

Получена: 04 августа 2021 / Принята: 29 июня 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.021

УДК 616.61-036.12:616.155.392-036.11:611.018.46-089.819.843

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

**Айгерим О. Мурзахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

**Индира М. Азимбаева**<sup>2</sup>,

**Асель М. Мейрамова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Павел А. Воробьев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

**Баян А. Айнабекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Управление здравоохранением Восточно-Казахстанской области,  
г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Московское городское научное общество терапевтов, Москва, Российская Федерация.

### Резюме

**Актуальность.** Трансплантация костного мозга (ТКМ) - это фундаментальная терапия при резистентных гематологических заболеваниях высокого риска. По мировым данным ежегодно проводится более 50 000 ТКМ, а пятилетняя выживаемость составляет более 50% для многих пролеченных форм. Недавние исследования показали, что распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет примерно 16,6% у реципиентов ТКМ. Известно, что трансплантация костного мозга связана с несколькими известными побочными эффектами, однако почечные осложнения четко не определены. В развивающихся странах, где ТКМ проводится несколько десятков лет, имеются единичные работы по изучению осложнений нарушений функции почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга. В Республике Казахстан подобного рода исследования не проводились.

В данном обзоре мы попытались сосредоточиться на наиболее изученных и известных почечных нарушениях, развивающихся после трансплантации костного мозга.

**Целью** данного литературного обзора является анализ литературных источников по изучению функционального состояния почек после трансплантации костного мозга.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составил 13 лет (2009-2022гг.) Были использованы ключевые слова: трансплантация костного мозга, острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Критерии включения составили: период 13 лет (2009-2022гг.), публикации на английском русском языках, возраст пациентов старше 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 133 зарубежных и отечественных публикаций, из них в данный обзор вошли 97 публикаций.

**Результаты и выводы:** Анализ данных литературы показал, что повреждение почек является частым явлением после трансплантации костного мозга. Повреждение почек различной этиологии часто встречается в первые 100 дней после ТКМ. В дальнейшем у реципиентов ТКМ развивается хроническая болезнь почек с частотой от 7 до 48% и прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности примерно у 4% пациентов с ХБП.

**Ключевые слова:** трансплантация костного мозга, острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия.

### Abstract

## CLINICAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION

**Aigerim O. Murzakhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

**Indira M. Azimbayeva**<sup>2</sup>,

**Assel M. Meiramova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Pavel A. Vorobyev**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

**Bayan A. Ainabekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

<sup>1</sup> NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Health Department of the East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> The Moscow City Scientific Society of Therapists, Moscow, Russian Federation.

**Background.** Bone marrow transplantation (BMT) is a fundamental therapy for high-risk resistant hematological diseases. According to world data, more than 50,000 BMT are carried out annually, and the five-year survival rate is more than 50% for many treated forms. Recent studies have shown that the prevalence of chronic kidney disease (CKD) is approximately 16.6% in BMT recipients. Bone marrow transplantation is known to be associated with several known side effects, but renal complications are not clearly defined. In developing countries, where BMT has been carried out for several decades, there are isolated studies on the complications of renal dysfunction in patients with acute leukemia after bone marrow transplantation. No such studies have been conducted in the Republic of Kazakhstan.

In this review, we have tried to focus on the most studied and known renal disorders developing after bone marrow transplantation.

**Aim.** To analyze the literature sources on the study of the functional state of the kidneys after bone marrow transplantation.

**Search strategy.** The search for scientific publications in PubMed search engines was carried out, eLibrary.ru, Google Scholar. The depth of the scientific literature search was 13 years (2009-2022). Keywords were used: bone marrow transplantation, acute leukemia, chronic kidney disease, acute renal failure, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy. Russian inclusion criteria were: period of 13 years (2009-2022), publications in English, age of patients over 18 years, type of articles - review article, randomized controlled trials, meta-analysis, systematic review, series of clinical cases, regulatory documents in English and Russian. Exclusion criteria: publications with unclear conclusions, recurrent publications, conference materials and descriptions of clinical cases. As a result of the search, we studied 133 foreign and domestic publications, of which 97 publications were included in this review.

**Results and conclusions.** Analysis of literature data has shown that kidney damage is a frequent occurrence after bone marrow transplantation. Kidney damage of various etiologies often occurs in the first 100 days after TCM. In the future, TCM recipients develop chronic kidney disease with a frequency of 7 to 48% and progress to end-stage renal failure in about 4% of patients with CKD.

**Keywords:** bone marrow transplantation, acute leukemia, chronic kidney disease, acute renal failure, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy.

Түйіндеме

## ЖЕДЕЛ ЛЕЙКЕМИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА СҮЙЕК КЕМІГІН ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУДАН КЕЙІН БҮЙРЕКТІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЖАҒДАЙЫ

**Айгерим О. Мурзахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

**Индира М. Азимбаева**<sup>2</sup>,

**Асель М. Мейрамова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Павел А. Воробьев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

**Баян А. Айнабекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

<sup>1</sup> Астана медицина университеті" КЕАҚ, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Шығыс Қазақстан облысының Денсаулық сақтау басқармасы, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Мәскеу қалалық терапевтер ғылыми қоғамы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Сүйек кемігін трансплантациялау (СКТ) - бұл қауіпті гематологиялық аурулар кезіндегі іргелі терапия. Әлемдік деректер бойынша жыл сайын 50 000-нан астам СКТ өткізіледі, ал бес жылдық өмір сүру деңгейі көптеген емделген нысандар үшін 50% - дан асады. Соңғы зерттеулер созылмалы бүйрек ауруының (СБА) таралуы СКТ реципиенттерінде шамамен 16,6% құрайтынын көрсетті. Сүйек кемігін трансплантациялау бірнеше белгілі жанама әсерлермен байланысты екені белгілі, бірақ бүйрек асқынулары нақты анықталмаған. СКТ бірнеше ондаған жылдар бойы жүргізіліп келе жатқан дамушы елдерде сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін жедел лейкомиямен ауыратын науқастарда бүйрек функциясының бұзылуының асқынуын зерттеу бойынша оқшауланған жұмыстар бар. Қазақстан Республикасында мұндай зерттеулер жүргізілген жоқ.

Біз сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін пайда болатын ең көп зерттелген және белгілі бүйрек бұзылыстарына назар аударуға тырыстық.

**Мақсаты:** Бұл әдеби шолудың мақсаты сүйек кемігін трансплантациялаудан кейінгі бүйректің функционалды жағдайын зерттеу үшін әдеби көздерді талдау болып табылады.

**Іздеу стратегиясы:** PubMed іздеу жүйелерінде ғылыми жарияланымдарды іздеу, eLibrary.ru, Google Scholar. Ғылыми әдебиеттерді іздеу тереңдігі 13 жылды құрады (2009-2022жж.) түйінді сөздер қолданылды: сүйек кемігін транспланттау, жіті лейкоз, бүйректің созылмалы ауруы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, нефротикалық синдром, тромбоздық микроангиопатия. Қосу критерийлері: 13 жыл кезеңі (2009-2022жж.), ағылшын орыс тіліндегі Жарияланымдар, 18 жастан асқан пациенттердің жасы, мақала түрі – шолу мақаласы, рандомизацияланған

бақыланатын зерттеулер, метаанализ, жүйелі шолу, клиникалық жағдайлар сериясы, ағылшын және орыс тілдеріндегі нормативтік-құқықтық құжаттар. Ерекшелік критерийлері: анық емес тұжырымдары бар Жарияланымдар, қайта кездесетін Жарияланымдар, конференция материалдары және клиникалық жағдайлардың сипаттамасы. Іздеу нәтижесінде біз 133 шетелдік және отандық жарияланымдарды зерттедік, олардың 97-сі осы шолуға кірді.

**Нәтижелер мен қорытынды.** Әдебиеттер деректерін талдау бүйректің зақымдануы сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін жиі кездесетінін көрсетті. Әр түрлі этиологиядағы бүйректің зақымдануы СКТ-ден кейінгі алғашқы 100 күнде жиі кездеседі. Бұдан әрі СКТ реципиенттерінде жиілігі 7-ден 48% - ға дейінгі бүйректің созылмалы ауруы дамиды және СКТ бар пациенттердің шамамен 4% - ында бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысына дейін үдейді.

**Түйінді сөздер:** сүйек кемігін трансплантациялау, жедел лейкемия, созылмалы бүйрек ауруы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, нефротикалық синдром, тромботикалық микроангиопатия.

#### Библиографическая ссылка:

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А. Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

Murzakhmetova A.O., Azimbayeva I.M., Meiramova A.M., Vorobyev P.A., Ainabekova B.A. Clinical and functional state of the kidneys in patients with acute leukemia after bone marrow transplantation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А. Жедел лейкозиямен ауыратын науқастарда сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін бүйректің клиникалық-функционалдық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

#### Введение

В последние 20 лет во всем мире отмечается рост заболеваемости острыми лейкозами [67]. В настоящее время полная ремиссия достигается у 75–80% больных с острыми лейкозами, при этом успехи в лечении острых лейкозов достигнуты во многом за счет интенсификации химиотерапии, сопроводительной терапии и трансплантации костного мозга [18]. Трансплантация костного мозга в настоящее время является одним из успешных и широко используемых методов лечения острых лейкозов [78],[65]. Однако в результате интенсивного воздействия на органы и ткани с использованием высокодозной химиотерапии, реципиенты ТКМ, вынуждены сталкиваться с рядом побочных эффектов и осложнений, влияющих на течение и исход основного заболевания [27], [52], [19], [49], [28], [41], [79]. Основную группу осложнений, возникающих после ТКМ, составляют: реакция трансплантат против хозяина, инфекционные осложнения, дисфункция органов со стороны печеночной, сердечно-сосудистой и легочной систем [92], [33], [5], [80], [39], [34], [9], [42], [29], [85]. Но, среди осложнений, возникающих после проведения трансплантации костного мозга, почечные нарушения остаются не в полной мере изученными [44].

**Целью** данного литературного обзора является анализ литературных источников по изучению функционального состояния почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Стратегия поиска** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составил 13 лет (2009-2022гг.) Были использованы ключевые слова: трансплантация костного мозга,

острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Критерии включения составили: период 13 лет (2009-2022гг.), публикации на английском русском языках, возраст пациентов старше 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 133 зарубежных и отечественных публикаций, из них в данный обзор вошли 97 публикаций.

#### Результаты и обсуждение

Распространенность нарушений функций почек после трансплантации костного мозга имеет широкий диапазон встречаемости: от появления незначительной протеинурии до снижения азотовыделительной функции почек, требующей заместительной почечной терапии гемодиализом [55]. По проведенных исследований у 7-48% больных после трансплантации костного мозга встречаются изменения функционального состояния почек в период от 6 месяцев до 10 лет [97], [84]. При этом до 8% пациентов, перенесших ТКМ, нуждаются в заместительной почечной терапии [70][2]. Первые симптомы нарушения функции почек проявляются через 6-12 месяцев, и в некоторых исследованиях описаны случаи почечной недостаточности, проявляющиеся через 2 месяца и через 10 лет после проведения трансплантации [26]. Так, согласно систематическому обзору M.J.Ellis и

соавт, ХБП развивается у значительной доли пациентов, выживаемость которых составила более 100 дней после ТКМ. В результате анализа 26 публикаций, авторы пришли к мнению о необходимости дальнейших проспективных исследований с включением контрольной группы, с целью получения более обширных данных о частоте ХБП и факторов риска развития данной патологии после ТКМ [20].

По данным литературы, основные факторы риска, влияющие на функциональное состояние почек после трансплантации костного мозга, являются: острая или хроническая реакция трансплантат против хозяина, вид проведенной трансплантации, половая принадлежность, возраст больного, исходное функциональное состояние почек, лекарственная токсичность и развитие веноокклюзионной болезни печени [71], [3]. В 2012 году компания KDIGO (Международные рекомендации лечения пациентов с хронической болезнью почек) предложила рассматривать почечную недостаточность, связанную с заболеванием крови, как особый вид ХБП, требующий регулярного мониторинга мочи, артериального давления и расчета скорости клубочковой фильтрации [66].

Патогенез повреждения почек, в условиях трансплантации костного мозга, представлен функциональными и структурными изменениями почечного аппарата. В клинической практике данные нарушения представлены сосудистыми (гипертензия, тромботическая микроангиопатия), клубочковыми (альбуминурия, гломеруллопатии) и тубулоинтерстициальными повреждениями [13]. Основной неизбежный патофизиологический механизм заключается в развитии нефротоксических реакций в результате использования лекарственных препаратов с развитием блокады внутриклеточных метаболических и транспортных процессов почек. Другие звенья патогенеза участвующие в развитии почечной недостаточности представлены изменениями почечной гемодинамики и гормональной регуляторной системы почек [10]. Диагностика заболевания почек в условиях ТКМ в целом не отличается от рутинного исследования в нефрологической практике, где основным методом исследования определения нарушения функции почек является расчет скорости клубочковой фильтрации, позволяющий оценить степень повреждения почек [62]. Одним из особенностей у больных с острым лейкозом является затруднительная оценка клинических симптомов в связи с конкурирующими симптомами основного заболевания. К тому же, проведение дополнительных методов исследования в ранний посттрансплантационный период, таких как биопсия почек, ограничены ввиду развития тяжелой тромбоцитопении, осложнений после ТКМ и отягчающим общим состоянием больных. Таким образом, в результате анализа зарубежной и отечественной литературы, мы попытались сосредоточиться на наиболее изученных и известных почечных нарушениях, развивающихся после трансплантации костного мозга.

### Острое почечное повреждение

Согласно нескольким исследованиям, острое повреждение почек, развившееся после ТКМ представляет собой наиболее серьезное осложнение, поскольку во многом определяет прогноз заболевания [90], [50], [12], [22], [1]. Так по данным литературы имеются крупные исследования по изучению выживаемости пациентов с ОПП после ТКМ. По данным систематического обзора и метаанализа проведенного в США, включающего 36 когортных исследований, было определено, что частота ОПП среди пациентов, перенесших ТКМ, в настоящее время остается высокой и связана с повышенной краткосрочной и долгосрочной смертностью больных [45].

Недавнее исследование *N.L. Wu и соавт.* включавшее 7108 пациентов перенесших аллогенную или аутологичную ТКМ и 4081 из которых имели 2 летнюю посттрансплантационную выживаемость, показало, что пациенты, выжившие после ТКМ больше, в течении 5 лет подвергались риску развития и даже смерти в результате острого почечного повреждения и ХБП в сравнении с онкологическими больными без ТКМ [91]. Также схожие данные были получены *Shingai N и соавт.*, где выживаемость больных после ТКМ в случае развития острой дисфункции почек в период до приживления трансплантата составила 56,5% [88].

Общая распространенность острых повреждений почек после ТКМ в мире составляет примерно от 12-66%, из которых около 4% больных требуют проведения заместительной почечной терапии [45]. По исследованиям ученых *S. Hingorani и соавт.*, критерием ОПП после ТКМ считают увеличение креатинина на 26,5 мкмоль / л в течение 48 часов или увеличение креатинина на 50% от исходного уровня в течение 7 дней [88].

Этиология развития ОПП после ТКМ мало изучена, поскольку нефробиопсия у данной категории больных выполняется редко, ввиду высокого риска кровотечения. Патофизиология острого повреждения почек определяется на основании клинических и лабораторных данных. Наиболее частыми причинами ОПП являются преренальные – 51%; острый тубулярный некроз встречается в 38%, интерстициальные поражения – в 4%, острый гломерулонефрит – в 4%, постренальные причины – в 3% случаев [40], [59].

Кроме того, по данным литературы авторы выделяют ранний и поздний периоды почечной недостаточности после ТКМ [75]. Ранний период повреждения почек в условиях ТКМ встречается у 20% больных и сопряжен с более неблагоприятным прогнозом. ОПП в раннем периоде развивается в период недостаточности костного мозга до приживления трансплантированных гемопоэтических стволовых клеток в течении 30 дней под влиянием факторов: острая реакция «трансплантат против хозяина» [58], [48], веноокклюзионная болезнь печени [49-50], лекарственная токсичность [95], [81] и сепсис [23], [82]. Другая форма острой почечной недостаточности развивается в течении 100 дней после ТКМ и встречается примерно у 70% больных. Таблица 1, 2.

Таблица 1.

**Факторы риска и механизм повреждения острой почечной недостаточности до 30 дней после ТКМ**

Ранний период	Механизм повреждения почек
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	Острое повреждение почек, снижение внутрисосудистого объема, выброс цитокинов, воспалительное и иммуноопосредованное повреждение почек
Сепсис	Провоспалительные факторы «токсичной септической» крови ведут к повреждению канальцев почек и тубулярной дисфункции
Веноокклюзионная болезнь печени	Повышение концентрации вазодилатирующих факторов → компенсаторное сужение сосудов почек → снижение почечного кровотока → повышение активности РААС → снижение скорости клубочковой фильтрации
Лекарственная токсичность	Повреждение эндотелия, сужение сосудов почек

Таблица 2.

**Факторы риска и механизм повреждения острой почечной недостаточности в течении 100 дней после ТКМ.**

Поздний период	Механизм повреждения почек
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	Острое повреждение почек, снижение внутрисосудистого объема, выброс цитокинов, воспалительное и иммуноопосредованное повреждение почек
Тромботическая микроангиопатия	Повреждение клубочков и канальцев почек, повреждение эндотелия сосудов почек
Гломерулярное повреждение	Гломерулосклероз, интерстициальное воспаление, интерстициальный фиброз, атрофия канальцев.
Инфекция	Воспалительное повреждение канальцев почек
Синдром лизиса опухоли	Осаждение кристаллов фосфата кальция и уратов, вазоконстрикция почечных артериол

В зависимости от времени восстановления почек острая почечная недостаточность подразделяется на три периода: 1) преходящее ОПП, которое разрешается менее чем за 48 часов, 2) стойкое ОПП, когда дисфункция почек длится более 48 часов, 3) определенное ОПП, когда повреждение почек сохраняется с 7 до 90 дня. Через 90 дней почечная недостаточность считается хронической болезнью почек [94]. Так, в недавнем метаанализе проведенном *Swetha Rani Kanduri совместно с соавт.*, были определено что скорость выздоровления от ОПП после ТКМ зависит от тяжести ОПП [46]. Авторы пришли к мнению, что необходимы дальнейшие исследования с целью рационализации оптимального подхода к восстановлению почек после ОПП в условиях ТКМ. Кроме того, широко используемым в современной нефрологической практике критериям диагностики и стратификации тяжести ОПП (AKIN – acute kidney injury network; RIFLE-risk, injury, failure, end stage renal disease) отдано предпочтение лишь в публикациях последнего времени, касающихся эпидимиологии ОПП после ТКМ, что подтверждает актуальность исследований заболеваемости и факторов риска ОПП при ТКМ [7], [36], [68], [76], [31], [96].

**Нефротический синдром**

Нефротический синдром после ТКМ является редким осложнением с частотой развития до 1% [17]. В настоящее время в мире имеются лишь несколько серий описания случаев нефротического синдрома после ТКМ [86], [11]. По мнению ученых, у реципиентов ТКМ, которые преодолели ОПП, в течение нескольких лет развивается нефротический синдром, который предположительно ассоциирован с хронической

реакцией «трансплантат против хозяина» [86]. Клиническая картина реципиентов ТКМ с нефротическим синдромом представлена отечным синдромом и изменениями лабораторных данных в виде гипоальбуминемии и протеинурии. При этом нефротический синдром может сопровождаться почечной недостаточностью или развиваться без неё. По данным зарубежных авторов, посттрансплантационный нефротический синдром диагностируется с помощью биопсии почек [6]. По данным литературы в большинстве случаев выявляли морфологические признаки мембранозной нефропатии с субэпителиальными отложениями, комплексы антиген антитело, которые верифицировались как почечная форма реакции «трансплантат против хозяина», диффузный пролиферативный гломерулонефрит, ANCA-гломерулонефрит, фокально сегментарный гломерулосклероз и IgA нефропатия [64]. В основе купирования нефротического синдрома лежит лечение хронической РТПХ, которая чувствительна к невысоким дозам стероидов [37]. В некоторых случаях, при отсутствии положительной динамики, используя ингибиторы кальциневрина, приводящие к разрешению нефротического синдрома. В литературе имеются сведения о разрешении нефротического синдрома с частично благоприятным прогнозом, однако результаты о долгосрочных наблюдениях посттрансплантационного нефротического синдрома в мировой литературе малоизвестны.

**Тромботическая микроангиопатия**

По последним данным, заболеваемость тромботической микроангиопатией после трансплантации костного мозга составляет около 30%,

где уровень смертности превышает 80% [89], [51]. Последние диагностические критерии ТМА представлены гемолитической анемией, тромбоцитопенией, повышением уровня лактатдегидрогеназы, наличие шистозитов в периферической крови и отрицательной пробой Кумбса [69], [24]. Основой развития ТМА считают повреждение эндотелия сосудов, вызванное РТПХ, иммуносупрессивной терапией и посттрансплантационными инфекциями [43], [87], [53], [32], [38]. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при тромботической микроангиопатии, имеет в большинстве случаев неблагоприятный исход, особенно в отношении почек, учитывая то, что почка является одним из наиболее уязвимых органов в условиях альтерации микрососудистого русла в раннем посттрансплантационном периоде [25]. Так, в исследовании проведенном учеными *Epperla N. u соав.*, выявлено, что среди 23 665 реципиентов ТКМ трехлетняя кумулятивная заболеваемость ТМА составила 3%, и была связана с более высокой смертностью и потребностью в заместительной почечной терапии [21]. По данным недавнего исследования *Ang Li u соавт.*, исследовали связь между ТМА и началом ХБП в течение 5 лет, где авторы пришли к выводу, что выжившие пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга с ТМА в анамнезе, имели повышенный риск развития хронической болезни почек [54]. В другом исследовании проведенном *Merve P.*, кумулятивная частота нарушения функции почек через 6 месяцев была самой высокой среди пациентов с определенной ТМА и самой низкой среди пациентов без ТМА [72]. По данным литературы, причины почечной ТМА разнообразны. Некоторые авторы полагают, что ТМА с поражением почек развивается при использовании ингибиторов кальциневрина для профилактики РТПХ. Так по данным одного исследования *Akiko Mii u соавт.*, лечение реципиентов ТКМ с ТМА и поражением почек проводилось с использованием увеличенной дозы преднизолона, что привело к улучшению функции почек и подтвердило генез почечной ТМА обусловленной почечной РТПХ [63]. Диагностика повреждения почек ассоциированной с ТМА в настоящее время имеет определенные сложности, в виду высокого риска развития кровотечения у реципиентов ТКМ. При этом, в некоторых исследованиях описаны результаты проведения нефробиопсии у больных с диагностированной ТМА, где во многих случаях выявляли патологические изменения в почках [61]. Характерные морфологические особенности заключались в наличие тромбов в клубочках, с вовлечением артериол и междольковых артерий и в некоторых случаях некроза канальцев [93], [60].

#### **Хроническая болезнь почек**

ХБП является распространенным заболеванием у больных перенесших трансплантацию костного мозга с развитием примерно через 100 дней. Результаты недавних исследований, проведенных *Lugthart, G., u соав.*, определили, что у 27% пациентов с ТКМ в течении десяти лет развилась ХБП, при этом у 7% присутствовала протеинурия [56]. Кроме того, по данным

исследований, реципиенты ТКМ, у которых наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации или другие признаки хронического поражения почек, подвергались дополнительным факторам риска дальнейшего прогрессирования хронической болезни почек. По мнению зарубежных авторов, независимые факторы риска прогрессирования заболевания почек являются рецидив основного заболевания, лекарственная токсичность, РТПХ, ТМА, гломерулонефрит, артериальная гипертензия и сахарный диабет [4], [14]. Так, по результатам исследования ученой *Hingorani* и соавт., где изучали когорту из 434 взрослых, определили, что наибольшее снижение функции почек у реципиентов ТГСК наблюдалось через один год после трансплантации костного мозга. И по мере того, как снижалась скорость клубочковой фильтрации, возрастал риск смертности [35]. Кроме того, по данным литературы имеется повышенный интерес к изучению долгосрочных исходов заболевания почек у больных перенесших ТКМ, о чем свидетельствуют ряд исследований [74], [15], [57], [16]. Так, по результатам исследования *Shimoj* уровень креатинина крови больных, перенесших ТКМ, увеличивался с течением времени, достигнув 34% через 10 лет [77]. Некоторые авторы полагают, что независимыми факторами риска ведущему к прогрессированию ХБП у реципиентов ТКМ являются артериальная гипертензия и возраст [30].

#### **Заключение**

Таким образом, реципиенты ТКМ находятся в группе высокого риска развития почечных нарушений, что вызвано самой трансплантацией и осложнениями после трансплантации. Анализ обзора литературы, позволил сформулировать представления о мультифакториальности, существенной заболеваемости и неблагоприятном влиянии почечных нарушений на течение и прогноз заболевания. Почечные нарушения у пациентов перенесших ТКМ во всем мире характеризуется поздней выявляемостью, тенденцией к хронизации и инвалидизацией. Реципиенты ТКМ, страдают различными заболеваниями почек на протяжении всего клинического периода после ТКМ, где наиболее серьезное осложнение представляет собой острое почечное повреждение. Кроме того, в дальнейшем, у некоторых реципиентов ТКМ, которые преодолевают ОПП, с течением времени развивается нефротический синдром в результате хронической реакции «трансплантат против хозяина». И в итоге, у тех пациентов, которые перенесли вышеуказанные события развивается с течением времени хроническая болезнь почек.

Важно отметить, что по мере того как увеличивается количество выполненных трансплантаций костного мозга во всем мире, увеличивается бремя болезней почек, о чем свидетельствуют ряд зарубежных исследований. Вместе с тем на данный момент в мире нет утвержденных методов лечения осложненной заболевания почек после трансплантации костного мозга, что делает актуальной проблему выявления, профилактики и поиска новых методов диагностики и лечения. Изучение нарушений функционального состояния почек, связанных с трансплантацией костного

мозга, безусловно, требует дальнейших обширных исследований. В этой статье мы попытались сосредоточиться на наиболее широко изученных повреждениях почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга. Со своей стороны, мы надеемся, что наша работа дополнит данные о частоте и рисках развития почечных нарушениях после ТКМ.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

### Литература:

- Abramson M.H., Gutgarts V., Zheng J., Maloy M.A., Ruiz J.D., Scordo M., Jaimes E.A., Sathick I.J. Acute Kidney Injury in the Modern Era of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep. ;16(9):1318-1327. doi: 10.2215/CJN.19801220. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34135023; PMCID: PMC8729581.
- Abudayyeh A., Wanchoo R. Kidney Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in chronic kidney disease*, 29(2). (2022). 103–115.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.11.003>
- Amanda DeMauro Renaghan, Edgar A. Jaimes, Jolanta Malyszko, Mark A. Perazella, Ben Sprangers, Mitchell Howard Rosner. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *CJASN* Feb 2020, 15 (2) 289-297. DOI:10.2215/CJN.08580719
- Amin R., He R., Gupta D., Zheng W., Burmakin M., Mohammad D.K., DePierre J.W., Sadeghi B., et al. The kidney injury caused by the onset of acute graft-versus-host disease is associated with down-regulation of  $\alpha$ Klotho // *International immunopharmacology*, 2020. 78, 106042. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106042>.
- Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation // *Intern Med.* 2018. 57(11):1503-1508. doi:10.2169/internalmedicine.9838-17
- Bai M.C., Wu J.J., Miao K.R., Zhu J.F., Mao H.J. Nephrotic syndrome in syngeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A case report // *World J Clin Cases.* 2021 Jan 26. 9(3):614622. doi:10.12998/wjcc.v9.i3.614. PMID: 33553399; PMCID: PMC7829719
- Bhasin B., Ber Ce P., Szabo A., Chhabra S., D'Souza A. Correlates and Outcomes of Early Acute Kidney Injury after Hematopoietic Cell Transplantation // *Am J Med Sci.* 2021 Jul. 362(1):72-77. doi: 10.1016/j.amjms.2021.03.013. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33812909.
- Bognàr T.T., Bartelink I.I. et al. Association between the magnitude of intravenous busulfan exposure and development of hepatic veno-occlusive disease in children and young adults undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Transplant Cell Ther.* 2022 Jan 19:S2666-6367(22)00033-1. doi: 10.1016/j.jtct.2022.01.013. Epub ahead of print. PMID: 35065280.
- Bridoux F., Cockwell P., Glezerman I., Gutgarts V., Hogan J.J., Jhaveri K.D., Joly F., Nasr S.H., Sawinski D., Leung N. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nature reviews // Nephrology*, 2021. 17(6), 386–401. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00405-7>
- Brinkerhoff B.T., Houghton D.C., Troxell M.L. Renal pathology in hematopoietic cell transplant recipients: a contemporary biopsy, nephrectomy, and autopsy series // *Mod Pathol.* 2016 Jun. 29(6):637-52. doi: 10.1038/modpathol.2016.61. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27015134
- Brkamp K., Doyle A.M., Bloom R.D., Bunin N., Tomaszewski J.E., Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 1(4), 685-694.
- Calvo C., Ronceray L., Dhédin N., Buechner J., Troeger A., Dalle J.H. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia: Special Considerations and Challenges // *Front Pediatr.* 2022 Jan 11; 9:796426. doi:10.3389/fped.2021.79646. PMID: 35087777; PMCID: PMC8787274.
- Chan G.S., Lam M.F., Au W.Y., Chim S., Tse K.C., Lo S.H., Fung S.H., Lai K.N., Chan K.W. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after haematopoietic stem cell transplantation // *Nephrology*, 2008, 13: 322-330. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00915>
- Chang E., Iukuridze A., Echevarria M., Teh J.B., Chanson D., Ky B., Chow E.J., Nakamura R., Lindenfeld L., Armenian S.H. Feasibility and Acceptability of Using a Telehealth Platform to Monitor Cardiovascular Risk Factors in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors at Risk for Cardiovascular Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020. Jun. 26(6): 1233-1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.027. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32171884.
- Chow E.J., Cushing-Haugen K.L., Cheng G.S. et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors // *J Clin Oncol.* 2017. 35(3): 306313. doi:10.1200/JCO.2016.68.8457
- Cohen E.P., Pais P., Moulder J.E. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation // *Semin Nephrol.* 2010. 30(6): 627634. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.09.010
- Colombo A.A., Rusconi C., Esposito C., Bernasconi P., Caldera D., Lazzarino M., Alessandrino E.P. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease // *Transplantation.* 2006 Apr 27. 81(8):1087-92. doi: 10.1097/01. tp.0000209496. 26639.cb. PMID: 16641591.
- DeFilipp Z., Advani A.S., Bachanova V., Cassaday R.D., Deangelo D.J., Kebriaei P., Rowe J.M., Seftel M.D., Stock W., Tallman M.S. et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Nov. 25(11):2113-2123. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.014. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446198.

19. *Detrait M., de Berranger E., Dulery R., Ménard A.L., Thépot S., Toprak S.K., Turlure P., Yakoub-Agha I., Guillaume T.* Insuffisance rénale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)] // *Bulletin du cancer*, 2020. 107 (1S), S28S35. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.05.002>
20. *Ellis M.J., Parikh C.R., Inrig J.K., Kanbay M., Patel U.D.* Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review // *Am J Transplant.* 2008 Nov; 8(11):2378-90. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.
21. *Epperla N., Li A., Logan B., Fretham C., Chhabra S., Aljurf M., Chee L., Copelan E., Freytes C.O., Hematti P., Lazarus H.M. et al.* Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Br J Haematol.* 2020 Jun. 189(6):11711181. doi:10.1111/bjh.16457. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124435; PMCID: PMC7726817
22. *Erez D.L., Denburg M.R., Afolayan S., Jodele S., Wallace G., Davies S.M., Seif A.E., Bunin N., Laskin B.L., Sullivan K.E.* Acute Kidney Injury in Children after Hematopoietic Cell Transplantation Is Associated with Elevated Urine CXCL10 and CXCL9 // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jul. 26(7):1266-1272. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.024. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165324; PMCID: PMC7306432.
23. *Foord A.M., Cushing-Haugen K.L., Boeckh M.J., Carpenter P.A., Flowers M.E.D., Lee S.J. et al.* Late infectious complications in hematopoietic cell transplantation survivors: a population-based study // *Blood Adv.* 2020 Apr 14.4(7): 12321241. doi:10.1182/bloodadvances.2020001470. PMID: 32227211; PMCID: PMC7160274.
24. *Gavrillaki E., Ho V.T., Schwaeble W., Dudler T., Daha M., Fujita T., Jodele S.* Role of the lectin pathway of complement in hematopoietic stem cell transplantation-associated endothelial injury and thrombotic microangiopathy // *Exp Hematol Oncol.* 2021 Dec 19. 10(1): 57. doi: 10.1186/s40164-021-00249-8. PMID: 34924021; PMCID: PMC8684592.
25. *Gavrillaki E., Touloumenidou T., Sakellari I., Batsis I., Mallouri D., et al.* Pretransplant Genetic Susceptibility: Clinical Relevance in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Thromb Haemost.* 2020 Apr; 120(4):638-646. doi: 10.1055/s-0040-1702225. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32131130.
26. *Gavrillaki E., Sakellari I.* Kidney Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: In Search of the Truth. *Acta haematologica*, 2020. 143(5), 405–406. <https://doi.org/10.1159/000504523>
27. *Gillis L., Morisset S., Billaud G., Ducastelle-Leprêtre S., Labussière-Wallet H., Nicolini F.E., Barraco F., Detrait M., Thomas X., Tedone N. et al.* Lyon BK virus Study group. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 2014 May. 49(5):664-70. doi: 10.1038/bmt.2013.235. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24488049.
28. *Glezerman I.G., Jhaveri K.D., Watson T.H., Edwards A.M., Papadopoulos E.B., Young J.W., Flombaum C.D., Jakubowski A.A.* Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2010. 16(7), 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.006>
29. *Gudsoorkar P., Langote A., Vaidya P., Meraz-Muñoz A.Y.* Acute Kidney Injury in Patients With Cancer: A Review of Onconephrology // *Advances in chronic kidney disease*, 2021. 28(5), 394–401.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.008>
30. *Gurbanov A., Gülhan B., Kuşkonmaz B., Okur F. V., Ozaltın F., Düzova A., Çetinkaya D.U., Topaloglu R.* Predictors of kidney complications and analysis of hypertension in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2022. 10.1007/s00467-022-05599-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05599>
31. *Gutiérrez-García G., Villarreal J., Garrote M., Rovira M., Blasco M., Suárez-Lledó M., Rodríguez-Lobato L.G., Charry P., Rosiñol L., Marín P., Pedraza A. et al.* Impact of severe acute kidney injury and chronic kidney disease on allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a retrospective single center analysis // *Bone marrow transplantation*, 2020. 55(7), 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0843-3>
32. *Hildebrandt G.C., Chao N.* Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation // *Br J Haematol.* 2020 Aug. 190(4):508-519. doi: 10.1111/bjh.16621. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32319084; PMCID: PMC7496350
33. *Hingorani S.* Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation // *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2256-67. doi: 10.1056/NEJMra1404711. PMID: 27276563
34. *Hingorani S., Finn L.S., Pao E., Lawler R., Schoch G., McDonald G.B., Najafian B., Sandmaier B., Gooley T.* Urinary elafin and kidney injury in hematopoietic cell transplant recipients // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jan 7;10(1):12-20. doi: 10.2215/CJN.01840214. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25388519; PMCID: PMC4284403
35. *Hingorani S., Pao E., Stevenson P., Schoch G., Laskin B.L., Gooley T., McDonald G.B.* Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7. 13(6):866-873. doi: 10.2215/CJN.10630917. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29669818; PMCID: PMC5989688.
36. *Hingorani S.R., Seidel K., Pao E., Lawler R., McDonald G.B.* Markers of coagulation activation and acute kidney injury in patients after hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 2015. 50(5):715-720. doi:10.1038/bmt.2015.2
37. *Hogan J.J.* A Case of Nephrotic Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplantation // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun 8. 15(6):873-875. doi:



- 10.2215/CJN.00100120. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144100; PMCID: PMC7274296
38. Imus P.H., Tsai H.L., DeZern A.E., Jerde K., Swinnen L.J., Bolaños-Meade J., Luznik L., Fuchs E.J., Wagner-Johnston N. et al. Thrombotic Microangiopathy after Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Dec. 26(12):2306-2310. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.018. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961372; PMCID: PMC7686062
39. Inamoto Y., Lee S.J. Late effects of blood and marrow transplantation // *Haematologica.* 2017. 102(4):614-625. doi:10.3324/haematol.2016.150250
40. Ito Y., Hino T., Honda A., Kurokawa M. Fluoroquinolones for BK viral complication after transplantation: Meta-analysis. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society,* 2020. 22(6), e13433. <https://doi.org/10.1111/tid.13433>
41. Jaguś D., Lis K., Niemczyk L., Basak G.W. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation-Etiology, management, and perspectives // *Hematology / oncology and stem cell therapy,* 2018. 11(4), 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.07.004>
42. Jodele S., Davies S.M., Lane A., Khoury J., Dandoy C., Goebel J., Myers K., Grimley M., Bleesing J. et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults // *Blood,* 2014. 124(4), 645–653. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564997>
43. Jodele S., Sabulski A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: elucidating prevention strategies and identifying high-risk patients // *Expert Rev Hematol.* 2021 Aug. 14(8):751-763. doi: 10.1080/17474086.2021.1960816. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34301169.
44. Kala J., Finkel K.W. *Onconeurology // Critical care clinics,* 2021. 37(2), 365–384. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.004>
45. Kanduri S.R., Cheungpasitporn W. Thongprayoon C., et al. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis // *QJM.* 2020. 113(9):621-632. doi:10.1093/qjmed/hcaa072
46. Kanduri S.R., Kovvuru K., Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Bathini T., Garla V., Vailta P., Vallabhajosyula S., Medaura J., Kashani K. Kidney Recovery From Acute Kidney Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cureus.* 2021 Jan 1. 13(1):e12418. doi: 10.7759/cureus.12418. PMID: 33659105; PMCID: PMC7847721.
47. Karagun B.S., Akbas T., Erbey F., Sasmaz İ., Antmen B. The Prophylaxis of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome with Defibrotide After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Single Center Experience // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Jan 1. 44(1):e35-e39. doi: 10.1097/MPH.0000000000002379. PMID: 34966102
48. Khaddour K., Hana C.K., Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2021 Jul 25. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725636.
49. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Feb;53(2):129-137. doi: 10.1038/bmt.2017.207. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28967899.
50. Krishnappa V., Gupta M., Manu G., Kwatra S., Owusu O.T., Raina R. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review // *International journal of nephrology,* 2016, 5163789. <https://doi.org/10.1155/2016/5163789>
51. Laberko A., Aksenova M., Shipitsina I., Khamin I., Shcherbina A., Balashov D., Maschan A. Serious Hemorrhagic Complications After Successful Treatment of Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy With Defibrotide in Pediatric Patient With Myelodysplastic Syndrome. *Frontiers in pediatrics,* 2020. 8, 155. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00155>
52. Labrador J., López-Corral L., López-Godino O., Vázquez L., Cabrero-Calvo M., Pérez-López R., Díez-Campelo M., Sánchez-Guijo F. et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus // *Bone Marrow Transplant.* 2014 May. 49(5):684-90. doi: 10.1038/bmt.2014.17. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24566710.
53. Li A., Bhatraju P.K., Chen J., Chung D.W., Hilton T., Houck K., Pao E., Weiss N.S. et al. Prognostic Biomarkers for Thrombotic Microangiopathy after Acute Graft-versus-Host Disease: A Nested Case-Control Study // *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr. 27(4):308.e1-308.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33836868.
54. Li A., Gupta R., Amos C.I., Davis C., Pao E., Lee S.J., Hingorani S.R. Thrombotic Microangiopathy Increases the Risk of Chronic Kidney Disease but Not Overall Mortality in Long-term Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther.* 2021 Oct. 27(10):864.e1-864.e5. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.027. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217847.
55. Liu S., Zhao J., Wang F. Acute kidney injury in cancer patients // *Clin Exp Nephrol.* 2021 Sep 9. doi: 10.1007/s10157-021-02131-7. Epub ahead of print. PMID: 34499266.
56. Lugthart G., Jordans C., de Pagter A., Bresters D., Jol-van der Zijde C.M., Bense J.E., van Rooij-Kouwenhoven R., Sukhai R.N., Louwerens M., Dorresteyn E.M., Lankester A.C. Chronic kidney disease ten years after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Kidney international,* 2021. 100(4), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.030>
57. Majhail N.S. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017. 10(4):220-227. doi:10.1016/j.hemonc.2017.05.009
58. Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts // *Transplant Cell Ther.* 2021 Feb. 27(2):115-124. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33017661.
59. Martínez-Valenzuela L., Draibe J., Fulladosa X., Gomà M., Gómez F., Antón P., Cruzado J.M., Torras J.

Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review // *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 26;22(5):2326. doi: 10.3390/ijms22052326. PMID: 33652638; PMCID: PMC7956739.

60. Masuzawa N., Nishimura A., Kitani T., Tamagaki K., Sugitani M., Nagoshi H., Kuroda J., Konishi E. A Case of the nephrotic syndrome in bone marrow transplantation recipient, histologically showing overlapped glomerular lesions of thrombotic microangiopathy and membranous nephropathy // *Pathol Int.* 2017 Dec;67(12):620-625. doi: 10.1111/pin.12589. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28940837.

61. Matsui H., Arai Y., Imoto H., Mitsuyoshi T., Tamura N., Kondo T., Kanda J., Ishikawa T., Imada K., Ueda Y., et al. Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG). Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT // *Blood Adv.* 2020 Jul 14. 4(13):3169-3179. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002007. PMID: 32658984; PMCID: PMC7362379

62. Matsuoka D., Hirabayashi K., Murase T., Saito S., Hidaka Y., Nakazawa Y. Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatric blood & cancer*, 2020. 67(12), e28733. <https://doi.org/10.1002/pbc.28733>

63. Mii A., Shimizu A., Yamaguchi H., Tsuruoka S. Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role of Graft-Versus-Host Disease in Renal Thrombotic Microangiopathy // *J Nippon Med Sch.* 2020 Mar 11. 87(1):7-12. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020\_87-102. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31776318

64. Mrabet S., Aicha N.B., Abdessayed N., Mokni M., Achour A. Membranous nephropathy succeeding autologous hematopoietic stem cell transplant: a case report // *BMC Nephrol.* 2018 Mar 9. 19(1):57. doi: 10.1186/s12882-018-0855-z. PMID: 29523091; PMCID: PMC5845168.

65. National Cancer Institute (NCI) website <https://www.cancer.gov>. (Дата обращения 01.01.21)

66. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification* // *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb. 39(2 Suppl 1):S1-266. PMID: 11904577

67. Niederwieser D., Baldomero H., Szer J., Gratwohl M., Aljurf M., Atsuta Y. et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey // *Bone Marrow Transplant.* 2016 Jun. 51(6):778-85. doi: 10.1038/bmt.2016.18. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26901703; PMCID: PMC4889523.

68. Parikh C.R., McSweeney P., Schrier R.W. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant // *Kidney Int.* 2005 May. 67(5):1999-2005. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00301.x. PMID: 15840050

69. Postalcioglu M., Kim H.T., Obut F., et al. Impact of Thrombotic Microangiopathy on Renal Outcomes and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation //

*Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2344-2353. doi:10.1016/j.bbmt.2018.05.010

70. Raymakers-Janssen Pama, Lilien M.R., Tibboel D., Kneyber M.C.J., Dijkstra S., van Woensel J.B.M., Lemson J., Cransberg K., van den Heuvel-Eibrink M.M., Wösten-van Asperen R.M. SKIC (Dutch Collaborative PICU Research Network). Epidemiology and Outcome of Critically Ill Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Retrospective Nationwide Cohort Study // *Crit Care Med.* 2019 Nov. 47(11):e893-e901. doi: 10.1097/CCM.0000000000003973. PMID: 31464768; PMCID: PMC6798750

71. Saddadi .F, Najafi I., Hakemi M.S., Falaknazi K., Attari F., Bahar B. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran // *Iran J Kidney Dis.* 2010 Jan;4(1):20-6. PMID: 20081300

72. Sagou K., Fukushima N., Ukai S., Goto M., Ozeki K., Kohno A. Clinical usefulness of diagnostic criteria for transplant-associated thrombotic microangiopathy // *Int J Hematol.* 2020 Nov. 112(5):697-706. doi: 10.1007/s12185-020-02963-1. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748214.

73. Sasaki K., Honda A., Shinozaki-Ushiku A., Fujioka Y., Maki H., Toyama K., Ushiku T., Kurokawa M. A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* // 2021 Jun. 100(6):1621-1622. doi: 10.1007/s00277-020-04027-0. Epub 2020 May 6. PMID: 32372148; PMCID: PMC8116304.

74. Saunders I.M., Tan M., Koura D., Young R. Long-term Follow-up of Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors: A Focus on Screening, Monitoring, and Therapeutics // *Pharmacotherapy.* 2020 Aug. 40(8):808-841. doi: 10.1002/phar.2443. PMID: 32652612

75. Sedhom R., Sedhom D., Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant // *Clin Nephrol.* 2018. 89(6):389-402. doi:10.5414/CN109276

76. Sehgal B., George P., John M.J., Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: a singlecenter experience // *Indian J Nephrol.* 2017 Jan-Feb. 27(1): 13-19

77. Shimoi T., Ando M., Munakata W., Kobayashi T., Kakihana K., Ohashi K., Akiyama H., Sakamaki H. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT // *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jan. 48(1):80-4. doi: 10.1038/bmt.2012.85. Epub 2012 May 28. PMID: 22635246.

78. Simpson E., Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019 // *Front Immunol.* 2019 Jun 5. 10:1246. doi: 10.3389/fimmu.2019.01246. PMID: 31231381; PMCID: PMC6560153.

79. Singh N., McNeely J., Parikh S., Bhinder A., Rovin B.H., Shidham G. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation // *Am J Kidney Dis.* 2013 May. 61(5):809-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.020. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23291149.

80. Singh N., McNeely J., Parikh S., Bhinder A., Rovin B.H., Shidham G. Kidney complications of hematopoietic

stem cell transplantation // *Am J Kidney Dis.* 2013 May. 61(5):809-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.020. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23291149.

81. Soskind R., Xiang E., Lewis T., Al-Homsi A.S., Papadopoulos J., Cirrone F. Initial tacrolimus weight-based dosing strategy in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation // *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Sep. 27(6):1447-1453. doi: 10.1177/1078155220959416. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32957861.

82. Stohs E., Kalil A.C. A Sepsis Screening Tool for Hematopoietic Cell Transplant Recipients Remains Elusive. // *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 8;72(7):1230-1231. doi: 10.1093/cid/ciaa221. PMID: 32133484

83. Terrier B., Delmas Y., Hummel A., Presne C., Glowacki F., Knebelmann B., Combe C. et al. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: clinical presentation, outcome and pathogenic aspects // *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May. 22(5):1369-76. doi: 10.1093/ndt/gfl795. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17255123

84. Touzot M., Elie C., van Massenhove J., Maillard N., Buzyn A., Fakhouri F. Long-term renal function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients: a single-centre study // *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb. 25(2):624-7. doi: 10.1093/ndt/gfp529. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828460

85. Tsuchimoto A., Masutani K., Omoto K., Okumi M., Okabe Y., Nishiki T., Ota M., Nakano T., Tsuruya K., Kitazono T., Nakamura M., Ishida H., Tanabe K., Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) Investigators. Kidney transplantation for treatment of end-stage kidney disease after haematopoietic stem cell transplantation: case series and literature review. *Clinical and experimental nephrology*, 2019. 23(4), 561–568. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1672-1>

86. Tsutsumi C., Miyazaki Y., Fukushima T., Yoshida S., Taguchi J., Miyake C., Miyazaki M., Kohno S., Jinnai I., Tomonaga M. Membranous nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases // *Int J Hematol.* 2004 Feb;79(2):193-7. doi: 10.1532/ijh97.03096. PMID: 15005351.

87. Vasu S., Bostic M.G., Zhao Q., Sharma N., Puto M., Knight S., Scott D., Guzman R., Kromer M., Tackett K., Lind K.E., Knill K., Watson E., Wall S.A. et al. Acute GVHD, BK hemorrhagic cystitis and age are risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adults // *Blood Adv.* 2021 Dec 21:bloodadvances.2021004933. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004933. Epub ahead of print. PMID: 34932790.

88. Wanchoo R., Stotter B.R., Bayer R.L., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation // *Curr Opin Crit Care.* 2019 Dec. 25(6):531-538. doi: 10.1097/MCC.0000000000000657. PMID: 31524721.

89. Wanchoo R., Bayer R.L., Bassil C., Jhaveri K.D. Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2018. 72(6), 857–865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.013>

90. Wanchoo R., Stotter B.R., Bayer R.L., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Current opinion in critical care*, 2019. 25(6), 531–538. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000657>

91. Wu N.L., Hingorani S., Cushing-Haugen K.L., Lee S.J., Chow E.J. Late Kidney Morbidity and Mortality in Hematopoietic Cell Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther.* 2021 May. 27(5):434.e1-434.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.02.013. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33775588; PMCID: PMC8168640

92. Wu Q., Li X., Lai Y., Peng Z., Liao Y. Chronic kidney disease after autologous stem cell transplantation: analysis of a single center experience // *Int Urol Nephrol.* 2014 Jul;46(7):1403-10. doi: 10.1007/s11255-014-0683-4. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24668138

93. Yamada R., Nemoto T., Ohashi K., Tonooka A., Horiguchi S.I., Motoi T., Hishima T. Distribution of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Comparison between Renal TA-TMA and Intestinal TA-TMA: Autopsy Study // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jan. 26(1):178-188. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.025. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31491486

94. Yang S.Y., Chiou T.T., Shiao C.C., Lin H.Y., Chan M.J., Wu C.H., Sun C.Y., Wang W.J. et al. Nomenclature and diagnostic criteria for acute kidney injury - 2020 consensus of the Taiwan AKI-task force // *J Formos Med Assoc.* 2021 Aug 23:S0929-6646(21)00363-6. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.005. Epub ahead of print. PMID: 34446340

95. Yoshimura K., Kimura S.I., Kawamura M., Kawamura S., Takeshita J., Yoshino N., Misaki Y., Gomyo A., Matsumi S., et al. Chronic liver graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients during tapering or after stopping calcineurin inhibitors // *Int J Hematol.* 2021 Dec. 114(6):674-681. doi: 10.1007/s12185-021-03202-x. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34378178

96. Zager R.A., O'Quigley J., Zager B.K., Alpers C.E., Shulman H.M., Gamelin L.M., Stewart P., Thomas E.D. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients // *Am J Kidney Dis.* 1989 Mar;13(3):210-6. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80054-x. PMID: 2645771.

97. Zeiser R., Teshima T. Nonclassical manifestations of acute GVHD // *Blood*, 2021. 138(22), 2165–2172. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012431>

#### Контактная информация:

**Мурзахметова Айгерим Оразбаевна** – докторант Ph.D по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Туркестан 16/4

**E-mail:** sapen4ic@mail.ru

**Телефон:** 7 707 4000 978