vol.23, №8. – P.1375-1388
- 15) Alnasser, H.A. Requirement of clusterin expression for prosurvival autophagy in hypoxic kidney tubular epithelial cells / H.A. Alnasser, Q. Guan, F. Zhang [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2016. – Vol. 310, №2. – P.160-173
- 16) Ando, M. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT / M. Ando, J. Mori, K. Ohashi [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2010. – Vol. 45. – P.1427-1434
- 17) Angeli, K.L. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and

- hepatorenal syndrome in cirrhosis / K.L. Angeli // *European J Hepatol.* – 2010. – Vol.53, №3. – P.397–417
- 18) Apperlew, G. Graft-versus-host disease / G. Apperlew, T. Masszi // *EBMT Handbook: EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.* – 2012. – P.221-223
- 19) Arfons, L.M. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies / L. M. Arfons, M. Tomblyn, V. Rocha [et al.] // *Curr Opin Hematol.* – 2009. – Vol.16, №2. – P.112–123
- 20) Arroyo, V. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: International Ascites Club / V. Arroyo, P. Gine`s, A. Gerbes [et al.] // *Hepatology.* – 1996. – Vol.23, №1 – P.164–176
- 21) Azevedo, L.S. Cytomegalovirus infection in transplant recipients / L.S. Azevedo, L.C. Pierrotti, E. Abdala [et. al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – Vol.70, №7. – P.515–523
- 22) Ball, L.M. Acute GVHD: pathogenesis and classification / L.M. Ball, R.M. Egeler // *Bone Marrow Transplantation.* – 2008. – Vol.41, №2. – P.58-64
- 23) Balletto, E. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients / E. Balletto, M. Mikulska // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2015. – Vol.7, №1. – e.2015045
- 24) Band, P.R. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol / P.R. Band, D.S. Silverberg, J.F. Henderson [et al.] // *N Engl J Med.* – 1970. – Vol. 283, №7. – P.354-357
- 25) Bartl, M.M. Multiple receptors mediate apoJ-dependent clearance of cellular debris into nonprofessional phagocytes / M.M. Bartl, T. Luckenbach [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2001. – Vol.271, №1. – P.130-141
- 26) Basile, D.P. Pathophysiology of Acute Kidney Injury / D.P. Basile, M.D. Anderson, T.A. Sutton // *Compr Physiol.* – 2012. – Vol.2, №2. – P.1303-1353
- 27) Bates, D.W. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy / D.W. Bates, L. Su, D.T. Yu [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol.32, №5. – P.686-693

- 28) Bellomo, R. Acute kidney injury // R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco / Lancet. – 2012. – Vol.380, №9843. – P.756–766
- 29) Bellomo, R. Defining acute renal failure: physiological principles / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco // Intensive Care Med. – 2004. – Vol.30, №1. – P.33-37
- 30) Biedermann, B.C. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease / B.C. Biedermann, S.Sahner, M. Gregor [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359, №9323. – P.2078-2083
- 31) Blum, K.A. Risk factors for tumor lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol / K.A. Blum, A.S. Ruppert, J.A. Woyach [et al.] // Leukemia. – 2011. – Vol.25, №9. – P.1444-1451
- 32) Bobadilla, N.A. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone / N.A. Bobadilla, G. Gamba, E. Tapia [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2007. – Vol. 293, №1. – P.F2–F9
- 33) Bobadilla, N.A. Role of NO in cyclosporin nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthases gene expression / N.A. Bobadilla, G. Gamba // Am J Physiol Renal Physiol. – 1998. – Vol.274, №4. –P.F791–F798
- 34) Bolisetty, S. Macrophage and epithelial cell H-ferritin expression regulates renal inflammation / S. Bolisetty, A. Zarjou, T.D. Hull [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol.88, №1. – P.95–108
- 35) Bonventre, J.V. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury / J.V. Bonventre, L. Yang // J Clin Invest. – 2011. – Vol.121, №11. – P. 4210–4221
- 36) Botev, R. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis / R. Botev, J.P. Mallie, J.F. Wetzels [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol.6, №4. – P.937-950
- 37) Bouchard, J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, S.B. Soroko, G.M. Chertow [et al.] // Kidney Int. – 2009. – Vol.76, №4. – P.422– 427

- 38) Boyd, J.H. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality / J.H. Boyd, J. Forbes, T.A. Nakada [et al.] // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol.39, №2. – P.259–265
- 39) Brajtburg, J. Carrier effects on biological activity of Amphotericin B / J. Brajtburg, J. Bolard // *Clin Microbiol Rev.* – 1996. – Vol.9, №4. – P.512-31
- 40) Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation / R.A. Branch // *Arch Intern Med.* – 1988. – Vol. 148, №11. – P.2389-2394
- 41) Brandstrup, B. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial / B. Brandstrup, H. Tonnesen, R. Beier-Holgersen [et al.] // *Ann Surg.* – 2003. – Vol.238, №5. – P.641– 648
- 42) Brusselaers, N. Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis / N. Brusselaers, S. Monstrey, K. Colpaert [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol.36, №6. – P.915–925
- 43) Bucsics, T. The trigger matters—outcome of hepatorenal syndrome vs. specifically triggered acute kidney injury in cirrhotic patients with ascites / T. Bucsics, P. Schwabl, M. Mandorfer [et al.] // *Liver Int.* – 2016. – Vol.36, №11. – P.1649–1656
- 44) Burger, R. Impact of Interleukin-6 in Hematological Malignancies / R. Burger // *Transfus Med Hemother.* – 2013. – Vol.40, №5. – P.336–343
- 45) Burman, A.C. IFN γ differentially controls the development of idiopathic pneumonia syndrome and GVHD of the gastrointestinal tract / A.C. Burman, T. Banovic, R.D. Kuns [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 110, №3. – P.1064-1072
- 46) Busca, A. Antifungal Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients / A. Busca, L. Pagano // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2016. – Vol.8, №1. – e2016039
- 47) Cairo, M.S. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus / M.S. Cairo, B. Coiffier, A. Reiter [et al.] // *Br J Haematol.* – 2010. – Vol. 149, №4. – P.578-586

- 48) Caliskan, Y. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation / Y. Caliskan, S.K. Besisik, D. Sargin [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2006. – Vol. 38, №2. – P.141-147
- 49) Calne, R.Y. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors / R.Y. Calne, D.J. White, S.Thiru [et al.] // *Lancet*. – 1978. – Vol. 2, №8104-8105. – P.1323-1327
- 50) Canet, E. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients / E. Canet, E. Lengline, L. Zafrani [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2014. – Vol. 49. – P. 1121-1122
- 51) Cantaluppi, V. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells / V. Cantaluppi, A.D. Quercia, S. Dellepiane [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2014. – Vol.29, №11. – P.2004-2011
- 52) Carreras, E. Early complications after HSCT / E. Carreras // *The EBMT Handbook revised edition*. – 2008. – P.180-197
- 53) Carreras, E. Hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation / E. Carreras, A. Granena, M. Navasa [et al.] // *Blood Reviews*. – 1993. – Vol. 7, №1. – P.43-51
- 54) Carreras, E. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party / E. Carreras, H. Bertz, W. Arcese [et al.] // *Blood*. – 1998. – Vol. 92, №10. – P.3599-3604
- 55) Carreras, E. The role of endothelium in the short-term complications of HCT / E. Carreras, M. Diaz-Ricart // *Bone Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol.46, №12. – P.1495-1502
- 56) Carreras, E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation / E. Carreras // *Eu J Haematol*. – 2000. – Vol. 64, №5. – P.281-291
- 57) Chertow, G.M. Acute kidney injury, vortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G.M. Chertow, E.Burdick, M. Honour [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2005. –Vol.16, №11. – P.3365-3370

- 58) Choi, S.W. Pathogenesis and management of graft versus host disease / S.W. Choi, J.E. Levine, J.L.M. Ferrara // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2010. – Vol.30, №1. – P.75-101
- 59) Chow, A.Y. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study / A.Y. Chow, C. Chin, G. Dahl [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol.24, №6. – P.925-928
- 60) Coca, S.G. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation / S.G. Coca, C.R. Parikh // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol.3, №2. – P.481-490
- 61) Cohen, G. Retinol binding protein isolated from acute renal failure patients inhibits polymorphonuclear leucocyte functions / G. Cohen, W.H. Hörl // *Eur J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 34, №11. – P.774-781
- 62) Cohen, H. Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation / H. Cohen, H.A. Bull, A. Seddon [et al.] // *Eur J Haematol.* – 1989. – Vol.43, №3. – P.207-214
- 63) Coiffier, B. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review / B. Coiffier, A. Altman, C.H. Pui [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26, №16. – P.2767-2778
- 64) Copelan, E.A. Hematopoietic stem cell transplantation / E.A. Copelan // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol.354, №17. – P.1813-1826
- 65) Craig, M. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantational unit / M. Craig, A.D. Cumpston, G.R. Hoobs [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2007. – Vol. 39, №8. – P.477-482
- 66) Deconti, R.C. Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease / R.C. Deconti, P. Calabresi // *N Engl J Med.* – 1966. – Vol. 274, №9. – P.481-486
- 67) Deeg, H.J. Management of acute graft-versus-host disease / H.J. Deeg, P.J. Henslee-Downey // *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol.6, №1. – P.1-8

- 68) DeLeve, L.D. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) / L.D. DeLeve, H.M. Shulman, G.B. McDonald [et al.] // *Semin Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22, №1. – P.27-42
- 69) Denning, D.W. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases / D.W. Denning, D.A. Stevens // *Rev Infect Dis.* – 1990. – Vol.12, №6. – P.1147-1201
- 70) Deray, G. Amphotericin B nephrotoxicity / G. Deray // *Journal of antimicrobial chemotherapy.* – 2002. – Vol. 49, №1. – P.37-41
- 71) Diederich, D. Chronic cyclosporine therapy impairs endothelium-dependent relaxation in the renal artery of the rat / D. Diederich, Z. Yang, T.F. Luscher [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1992. – Vol. 2, №8. –P.1291–1297
- 72) Dighiero, G. High levels of anti-cytoskeleton autoantibodies are frequently associated with chronic GVHD / G. Dighiero, L. Inrator, C. Cordonnier [et al.] // *Br J Haematol.* – 1987. – Vol.67, №3. – P.301-305
- 73) dos Santos, T.E. Monocyte chemoattractant protein-1: a potential biomarker of renal lesion and its relation with oxidative status in sickle cell disease / T.E. dos Santos, R.P. Goncalves, M.C. Barbosa [et al.] // *Blood Cells Mol Dis.* – 2014. – Vol.54, №3. – P.297-301
- 74) Druml, W. Systemic consequences of acute kidney injury / W. Druml // *Curr Opin Crit Care.* – 2014. – Vol.20, №6. – P. 613–619
- 75) Duron, L. Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: A systematic review of the literature / L. Duron, F. Delestre, Z. Amoura [et al.] // *Rev Med Interne.* – 2015. – Vol. 36, №6.– P.386-394
- 76) Dvergsten, J. Expression of clusterin in human renal diseases / J. Dvergsten, J.C. Manivel, R. Correa- Rotter [et al.] // *Kidney Int.* – 1994 – Vol. 45,№3. – P.828-835
- 77) Ellis, D. Amphotericin B: spectrum and resistance / D. Ellis // *J Antimicrob Chemoter.* – 2002. – Vol.49, №1. – P.7-10
- 78) Ellis, M.J. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review / M.J. Ellis, C.R. Parikh, J.K. Inrig [et al.] // *Am J Transplant.* –2008. – Vol.8, №11. – P.2378-2390

- 79) Elseviers, M.M. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury / M.M. Elseviers, R.L. Lins, P. Van der Niepen [et al.] // *Crit Care.* – 2010. – Vol.14, №6. – R. 221
- 80) Epstein, M. Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction / M. Epstein, D.P. Berk, N.K. Hollenberg [et al.] // *Am J Med.* –1970. – Vol.49, №2. – P.175–185
- 81) Fajardo, L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns / L.F. Fajardo // *Acta Oncol.* – 2005. – Vol.44, №1. – P.13-22
- 82) Feria, I. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity / I. Feria, I. Pichardo, P. Juárez [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol.63, №1. – P.43-52
- 83) Field, M. Urinary biomarkers of acute kidney injury in diseased organ donors- kidney injury molecule-1 as an adjunct to predicting outcome / M. Field, V. Dronovalli, P. Mistry [et al.] // *Clin Transplant.* – 2014. – Vol. 28, №7. – P.808-815
- 84) Filipovich, A.H. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report /A.H. Filipovich, D. Weisdorf, S. Pavletic [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2005. – Vol.11, №12. – P.945-956
- 85) Fink, J.C. Marked enzymuria after bone marrow transplantation: a correlate of veno-occlusive disease-induced “hepatorenal syndrome” / J.C. Fink, M.A. Cooper, K.M. Burkhart [et al.] // *Am Soc Nephrol.* – 1995. – Vol.6, №6. – P.1655–1660
- 86) Fleming, D.R. Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies / D.R. Fleming, M.A. Doukas // *Leuk Lymphoma.* – 1992. – Vol.8, №4-5. – P.315-318
- 87) Fyfe, J.A. Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine / J.A. Fyfe, P.M. Keller, P.A. Furman [et al.] // *J Biol Chem.* – 1978. – Vol.253, №24. – P.8721-8727
- 88) Gale, R.P. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia / R.P. Gale, M.M. Horowitz, R.C. Ash [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1994. – Vol.120, №8. – P.646-652

- 89) Garcia –Pagan, J.C. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis / J.C. Garcia -Pagan, J. Gracia-Sancho, J. Bosch // *J Hepatol.* – 2012. – Vol.57, №2. – P.458–461
- 90) Gatt, M. Review article: bacterial translocation in the critically ill—evidence and methods of prevention / M. Gatt, B.S. Reddy, J. MacFie // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol.25, №7. – P.741–757
- 91) Geddes, M. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation / M. Geddes, J. Storek // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2007. – Vol.20, №2. – P.329-348
- 92) Ghatanatti, R. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery / R. Ghatanatti, A. Teli, S.S. Tirkey [et al.] // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2014. – Vol. 22, №2. – P.234-241
- 93) Gillespie, R.S. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration / R.S. Gillespie, K. Seidel, J.M. Symons // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol.19 , № 12. – P.1394–1399
- 94) Glezerman, I.G. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation / I.G. Glezerman, K.D. Jhaveri, T.H. Watson [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* –2010. – Vol.16, №7. – P.976-984
- 95) Godin, M.I. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts / M.I. Godin, J. Bouchard, R.L. Mehta // *Nephron Clin Pract.* – 2013. – Vol.123, №3-4. – P.238-245
- 96) Gooley, T.A. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation / T.A. Gooley, W. Jason, J.W. Chien [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, №22. – P.2091
- 97) Gordon, B.G. Protein C deficiency following hematopoietic stem cell transplantation: optimization of intravenous vitamin K dose / B.G. Gordon, W.D. Haire, L.C. Stephens [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol.12, №1. – P.73-76
- 98) Gracie, J.A. Interleukin-18 / J.A. Gracie, S.E. Robertson, I.B. McInnes // *J Leukoc Biol.* – 2003. – Vol.73, №2. – P.213-224

- 99) Grams, M.E. The distant organ effects of acute kidney injury / M.E. Grams, H. Rabb // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81. – P.942-948
- 100) Grams, M.E. The distant organ effects of acute kidney injury / M.E. Grams, H. Rabb // *Kidney Int.* – 2012. – Vol.81, №10. – P.942-948
- 101) Gruss, E. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome / E. Gruss, C. Bernis, J.F. Tomas [et al.] // *Am J Nephrol.* – 1995. – Vol.15, №6. – P.473-479
- 102) Gunness, P. Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of acyclovir aldehyde metabolite / P.Gunness, K. Alexa // *Transl Res.* – 2011. – Vol.158, №5. – P.290-301
- 103) Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan [et.al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54, №6. – P.1012-1024
- 104) Haase, M. Subclinical AKI-an emerging syndrome with important consequences / M.Haase, J.A. Kellum, C. Ronco // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – Vol. 8, №12. – P.735-739
- 105) Haase, M. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin- positive subclinical acute kidney injury: multicenter pooled analysis of prospective studies / M. Haase, P. Devarajan, A. Haase-Fielitz [et.al.] // *J Am Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, №17 – P. 1752-1761
- 106) Hahn, T. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients / T. Hahn, C. Rondeau, A. Shaukat [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 32, №4. – P.405–410
- 107) Hale, G.A. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: Characteristics and outcome / G.A. Hale, R.J. Rochester, H.E. Heslop [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 9, №11. – P.698 –705
- 108) Han, W.K. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery / W.K. Han, G. Wagener, Y. Zhu [et al.] // *Clin G Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol.4, №5. – P.873-882

- 109) Hande, K.R. Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol / K.R.Hande, C.V.Hixson, B.A. Chabner // *Cancer Res.* –1981. – Vol.41, №6. – P.2273-2279
- 110) Heidemann, H.T. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion / H.T.Heidemann, J.F. Gerkens // *Am J Med.* – 1983. – Vol. 75, №3. – P.476-481
- 111) Helal, I. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors / I. Helal, A. Byzun, J.P. Rerolle [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* –2011. – Vol. 22, №3. – P.437-443
- 112) Higo, S. Acute Graft-Versus-Host Disease of the kidney in Allogeneic Rat Bone Marrow Transplantation / S. Higo, A. Shimizu, Y. Masuda [et al.] // *PloS.* – 2014. – Vol.9, №12. – e.115399
- 113) Hill, G.R. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation / G.R. Hill, J.L. Ferrara // *Blood.* – 2000. – Vol.95, №9. – P.2754-2759
- 114) Hingorani, S.R. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors / S.R. Hingorani, K. Guthrie, A. Batchelder [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67, №1. – P.272-277
- 115) Hjortrup, P.B. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients / P.B. Hjortrup, N. Haase, M. Wetterslev [et al.] // *Critical Care.* – 2013. – Vol.17, №2. – P.211
- 116) Ho, A.W.Y Tumor necrosis factor-alpha upregulates the expression of CCL2 and adhesion molecules of human proximal tubular epithelial cells through MAPK signaling pathways / A.W.Y. Ho,C.K. Wong, C.W.K. Lam // *Immunobiology.* – 2008. – Vol.213, №7. – P.533-44
- 117) Ho, V.T. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation / V.T. Ho, C. Cutler, S. Carter [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 1, №8. – P.571-575

- 118) Ho, V.T. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Review and update on the use of defibrotide / V.T. Ho, E. Linden, C. Revda [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2007. – Vol.33.№4. – P.373-388
- 119) Hoffmeister, P.A. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation / P.A. Hoffmeister, S.R. Hingorani, B.E. Storer [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.16, №4. – P.515-524
- 120) Hojs, R. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2008. – Vol. 70, №1. – P.10-17
- 121) Hoke, T.S. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury / T.S. Hoke, I.S. Douglas, C.L. Klein [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol.18, №1. – P.155–164
- 122) Holler, E. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GVHD following allogeneic stem cell transplantation / E. Holler, G. Rogler, H. Herfarth [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol.104, №3. – P.889-894
- 123) Holler, E. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation / E.Holler, H.J. Kolb, E. Hiller [et al.] // *Blood.* – 1989. – Vol.73, №7. – P.2018-2024
- 124) Homma, C.I. Graft-versus-host disease of the kidney after rapid tapering of cyclosporin following reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation / C.I. Homma, M. Kami, S. Masuo [et al.] // *Bone marrow transplantation.* – 2005. – Vol.35, №9. – P.929-930
- 125) Hoorn, C.M. Toxicity of mitomycin C toward cultured pulmonary artery endothelium / C.M. Hoorn, J.G.Wagner, T.W. Petry [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1995.– Vol.130, №1. – P.87-94
- 126) Howard, S.C. The tumor lysis syndrome / S.C.Howard, P.Deborah, P. Ching-Hon // *N Engl J Med.* –2011. – Vol.364, №19. – P.1844-1854

- 127) Hu, L.S. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension / L.S. Hu, J. George, J.H. Wang // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol.19, №11. – P.1707–1717
- 128) Humphreys, B.D. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update / B.D. Humphreys, R.J. Soiffer, C.C.Magee // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, №1. – P.151-161
- 129) Imamaki, H. Low Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Level as a Marker of Malnutrition in Maintenance Hemodialysis Patients / H. Imamaki, A. Ishii, H. Yokoi [et.al.] // *PLOS ONE* – 2015. – Vol. 10, №7. – P.0132539
- 130) Jacobs, P. Fatal veno- occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukemia / P. Jacobs, J.L. Miller, C.J. Uys [et al.] // *S Afr Med*
- 131) Jankauskiene, A. Cyclosporine nephrotoxicity: associated allograft dysfunction at low through concentration / A. Jankauskiene, V. Druskis, A. Laurinavicius [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2001. – Vol.56, №6. – P.27-29
- 132) Jodele, S. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multisystem endothelial injury / S. Jodele, B.L. Laskin, C.E. Dandoy [et al.] // *Blood Rev.* – 2015. – Vol. 29, №3. – P.191-204
- 133) Jodele, S. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults / S. Jodele, S.M. Davies, A. Lane [et al.] // *Blood.* – 2014.– Vol.124, №4.– P.645-653
- 134) Jodele, S. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT- associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults / S. Jodele, S.M. Davies, A. Lane [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol.124, №4. – P.645-653
- 135) Kajita, M. iNOS expression in vascular resident macrophages contributes to circulatory dysfunction of splanchnic vascular smooth muscle contractions in portal hypertensive rats / M. Kajita, T. Murata, K. Horiguchi [et al.] // *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* – 2011. – Vol.300, №3. – P.1021–1031

- 136) Kalemkerian, G.P. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors / G.P. Kalemkerian, B. Darwish, M.L.Varteracian // *Am J Med.* – 1997. – Vol.103, №5. – P.363-367
- 137) Kanamori, H. Diagnostic value of hemostatic parameters in bone marrow transplant –associated thrombotic microangiopathy / H. Kanamori, A. Maruta, S. Sasaki [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1998. – Vol.21, №7. – P.705-709
- 138) Kanda, Y. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor / Y. Kanda, R.Hyo, T.Yamashita [et al.] // *Am J Hematol.* – 2006. – Vol.81, №11. – P.838-844
- 139) Kang, S.H. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single centre experience / S.H. Kang, H.S. Park, O.I. Sun [et al.] // *Clinical Nephrology.* – 2012. – Vol.77, №3. – P.225-230
- 140) Karabinis, A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case–control study / A. Karabinis, C. Hill, B. Leclercq [et al.] // *J Clin Microbiol.* –1988. – Vol.26, №3. – P.429-432
- 141) Karin, M. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance / M. Karin, E. Gallagher // *IUBMB Life.* – 2005. – Vol.57, № 4-5. – Vol. P.283-295
- 142) Kaushal, G.P. Autophagy in acute kidney injury / G.P. Kaushal, S.V. Shah // *Kidney Int.*– 2016. – Vol.89, №4. – P.779-791
- 143) Kayar, Y. Acute Renal Failure due to leukaemic infiltration in chronic lymphocytic leukaemia / Y. Kayar, I. Ekinci, I. Bay [et al.] // *Case Rep Med.* – 2015. – Vol. 2015. – P.469136
- 144) Keller, S.P. Evidence of cardiac injury and arrhythmias in dogs with acute kidney injury / S.P. Keller, A. Kovacevic, J. Howard [et al.] // *J Small Anim Pract.* – 2016. – Vol.57, №8. – P.402-408
- 145) Kellum, J.A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / J.A. Kellum, P.Aspelin, R.S. Barsoum [et al.] // *Kidney International Supplements.* – 2012. – Vol.2:1

- 146) Kelly, K.J. Acute renal failure: much more than a kidney disease / K.J. Kelly // *Semin Nephrol.* – 2006. – Vol.26, №2. – P.105-113
- 147) Kemmer, S. Renal dysfunction following bone marrow transplantation / S. Kemmer, M. Verbeek, U. Heeman // *J Nephrol.* – 2017. – Vol.30, №2. – P.201-209
- 148) Kentouche, K. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) in the course of stem cell transplantation / K. Kentouche, F. Zintl, D. Angerhaus [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2006. – Vol.32, №2. – P.98-104
- 149) Kerr, M. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England / M. Kerr, B. Bray, J. Medcalf [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol.27, №3. – P.73-80
- 150) Kersting S. Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults / S. Kersting, S.V. Dorp, M. Teobald [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2008. – Vol.14, №1 – P.125-131
- 151) Kersting, S. Stem cell transplantation nephropathy: a report of six cases / S. Kersting, L.F. Verdonck // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2007. – Vol.13, №6. – P.638-643
- 152) Khandelwal, P. Cytokine Profile of Engraftment Syndrome in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients / P. Khandelwal, S. Mellor-Heineke, N. Rehman [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.22, №4. – P.690-697
- 153) Kier, P. Autoantibodies in chronic GVHD: high prevalence of antinucleolar antibodies / P. Kier, E. Penner, S. Bakos [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol.6, №2. – P.93-96
- 154) Kim M.J., Tam F.W.K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease / M.J.Kim, F.W. Tam // *Clinica Chimica Acta.* – 2011. – Vol.412, №23-24. – P.2022-2030
- 155) Kim, S.S. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options / S.S.Kim, M.Patel, K. Yum [et al.] // *Transfusion.* – 2015. – Vol.55, №2. – P.452-8
- 156) King, D.H. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir / D.H. King // *J Am Acad Dermatol.* – 1988. – Vol.18, №1. – P.176-179

- 157) Kinsey, G.R. Inflammation in acute kidney injury /G.R. Kinsey, L. Li, M.D. Okusa // *Nephron Exp Nephrol.* – 2008. –Vol.109, №4. –P.102-107
- 158) Kogon, A. Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation. /A. Kogon, S. Hingorani // *Seminars in Nephrology.* – 2010. – Vol.30, №6. – P.615-626
- 159) Kohn, S. Endothelial injury of capillaries in the stria vascularis of guinea pigs treated with cisplatin and gentamicin / S. Kohn, M. Fradis, L. Podoshin [et al.] // *Ultrastruct Pathol.* – 1997. – Vol.21, №3. – P.289-299
- 160) Kon, V. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction / V. Kon, M. Sugiura, T. Inagami [et al.] // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37, №6. – P.1487–1491
- 161) Koyner, J.L. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner, V.S. Vaidya, M.R. Bennett [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol.5, №12. – P.2154-2165
- 162) Krishnappa, V. Acute kidney injury in Hematopoietic stem cell transplantation: a review / V. Krishnappa, M. Gupta, G. Manu [et al.] // *International Journal of Nephrology.* – 2016. – P.5163789
- 163) Kruger, W.H. Aminoglycoside-free interventional antibiotic management in patients undergoing haemopoetic stem cell transplantation / W.H. Kruger, T.Kiefer, G. Daeschlein [et al.] // *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* – 2010. – Vol. 5, №2. – Doc. 06
- 164) Kumar, S. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation / S. Kumar, L.D. DeLeve, X. Wang [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2003. – Vol.78, №5. – P.589-598
- 165) Kusumi, E. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease / E. Kusumi, M. Kami, S. Hara [et al.] // *Int J Hematol.* – 2008. – Vol.87, №2. – P.225-230
- 166) Kuwata, K. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models / K. Kuwata, I. Nakamura, M. Ide [et al.] // *J Toxicol Pathol.* – 2015. – Vol.28, №3. – P.151-164
- 167) Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death / E. Laborde // *Cell Death Diff.* – 2010. – Vol.17, №9. – P.1373-1380

- 168) Landro, L. Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: increase during highly active anti-retroviral therapy / L. Landro, J.K. Damas, T.H. Flo [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2008. – Vol. 152, №1. – P.57-63
- 169) Laniado-Laborin, R. Amphotericin B: side effects and toxicity / R. Laniado-Laborin, M.N. Cabrales-Vargas // Rev Iberoam Micol. – 2009. – Vol.26, №4. – P.223-227
- 170) LaRosa, C. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia / C. LaRosa, L. McMullen, S. Bakdash [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2007. – Vol. 22, №1. – P.132-135
- 171) Larson, R.A. Ching-Hon, P. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors [Электронный ресурс] / R.A. Larson, P. Ching-Hon // UptoDate. – 2013. – Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors>
- 172) Laskin, B.L. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy / B.L. Laskin, J.Goebel, S.M. Davies [et al.] // Blood. – 2011. – Vol.118, №6. – P.1452-1462
- 173) Lassnigg, A. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? / A. Lassnigg, E.R. Schmid, M. Hiesmayr [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – Vol.36, №4. – P.1129-1137
- 174) Lassnigg, A. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassnigg, D. Schmidlin M. Mouhieddine [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2004. – Vol.15, №6. – P.1597-605
- 175) Lee, S.J. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S.J. Lee, J. Klein, M. Haagenson [et al.] // Blood. – 2007. – Vol.110, №13. – P.4576-4583
- 176) Leonidas Plataniias, C. Cytokines and Cancer:126 Cancer Treatment and Research / C. Leonidas Plataniias // Springer US. –1 edition. – 2006. – P.333-351

- 177) Leventhal, J.S. Recycling to discover something new: the role of autophagy in kidney disease / J.S. Leventhal, C.M. Wyatt, M.J. Ross // *Kidney Int.* – 2017. – Vol.91, №4. – P.768-770
- 178) Levy, E.M. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis / E.M. Levy, C.M. Viscoli, R.I. Horwitz // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, №19. – P.1489-94
- 179) Lim, A.I. Kidney Injury Molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells? / A.I. Lim, S.C.W. Tang, K.N. Lai [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 228. – P.917-924
- 180) Lin, M.T. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic cell transplantation / M.T. Lin, B. Storer, P.J. Martin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol.349, №23. – P.2201-2210
- 181) Ling, H. Therapeutic role of TGF-beta-neutralizing antibody in mouse cyclosporin A nephropathy: morphologic improvement associated with functional preservation / H. Ling, X. Li, S. Jha [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol.14, №2. – P.377–388
- 182) Liu, H. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT / H. Liu, Y.F. Li, B.C. Liu [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2010 – Vol. 45. – P.153-158
- 183) Lopes, J.A. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome / J.A. Lopes, S. Jorge [et al.] // *Bone Marrow transplantation.* – 2011. – Vol.46, №11. – P.1399-1408
- 184) Lopes, J.A. Acute kidney injury following HCT: an update / J.A. Lopes, S. Jorge M. Neves // *Bone Marrow transplantation.* – 2016. – Vol.51, №.1 – P.755-762
- 185) Lopes, J.A. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival / J.A. Lopes, S. Goncalves, S. Jorge [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol.42, №9.– P.619-626
- 186) Lopez-Novoa, J.M. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view / J.M. Lopez-Novoa, Y. Quiros, L.Vicente [et al.] // *Kidney International.* – 2011. – Vol.79, №1. – P.33–45

- 187) Lopez-Ongil, S. Regulation of endothelial NO synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells / S. Lopez-Ongil, M -Puyol [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 1996. – Vol.271, №3. – P.1072–1078
- 188) Luber, A.D. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity/ A.D. Luber, L. Maa, M. Lam [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 1999. – Vol. 43, №2. – P.267–271
- 189) MacFie, J. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity / J. MacFie, C. O'Boyle, C.J. Mitchell [et al.] // *Gut.* – 1999. –Vol.45, №2. – P.223–228
- 190) Martensson, J. Novel Biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Martensson, C.R. Martling, M. Bell // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol.109, №6. – P.843-850
- 191) Martensson, J. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury / J. Mårtensson, R. Bellomo // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37. – P.304-310
- 192) Martinez-Salgado, C. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides / C. Martinez-Salgado, F.J. Lopez-Hernandez, J.M. López-Novoa [et al.] // *Toxicology and applied pharmacology.* – 2007. – Vol. 223, №1. – P.86-98
- 193) Maschmeyer G, Ljungman P. Infections in hematopoietic stem cell transplant recipients / G. Maschmeyer, P. Ljungman // *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases.* – Current Clinical Oncology. – 2011
- 194) Matsuda, Y. Serum levels of soluble adhesion molecules in stem cell transplantation-related complications / Y. Matsuda, J. Hara, Y. Osugi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol.27, №9. – P.977-982
- 195) Matsuda, Y. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children / Y. Matsuda, J. Hara, H. Miyoshi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – Vol.24, №8. – P.919-923
- 196) Mcdonald, G.B. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients / G.B. Mcdonald, M.S. Hinds L.D. Fisher [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1993. – Vol.118, № 4. – P.255-267

- 197) McLaughlin, A.M. Determining the economic cost of ICU treatment: a prospective «micro-costing» study / A.M. McLaughlin, J.Hardt, J.B. Canavan [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35, №12. – P. 2135-2140
- 198) Mehta, R.L. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease / R.L. Mehta, J. Bouchard, S.B. Soroko [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol.37, №2. – P.241–248.
- 199) Meijer, E. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants / E. Meijer, G.J. Boland, L.F. Verdonck [et al.] // *Clin Microbiol Rev.* – 2003. – Vol. 16, №4. – P.647-657
- 200) Metzger, J. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury / J. Metzger, T. Nirsch, E. Schiffer [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol.78, №12. – P.1252-1262
- 201) Miller, W.H. Phosphorylation of acyclovir (acycloguanosine) monophosphate by GMP kinase / W.H. Miller, R.L. Miller // *J Biol Chem.* – 1980. – Vol.255, №15. – P.7204-7207
- 202) Moake, J.L. Thrombotic microangiopathie / J.L. Moake // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol.347, №8. – P.589-600
- 203) Mohty, M. Inflammatory cytokines and acute graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation / M. Mohty, D. Blaise, C. Faucher [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol.106. – P.4407-4411
- 204) Møller, S. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis / S. Møller, L. Hobolth, C. Winkler [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60, №9. – P.1254–1259
- 205) Møller, S. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis / S. Møller, F. Bendtsen, J.H. Henriksen // *Can J Gastroenterol.* – 2001. – Vol.15, №2. – P.94–106
- 206) Morito, T. Early identification of acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation by the measurement of urinary biomarkers / T. Morito, M. Ando, K. Thuchiya [et al.] // *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* – 2011. – Vol.53, №8.– P.1150-1158

- 207) Murai, M. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction / M. Murai, H. Yoneyama, T. Ezaki [et al.] // *Nat Immunol.* – 2003. – Vol. 4, №2. – P.154-160
- 208) Murray, P.T. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference / P.T. Murray, R.L. Mehta, A. Shaw [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol.85, №3. – P.513-521
- 209) Nagai, J. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity / J.Nagai, M.Takano // *Drug Metab. Pharmacokineti.* – 2004. – Vol.19, №3. – P.159-170
- 210) Nash, R.A. Acute Graft-Versus-Host Disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporin and methotrexate / R.A. Nash, M.S. Pepe, R. Storb [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol.80, №7. – P.1838-1845
- 211) Nelson, J. C. Clinical manifestations, diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease [Электронный ресурс] / Nelson, J. C. // *UpToDate.* – 2013. – Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease>
- 212) Ngaya, S. Hemostatic abnormalities and increased vascular endothelial cell markers in patients with red cell fragmentation syndrome induced by mitomycin C / S. Ngaya, H.Wada, K. Oka [et al.] // *Am J Hematol.* – 1995. – Vol.50, № 4. – P.237-243
- 213) Nguan, C.Y.C. Promotion of cell proliferation by clusterin in the renal tissue repair phase after ischemia-reperfusion injury / C.Y.C. Nguan, Q. Guan, M.E. Gleave [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 306 №7, – P.724-733
- 214) Noel, C. Renal failure and bone marrow transplantation / C. Noel, M. Hazzan, M.P. Noel-Walter [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1998. – Vol. 13, №10. – P.2464-2466
- 215) Niederwieser, D. One million transplants [Электронный ресурс] / D. Niederwieser, Y. Kodera, D. Confer // – Режим доступа: <http://www.wbmt.org>

- 216) Oliveira, J.F.P. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units / J.F.P. Oliveira, C.A. Silva, C. D. Barbieri [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, №7. – P.2887–2891
- 217) Ostemann M. Diagnosis of acute kidney injury: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria and beyond / M. Ostemann // *Curr Opin Crit Care*. – 2014. – Vol.20, №6. – P.581-587
- 218) Oudemans-van Straaten, H.M. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? / H.M. Oudemans-van Straaten, J.A. Kellum, R. Bellomo // *Crit Care*. – 2011. – Vol.15, №1. –P.202
- 219) Pais, V.M. Xanthine urolithiasis / V.M. Pais, G. Lowe, C.D. Lallas [et al.] // *Urology*. – 2006. – Vol. 67, №5. – P. 1084
- 220) Pallera, A.M. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant / A.M. Pallera, L.S. Schwartzberg // *J Support Oncol*. – 2004. –Vol. 2, №3. – P.223-247
- 221) Palviainen, M. Kidney-derived proteins in urine as biomarkers of induced acute kidney injury in sheep / M. Palviainen, M.R. Raekallio, M.M. Rajamaki [et al.] // *The Veterinary Journal*. – 2012. – Vol. 193, №1. – P.287-289
- 222) Parikh, C.R. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation / C.R. Parikh, B.M. Sandmaier, R.F. Storb [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2004. – Vol. 15, №7. – P.1868-1876
- 223) Parikh, C.R. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation / C.R. Parikh, S.G. Coca // *Kidney Int*. – 2006. – Vol.69, №3. – P.430-435
- 224) Parikh, C.R. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant / C.R. Parikh, P. McSweeney, D. Korular [et al.] // *Kidney Int*. – 2005. – Vol. 67, №5. – P.1999–2005 (24)
- 225) Parikh, C.R. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation / C.R. Parikh, R.W. Schrier, B. Storer [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 45, №3. – P.502-509
- 226) Parikh, C.R. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation / C.R. Parikh, S.G. Yarlagadda, B. Storer [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol.14, №3. – P.309-315

- 227) Parikh, C.R. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation / C.R. Parikh, P.A. McSweeney, D. Korular [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, №2. – P.566-573
- 228) Passweg, J. R. The EBMT activity survey: 1990-2010 / J. R. Passweg, H. Bardomero A. Gratwohl [et al.] // *Bone Marrow Transplant* . – 2012. – Vol.47, №7. – P.906-923
- 229) Patriarca, F. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft- vs-host disease and immune recovery / F. Patriarca, C. Skert, A. Sperotto [et al.] // *Exp Hematol.* – 2006. – Vol.34, №3. –P.389-396
- 230) Payen, D. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure / D. Payen, A.C de Pont, Y. Sakr [et al.] // *Crit Care.* – 2008. – Vol.12, №3. – R.74
- 231) Perazella, M.A. Crystal-induced acute renal failure / M.A. Perazella // *Am J Med.* – 1999. – Vol. 106, №4. – P.459-465
- 232) Perico, N. Acute cyclosporine A nephrotoxicity in rats: which role for renin-angiotensin system and glomerular prostaglandins? / N. Perico, A. Benigni, E. Bosco [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1986. – Vol. 25, №1. – P.83-88
- 233) Perico, N. Functional significance of exaggerated renal thromboxane A2 synthesis induced by cyclosporin A / N. Perico, A. Benigni // *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* –1986. – Vol. 251, №4. – P.581– 587
- 234) Pichler, R.H. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin / R.H. Pichler, N. Franceschini, B.A.Young [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1995. – Vol. 6, №4. – P.1186–1196
- 235) Pidala, J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Pidala // *Cancer Control.* – 2011. – Vol. 18, №4. – P. 268-276
- 236) Pinana, J.L. Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience / J.L. Pinana, D.Valcarcel, R. Martino [et al.] // *Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol.15, №1. – P.21-29

- 237) Portilla, D. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / D. Portilla, C. Dent, T. Sugaya [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol.73, №4. – P.465-472
- 238) Powles, R.L. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation / R.L. Powle, H.M.Clink, D. Spence [et al.] // *Lancet.* – 1980. – Vol.1, №8164. – P.327-329
- 234) Prokai, A. Calcineurin-inhibition results in upregulation of local renin and subsequent vascular endothelial growth factor production in renal collecting ducts / A. Prokai, R. Csohany, E. Sziksz [et al.] // *Transplantation* – 2016. – Vol.100, №2. – P.325-333
- 235) Praught, M.L. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? / M.L. Praught, M.G. Shlipak // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2005. – Vol.14, №3. – P.265-70
- 236) Raeisi, S. The effects of valsartan on renal klotho expression and oxidative stress alleviation of cyclosporine nephrotoxicity / S. Raeisi, A. Ghorbanihaghjo, H. Argani [et al.] // *Transplantation.* – 2016
- 237) Ratliff, B.B. Messengers without Borders: Mediators of Systemic Inflammatory Response in AKI / B.B. Ratliff, M.M. Rabadi, R.Vasko [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol.24, №4. – P.529-536
- 238) Reddy, P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease / P. Reddy // *Hematol Oncol.* – 2003. – Vol.21, №4. – P.149-161
- 239) Reashef, R. Blockade of Lymphocyte Chemotaxis in Visceral Graft-versus-Host Disease / R. Reshef, S.M. Luder, E.O. Hexner [et al.] // *N Engl J M.* – 2012. – Vol.367, №2. – P.135-145
- 240) Rex, J.H. A randomized trial compareing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia: Candidemia Study Group and the National Institute / J.H. Rex, J.E. Bennett, A.M. Sugar [et al.] // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol.331, №20. – P.1325-1330

- 241) Rocha, V. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation / V. Rocha, R.F. Franco, R. Porcher [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol.100, № 12. – P.3908-3918
- 242) Ronco, C. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus / C. Ronco, Z. Ricci, D. De Backer [et al.] // *Crit Care*. – 2015. – Vol.19, №1. – P.146
- 243) Rozendaal, L. Persistence of allospecific helper T cells is required for maintaining autoantibody formation in lupus-like graft-versus-host disease / L. Rozendaal, S.T. Pals, E. Gleichmann [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 1990. – Vol.82, №3. – P.527-532
- 244) Rubinfeld, G.D. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines / G.D. Rubinfeld, S.W. Crawford // *Ann Intern Med*. – 1996. – Vol.125, №8. – P. 625-633
- 245) Ruutu, T. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) / T.Ruutu, D. Niederwieser // *Bone Marrow Transplantation*. – 1997. – Vol.19, №8. – P.759-764
- 246) Ruutu, T. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international Working group / T. Ruutu, G. Barosi // *Haematologica*. – 2007.– Vol. 92, №1. – P.95-100
- 247) Sable, C.A. Infection in bone marrow transplant recipients / C.A. Sable, G.R. Donowitz // *Clin Infect Dis*. – 1994. – Vol.18, №3. – P.273-281
- 248) Sadler, J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target / J.E. Sadler // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2006.– Vol.1, №1. – P.415-420
- 249) Salat, C. Endothelial cell markers in bone marrow transplant recipients with and without acute graft-versus-host disease / C. Salat, E. Holler // *Bone Marrow Transplant*. – 1997. – Vol.19, №9. – P.909-914
- 250) Sawinski, D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation / D. Sawinski // *Advances in chronic kidney disease*. – 2014. – Vol.21, №1. – P.96-105
- 251) Schmid, P.M. Acute renal graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation / P.M. Schmid, A. Bouazzaoui, K. Schmid [et al.] // *Cell Transplant*. – 2017. – Vol 26, №8 – P.1428-1440

- 252) Schrier, R.W. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis / R.W. Schrier, M. Niederberger, A. Weigert [et al.] // *Semin Liver Dis.* 1994. – Vol.14, №1. – P.14–22
- 253) Schrier, R.W. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis / R.W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi [et al.] // *Hepatology.* – 1988. – Vol.8, №5. – P.1151–1157
- 254) Schroppel, B. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation / B. Schroppel, C. Legendre // *Kidney Int.* – 2014. – Vol.86, №2. – P.251-258
- 255) Scindia, Y. Heparin mitigates renal ischemia-reperfusion injury by modulating systemic iron homeostasis / Y. Scindia, P. Dey, A. Thirunagari [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol.26, №11. – P.2800–2814
- 256) Sehgal, B. Acute Kidney injury and mortality in HSCT: a single centre experience / B. Sehgal, P. George, M.J. John [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2017. – Vol. 27, №1. – P.13-19
- 257) Selzer, G. Senecio poisoning exhibiting as chialis syndrome / G. Selzer, GF Parker // *Am J Pathol.* – 1950. – Vol. 27, №5. – P.885-907
- 258) Shakil, S. Aminoglycosides versus bacteria-a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground / S. Shakil, R. Khan, R. Zarrilli [et al.] // *Journal of Biomedical Science.* – 2008. – Vol. 15 №1. – P.5–14
- 259) Shaw, K.T. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells / K.T.Shaw, A.M. Ho, A. Raghavan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – Vol. 92, №24. – P.11205–1120
- 260) Shiao, C.C. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury / C.C. Shiao, P.C. Wu, T.M. Huang [et al.] // *Critical Care.* – 2015. – Vol.19. – P.438
- 261) Shihab, F.S. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy / F.S. Shihab, W.M. Bennett, A.M. Tanner [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol.52, №3. – P.660-673
- 262) Shimabukuro-Vornhagen, A. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease / A. Shimabukuro-Vornhagen, M.J. Hallek, R.F. Storb [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol.114, №24. – P. 4919-4927

- 263) Shimoi, T. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT / T. Shimoi, M. Ando // Bone Marrow Transplantation. – 2013. – Vol. 48, №1. – P.80-84
- 264) Shingai, N. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients / N. Shingai, T. Morito, Y. Najima [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2015. – Vol. 50. – P.1557-1562
- 265) Shingai, N. Urinary Liver-Type Fatty Acid-binding Protein Linked with Increased Risk of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation / N. Shingai, T. Morito, Y. Najima [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, №12. – P.2010-2014
- 266) Shulman, H. Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury / H. Shulman, G. Striker, H.J. Deeg [et al.] // N Engl J Med. – 1981. – Vol. 305, №23. – P.1392-1395
- 267) Silva, R.C. Acute kidney injury reduces phagocytic and microbicidal capacities of alveolar macrophages / R.C. Silva, M.A. Landgraf , M. Correa-Costa [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2013. – Vol.31, № 2-3. – P.179–188
- 268) Singbartl, K. Short-term effects of acute kidney injury / K. Singbartl, M. Joannidis // Crit Care Clin. – 2015. – Vol.31, №4. – P.751–762
- 269) Singh, N. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation / N. Singh, J. McNeely, S. Parikh [et al.] // AJKD. – 2013. – Vol. 61, №5. – P.809-821
- 270) Sirota, J.C. Biomarkers of Acute Kidney Injury / J.C. Sirota, J. Klawitter, C.L. Edelstein //J Toxicol. – 2011. – P.328120
- 271) Soni, S.S. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions / S.S. Soni, D. Cruz, I. Bobek [et al.] // Int Urol Nephrol. – Vol. 2010. – 42, №1. – P.141-150
- 272) Stavrou, E. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: an update / E.Stavrou, H.M. Lazarous // Medit J Hemat Infect Dis. – 2010. – Vol. 2, №3. e2010033

- 273) Sugawara, I. Interleukin-18 (IL-18) and infectious diseases, with special emphasis on diseases induced by intracellular pathogens / I.Sugawara // *Microbes Infect.* – 2000. – Vol.2, №10. – P.1257-1263 (2.43)
- 274) Svegliati, S. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease / S. Svegliati, A. Olivieri, N. Campelli [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol.110, №1. – P.237-241
- 275) Taghizadeh-Ghehi, M. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin as an early marker of acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation patients / M. Taghizadeh-Ghehi, A. Sarayani, A. Ashouri [et al.] // *Ren Fail.* – 2015. – Vol. 37, №6. – P.994-998
- 276) Takatsuka, H. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6 / H. Takatsuka, T. Wakae // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol.31, №6. – P.475-479
- 277) Tarun, P. Imaging of complications from hematopoietic stem cell transplant / P. Tarun, M. Suresh, B. Puneet // *Indian J Radiol Imaging.* – 2014. – Vol.24, №4. –P.327–338
- 278) Tazzari, P.L. Close association between antibodies to cytoskeletal intermediate filaments, and chronic graft-versus-host disease / P.L. Tazzari, M. Gobbi, D. Zauli [et al.] // *Transplantation.* – 1987. – Vol.44, №2. – P.234-236
- 279) Tonelli, M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N.Wiebe // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol.17, №7. – P.2034-2047
- 280) Vaara, S.T. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study / S.T. Vaara, A.M. Korhonen, K.M. Kaukonen [et al.] // *Crit Care.* – 2012. –Vol.16, №5. – R.197
- 281) Vaidya, V.S. Biomarkers of Acute Kidney Injury / V.S. Vaidya, M.A. Ferguson, J.V. Bonventre // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2008. – Vol.48. – P.463-493
- 282) Van der Plas, R.M. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura / R.M. Van der Plas, M.E. Schiphorst // *Blood.* –1999. – Vol. 93, №11. –P.3798-3802

- 283) Verburgh, C.A. Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation: Case report and review of the literature / C.A.Verburgh , C.G. Vermeij, J.M.J.M. Zijlmans [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. –1996. – Vol.11, №7. – P.1332-1337
- 284) Vidal, M.G. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients / M.G. Vidal, J. Ruiz Weisser, F.Gonzalez [et al.] // *Crit Care Med*. – 2008. –Vol.36, №6. – P.1823– 1831
- 285) Waikar, S.S. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury / S.S. Waikar, J.V. Bonvntre // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol.20, №3. – P.672-679
- 286) Waikar, S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2008. –Vol.3, №3. – P.844-861
- 287) Weiss, A.S. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation / A.S. Weiss, B.M. Sandmaier, B. Storer [et al.] // *Am J Transplant*. – 2006. – Vol.6, №1. – P.89-94
- 288) Wen, X. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective / X. Wen, R. Murugan, Z. Peng [et al.] // *Contrib Nephrol*. – 2010. –Vol.1, № 65. – P.39-45
- 289) Wingard, J.R. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. / J.R. Wingard, S.U. Beals, G.W. Santos [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 1987. – Vol.2, №2. – P.175-181
- 290) Wingard, J.R. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis / J.R. Wingard, P. Kubilis, L. Lee [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 1999. – Vol. 29№6. – P.1402-1407
- 291) Yap, S.C. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence / S.C. Yap, H.T. Lee // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol.116. – P.1139-1148
- 292) Yu, Z.P. Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Z.P. Yu, J.H. Ding, B.A. Chen [et al.] // *Chinese Journal of Cancer*. – 2010. – Vol.29, №11. – P.946-951

- 293) Zager, R.A. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients / R.A. Zager, J. O'Quigley, B.K. Zager [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 1989. – Vol. 13, №3. – P.210-216
- 294) Zager, R.A. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response / R.A. Zager, A.C. Johnson, S. Lund [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – Vol.291, №3. – F.546–556
- 295) Zager, R.A. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation / R.A. Zager // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46, №5. – P.1443-1458
- 296) Zeigler, Z.R. Plasma von Willebrand Factor Antigen (vWF:AG) and thrombomodulin (TM) levels in Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndromes (TTP/HUS) and bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM) / Z.R.Zeigler, C.S.Rosenfeld // *Am J Hematol.* – 1996. – Vol.53,№4. – P.213-220
- 297) Zeng, X. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng, G.M. McMahon, S.M. Brunelli [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, №1. – P.12-20
- 298) Zhang, B. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity / B. Zhang, G. Ramesh, S. Uematsu [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol.19, №5. – P.923-932
- 299) Zhong, Z. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. / Z. Zhong, G.E. Arteel, D. Henry [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 1998. – Vol.275, №4. – P.595– 604
- 300) Zhong, Z. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney / Z. Zhong, H.D. Connor, M. Yin [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 1999. – Vol.561, №3. – P.455– 463
- 301) Zhou, T. Clinical analysis of acute renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / T. Zhou, Z.X.Cen, X.Z. Qui [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2009.17, №3.P.723-72

302) Chawla, L.S. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup/ L.S. Chawla, Vellomo R., Bihorac A. [et al.] // Nat Rev Nephrol. -2017.-Vol.13, №4.-P.241-257