

© Е.В.Бурнашева, Ю.В.Шагохин, И.В.Снежко, А.А.Мацуга, 2018

УДК 616.61-02 : 615.277.3

Для цитирования: Бурнашева Е.В., Шагохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. Нефрология 2018; 22 (5): 17-24. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24

For citation: Burnasheva E.V., Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 17-24 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24

Е.В. Бурнашева^{1,}, Ю.В. Шагохин¹, И.В. Снежко¹, А.А. Мацуга^{1,2}*

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹Отделение гематологии Ростовского государственного медицинского университета; ² отделение гематологии городской больницы №7, г. Ростов-на-Дону, Россия

E.V. Burnasheva¹, Y.V. Shatokhin¹, I.V. Snezhko¹, A.A. Matsuga^{1,2}

KIDNEY INJURY IN CANCER THERAPY

¹ Hematology department of Rostov State Medical University; ² Hematology unit of City hospital №7, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Поражение почек является частым и значимым осложнением онкологических заболеваний и противоопухолевой терапии. Его спектр достаточно широк и может быть обусловлен как непосредственно опухолевой инфильтрацией и повреждением почечной ткани метаболитами опухолевых клеток, гломерулярным поражением, так и нефротоксическим действием лекарственных препаратов, лучевой терапии. Кроме того, следует учитывать риски, связанные с осложнениями после трансплантации костного мозга (ТКМ), инфекциями на фоне иммуносупрессии (включая сепсис), синдромом лизиса опухоли. Химиотерапевтические препараты часто приводят к развитию острого повреждения почек, но обладают потенциальной возможностью формирования хронической болезни почек у больных со злокачественными новообразованиями. В данной статье обсуждаются факторы риска развития повреждения почек у онкологических пациентов. Их подразделяют на две группы. К системным относят снижение объема циркулирующей крови, инфильтрацию почечной ткани опухолевыми клетками, диспротеинемии, электролитные нарушения. Локальными (почечными) факторами риска являются нарушения микроциркуляции, биотрансформация препаратов с образованием активных форм кислорода, высокая концентрация нефротоксичных веществ в проксимальных канальцах и чувствительность последних к ишемии. Лекарственно-обусловленные факторы риска включают: необходимость длительного применения высоких доз комбинации препаратов цитотоксического действия, прямое цитотоксическое влияние не только самих химиотерапевтических средств, но и их метаболитов, плохую растворимость с образованием внутриканальцевых преципитатов. Ранняя диагностика, своевременная профилактика и лечение данных осложнений позволяют значительно улучшить неонкологические результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: химиотерапия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, нефротоксичность

ABSTRACT

Kidney injury is a frequent and significant complication of cancer and cancer therapy. The kidneys are susceptible to injury from malignant infiltration, damage by metabolites of malignant cells, glomerular injury, nephrotoxic drugs including chemotherapeutic agents. Also bone marrow transplantation complications, infections with immune suppression (including septicemia), tumor lysis syndrome should be taken into account. Chemotherapeutic agents are a common cause of acute kidney injury but can potentially lead to chronic kidney disease development in cancer patients. This article summarizes risk factors of acute kidney injury in cancer patients. Risk factors are divided into two groups. The systemic are decrease of total circulating blood volume, infiltration of kidney tissue by tumor cells, dysproteinemia, electrolyte disturbances. The local (renal) risk factors are microcirculation disturbances, drugs biotransformation with formation of reactive oxygen intermediates, high concentration of nephrotoxic agents in proximal tubules and its sensitivity to ischemia. Drug-related risk factors include: drugs combination with cytotoxic effect high doses long term use necessity, direct cytotoxic effect of not only chemotherapeutic agents but also its metabolites, mean solubility forming intratubular precipitates. Early diagnosis, timely prevention and treatment of these complications provide significantly improve nononcologic results of treatment.

Keywords: chemotherapy, acute kidney injury, chronic kidney disease, nephrotoxicity

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа онкологических заболеваний в течение последних десятилетий требует разработки новых лекарственных препаратов и способов

* Бурнашева Е.В. 344022 Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: +7 863-201-44-25, моб. +7 918-557-63-18

воздействия на опухолевые клетки, в ряде случаев – интенсификации схем химиотерапии. Наряду с успехами, достигнутыми в лечении опухолевых заболеваний, достаточно большую проблему составляет токсичность проводимого лечения. Поражение почек, развивающееся у онкологических пациентов, может приводить к изменению или

повышению концентрации лекарственных препаратов, тем самым усиливая их токсичность, удлинению сроков госпитализации и увеличению смертности.

Спектр поражения почек при опухолевых заболеваниях достаточно широк и может быть обусловлен как непосредственно опухолевой инфильтрацией и повреждением почечной ткани метаболитами опухолевых клеток, гломерулярным поражением, так и нефротоксическим действием лекарственных препаратов, лучевой терапии. Кроме того, следует учитывать риски, связанные с осложнениями после трансплантации костного мозга (ТКМ), инфекциями на фоне иммуносупрессии (включая сепсис), синдромом лизиса опухоли [1–3].

Химиотерапевтические препараты являются частой причиной острого и хронического поражения почек у онкологических больных. Нефротоксичность преимущественно связана с поражением проксимальных, реже дистальных канальцев и клубочков [4, 5]. Острые повреждения канальцев чаще всего представлены острым тубулярным некрозом, изолированной тубулопатией, кристаллической нефропатией. Поражения межпочечной ткани развиваются в виде острого и/или хронического интерстициального нефрита. Гломерулярные поражения чаще ассоциированы с паранеопластическим синдромом или непосредственно опухолевым поражением, но могут возникать после трансплантации стволовых клеток, реже – после использования некоторых химиотерапевтических препаратов [4, 5].

К основным группам противоопухолевых препаратов относятся следующие [6]:

- алкилирующие агенты (ифосфамид, препараты платины);
- антиметаболиты (метотрексат);
- противоопухолевые антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- таргетные препараты (ингибиторы ангиогенеза, тирозинкиназ);
- другие препараты.

Наибольшей нефротоксичностью среди вышперечисленных обладают алкилирующие препараты и антиметаболиты. Помимо цитостатических средств, различные виды сопроводительной терапии у онкологических пациентов (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты, иммуноглобулины, контрастные вещества, бисфосфонаты, анальгетики, НПВС,

антикоагулянты) также могут приводить к поражению почек.

Необходимо до начала лечения оценивать факторы риска нефротоксичности полихимиотерапии, которые подразделяются на связанные с пациентом, почечные и лекарственно-обусловленные. К факторам, связанным с пациентом, относятся в первую очередь женский пол и возраст старше 65 лет. Для лиц пожилого возраста характерны редукция мышечной массы, что приводит к снижению уровня креатинина в сыворотке крови. Это маскирует изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ); уменьшение внутрисосудистого объема жидкости, способствующее повышению концентрации лекарственных препаратов. Нередко в данной когорте у больных встречается гипоальбуминемия, которая, независимо от ее происхождения (ренальная, экстраренальная), сопровождается снижением связывания лекарственного средства с белками.

Для женщин характерны более низкие значения мышечной массы и волевические характеристики разных компартментов тела, что может привести к назначению неоправданно высоких доз лекарственных средств. Неблагоприятным является также наличие предшествующих острых или хронических заболеваний почек. Пациенты с существующей хронической болезнью почек (ХБП) имеют более высокий риск развития острого повреждения почек (ОПП). Дегидратация, метаболические нарушения, приводящие к изменению рН мочи, полиморфизм генов CYP45, отвечающих за метаболизм препаратов, могут усиливать побочные эффекты цитостатиков.

Симптомы самой опухоли и побочные эффекты проводимой химиотерапии являются важными факторами риска нефротоксичности. К ним относятся:

- снижение объема циркулирующей крови при тошноте, рвоте, сердечной недостаточности, асците, сепсисе;
- инфильтрацию почечной ткани опухолевыми клетками при лимфомах и лейкозах;
- диспротеинемии, ассоциированные с различными типами почечного повреждения, включая миеломную нефропатию, болезни легких и тяжелых цепей, амилоидоз;
- электролитные нарушения, которые изолированно или как часть синдрома лизиса опухоли сопровождаются вазоконстрикцией приводящих артериол и преренальной азотемией [5, 7].

Локальными (почечными) факторами риска являются нарушения микроциркуляции, биотранс-

формации препаратов с образованием активных форм кислорода, высокая концентрация нефротоксичных веществ в проксимальных канальцах и чувствительность последних к ишемии.

Лекарственно-обусловленные факторы риска включают: необходимость длительного применения высоких доз комбинации препаратов цитотоксического действия, прямое цитотоксическое влияние не только самих химиотерапевтических средств, но и их метаболитов, плохую растворимость с образованием внутриканальцевых преципитатов (характерно, в частности, для метотрексата) [7, 8].

Способ поступления препарата в клетку также играет важную роль в развитии токсичности. Для некоторых препаратов существуют специальные органические анионные или органического катионные транспортеры (ОСТ). Другие препараты поступают из интралюминального пространства путем эндоцитоза или пиноцитоза. Генетические полиморфизмы, отвечающие за деятельность ОСТ, могут вызывать изменения концентрации препарата и приводить к усилению токсичности. Другой механизм поражения почечных канальцев обусловлен реабсорбцией высоких концентраций цитостатиков и их метаболитов из клубочкового фильтрата, что приводит к поражению клеток канальцев [7].

Острое повреждение почек на фоне химиотерапии может быть представлено преренальной, ренальной и постренальной азотемией. В то время как часть препаратов имеют единственный механизм, приводящий к почечному повреждению, другие могут вызывать его несколькими путями. В качестве специфического преренального повреждения можно привести синдром повышенной проницаемости капилляров при назначении ин-

терлейкина-2 или интерферонов. Постренальные причины довольно редки, однако описан геморрагический цистит, вызванный циклофосфамидом, приведший к возникновению внутрипузырного тромба и обструкции выходного отверстия мочевого пузыря [1, 9].

Собственные поражения почек наиболее распространены и могут быть разделены на гломерулярные, тубулярные и интерстициальные. Гломерулярные варианты не так часты, представлены в основном тромботической микроангиопатией (ТМА), вызванной антиангиогенными препаратами и гемцитабином [7, 9, 10]. Другие проявления включают фокально-сегментарный гломерулосклероз на фоне всех классов интерферона и памидроната. Гломерулярные поражения при химиотерапии представлены в табл. 1 [4].

ТМА сопровождается изменениями артериол и капилляров в виде утолщения и воспаления их стенки, отделения эндотелиальных клеток от базальной мембраны, расширения субэндотелиального пространства из-за накопления белков и продуктов распада клеток, а также образования тромбоцитарных тромбов с окклюзией просвета. Наиболее частой причиной возникновения данного гломерулярного поражения являются муцинопродуцирующие опухоли (желудок, молочная железа и легкие), лимфомы, ТКМ, лучевая терапия, химиопрепараты (ингибиторы ангиогенеза, митомицин С, гемцитабин, блеомицин, альфа-интерферон). Время возникновения ТМА – от 1 дня до нескольких месяцев после введения цитостатиков. Патогенез данного осложнения до конца не ясен. Возможно имеют значение усиление ангиогенеза, повреждение эндотелиальных клеток, а также опухолевая эмболия. Характерна нормальная активность ADAMTS-13. Специфическо-

Таблица 1 / Table 1

Гломерулярные поражения при химиотерапии Glomerular lesions in chemotherapy

Морфологические изменения	Химиотерапевтические препараты
ТМА	Митомицин С, гемцитабин, ингибиторы эпидермального фактора роста и тирозинкиназ (бевацизумаб, сунитиниб). Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин). mTOR-ингибиторы (сиролимус, темсиролимус). Лучевая терапия. Интерфероны. Антрациклины (доксорубицин, даунорубицин)
Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит	Гемцитабин, mTOR-ингибиторы
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	mTOR-ингибиторы, антрациклины
Болезнь минимальных изменений	Интерфероны, леналидомид, памидронат, антрациклины, mTOR-ингибиторы
Мембранозная нефропатия	mTOR-ингибиторы
Волчаночно-подобный нефрит	Ипилимумаб
IgA-нефропатия	mTOR-ингибиторы

Таблица 2 / Table 2

Тубулоинтерстициальные поражения при химиотерапии [7]

Tubulointerstitial lesions in chemotherapy [7]

Морфологические изменения	Химиотерапевтические препараты
Острый канальцевый некроз	Цисплатин, карбоплатин/оксалиплатин, пеметрексед, митомицин, пеностаин, золедронат
Тубулопатии, синдром Фанкони	Цисплатин, ифосфамид, стрептозоцин
Синдром потери солей	Цисплатин, азациитидин
Синдром неадекватной секреции вазопрессина	Циклофосфамид, винкристин
Нефрогенный несахарный диабет	Цисплатин, ифосфамид
Потеря магния	Цетуксимаб, пантинумаб, цисплатин
Кристалл-нефропатия	Метотрексат
Острый интерстициальный нефрит	Анти-CTLA4-антитела
Хронический интерстициальный нефрит	Препараты нитрозомочевины

го лечения нет, плазмаферез малоэффективен [7, 10].

ТМА на фоне гемцитабина характеризуется протеинурией, артериальной гипертензией. Риск ТМА повышается при длительной (более 4 мес) терапии гемцитабином, при предшествующем применении митомицина. Лечение заключается в отмене препарата, проведении плазмаобмена. Спорным остается вопрос об использовании ритуксимаба или экулизумаба в данной ситуации [7, 9, 11].

Бевацизумаб – рекомбинатное гуманизованное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов. Назначение препарата сопровождается развитием ТМА с протеинурией в 21–63%, нефротическим синдромом – в 1,8%, артериальной гипертензией – в 3–36% случаев. Цетуксимаб – еще одно моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста, характеризуется развитием выраженной гипомagneмии [10].

Тубулоинтерстициальные поражения на фоне химиотерапии встречаются наиболее часто, представлены следующими видами: острый канальцевый некроз, тубулопатии, кристаллическая нефропатия, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит (табл. 2).

Острый канальцевый некроз клинически проявляется ренальным ОПП. Однако у ряда пациентов длительность его экспозиции и задержка восстановления могут приводить к развитию ХБП.

Одним из характерных лабораторных признаков считают увеличение экскреции натрия с мочой в связи с нарушением его реабсорбции в проксимальных канальцах. Мочевой осадок содержит эпителиальные клетки почечных канальцев и эпителиальные и гранулярные цилиндры. В ряде случаев возникает необходимость проведения заместительной почечной терапии [6, 7, 11].

Применение некоторых цитостатических препаратов может также сопровождаться развитием тубулопатий. Повреждение отдельных сегментов канальцев может протекать как со снижением СКФ, так и с сохранением экскреторной функции почек. Клинически чаще всего наблюдается синдром Фанкони (СФ) – дисфункция проксимальных канальцев с нарушением реабсорбции бикарбонатов, аминокислот, глюкозы и неорганического фосфата. Основные проявления включают недиабетическую глюкозурию, фосфатурию, почечный тубулярный ацидоз. Среди цитостатических препаратов СФ наиболее часто вызывают ифосфамид и платина, в то время как к гипофосфатемии обычно приводит иматиниб [7, 8, 12].

Некоторые препараты (например цисплатин) могут также вызывать развитие «сольтеряющей почки» с повреждением проксимальных канальцев и петли Генле. В результате нарушения реабсорбции воды, натрия, калия, магния отмечаются полиурия повышенной экскрецией перечисленных ионов, выраженное уменьшение общего объема жидкости, ортостатическая гипотензия [7, 13].

Дистальный нефрон является основным местом реабсорбции магния. Гипомагнезия из-за потери магния с мочой все чаще описывается при применении новых химерных моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста, включая цетуксимаб и пантинумаб. Частота гипомagneмии на фоне лечения этими препаратами колеблется между 10% и 36%. Пероральный прием магния является первой линией терапии; однако в связи с частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, которые ограничивают приверженность пациента к лечению и не всегда эффективны, требуется его внутривенное введение. Гипомагнезия, как правило, разрешается через 4–6 нед после прекращения приема препарата [7, 8].

Вазопрессин (антидиуретический гормон) увеличивает проницаемость клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды, благодаря чему происходит выделение более концентрированной мочи. Это происходит в результате встраивания водных каналов (аквапорины-2)

в апикальную мембрану эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек. Химиотерапевтические препараты, такие как цисплатин и ифосфамид, препятствуют активации вазопрессина, что приводит к развитию нефрогенного несахарного диабета. Разрешение явлений нефрогенного несахарного диабета обычно происходит в течение от нескольких дней до нескольких недель после прекращения применения препаратов. Циклофосфамид и винкристин относятся к химиотерапевтическим агентам, которые, напротив, потенцируют высвобождение и действие вазопрессина [7, 8].

Кристаллическая нефропатия проявляется острым и/или хроническим повреждением почек вследствие преципитации и отложения депозитов кристаллов в просвете канальцев. Кристаллизации подвергается само лекарственное средство или его метаболиты, что зависит от ряда факторов, среди которых наиболее значимым является уменьшение объема внутрисосудистой жидкости. Клинические состояния, которые сопровождаются уменьшением скорости потока мочи, предрасполагают к осаждению кристаллов. ХБП (особенно с СКФ < 60 мл/мин) также увеличивает риск кристаллической нефропатии двумя путями. Во-первых, с уменьшением числа функционирующих нефронов почка более восприимчива к любому воздействию, включая кристаллическую нефропатию. Во-вторых, при уменьшении СКФ повышается сывороточная концентрация потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов. Опухоль-ассоциированная кристаллическая нефропатия в основном встречается при синдроме лизиса опухоли при лейкозах и высокоагрессивных лимфомах. Но этот тип нефропатии не зависит от вида лекарственного препарата, так как любой препарат, вызывающий быструю гибель опухолевых клеток и освобождение большого количества мочевой кислоты, может привести к отложению кристаллов мочевой кислоты в просвете канальцев [2]. Лекарственно-обусловленная кристаллическая нефропатия встречается только при применении метотрексата.

Несмотря на большое число сообщений, описывающих лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит, данная патология довольно редко встречается после применения обычных лекарственных схем. Исключения составляют новые биологические препараты – моноклональные антитела, модулирующие противоопухолевый Т-клеточный иммунитет [7, 14]. В ряде случаев острый интерстициальный не-

фрит может трансформироваться в хронический. Такая ситуация встречается, как правило, при сочетании лекарственно- и пациентспецифических факторов (избыточная концентрация препарата, применение других нефротоксичных препаратов, а также сопутствующие заболевания – такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия). Есть данные о развитии подобного эффекта в течение нескольких месяцев/лет при применении препаратов нитрозомочевины. Для них характерна дозозависимая нефротоксичность, в большей степени выраженная при применении стрептозоцина и семустина в сравнении с кармустином и ломустинном [6, 7, 12].

Однако «классическими» нефротоксичными цитостатиками являются алкилирующие препараты (ифосфамид, платина) и антиметаболиты (метотрексат). Ифосфамид широко используется для лечения различных солидных опухолей, а также ходжкинских и неходжкинских лимфом. Он является структурным аналогом циклофосфамида. Нефротоксичными свойствами обладает метаболит ифосфамида – хлорацетальдегид, вызывающий канальцевое повреждение. Важную роль в этом процессе играет также экспрессия цитохрома р450, ответственного за метаболизм ифосфамида в токсичные субстраты. Кроме того, базолатеральное поглощение ифосфамида, в отличие от циклофосфамида, происходит с помощью транспортера ОСТ-2, который нечувствителен к последнему средству. Риск ОПП при применении ифосфамида несколько меньше в сравнении с цисплатином и коррелирует с временем выведения препарата. Независимыми факторами риска его нефротоксичности являются кумулятивная доза более чем 100 г/м² и предшествующее использование цисплатина [3, 15]. Чаше, чем острый тубулярный некроз, ифосфамид вызывает изолированную проксимальную канальцевую дисфункцию, которая может проявляться либо как синдром Фанкони, либо как изолированный почечный тубулярный ацидоз. Достаточно частым осложнением терапии ифосфамидом является геморрагический цистит. Его развитие провоцирует один из метаболитов препарата, образующихся в моче, – акролеин. Антидотом является уромитексан – серосодержащее вещество (2-меркаптоэтансульфонат), которое, взаимодействуя с двойной связью в молекуле акролеина, образует стабильный нетоксичный тиоэфир. Кроме того, уромитексан ингибирует процесс образования акролеина из 4-гидрокси-метаболитов ифосфамида и тем самым снижает его концентрацию в моче [6, 8, 9].

Цисплатин назначается при большом количестве солидных опухолей и лимфомы (около 30 разновидностей опухолей). Дозозависимый острый канальцевый некроз при применении данного препарата развивается у 20–30% пациентов, как правило, между 7-м и 10-м днем после введения. Цисплатин может приводить также к изолированной проксимальной тубулопатии (синдром Фанкони, протеинурия, увеличение фосфатурии и натрийурии). Риск возникновения ХБП увеличивается у пациентов, получивших 3 цикла терапии (13,8% больных) и более (20,9% больных). Факторами риска нефротоксичности на фоне терапии цисплатином являются возраст, сопутствующая патология, статус по ECOG, снижение СКФ (СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м², по мнению ряда авторов, является абсолютным противопоказанием для назначения этого препарата) [9, 16].

Цисплатин вызывает ОПП несколькими путями. Основным механизмом является оксидативное повреждение, связанное с гидролизом ионов хлорида и образованием гидроксильных радикалов. Кроме того, оно может быть реализовано через OСТ-2. В результате эпителиоциты аккумулируют цисплатин, метаболиты которого вызывают оксидативный стресс и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, TNF- α усугубляет процессы апоптоза. Цисплатин может и непосредственно вызывать клеточную гибель, активируя ряд сигнальных путей, например синтез белка p53. Наконец, цисплатин может повреждать сосуды микроциркуляторного русла почек.

Препараты платины второго (карбоплатин) и третьего поколений (оксалиплатин) обладают меньшей нефротоксичностью за счет отсутствия иона хлорида и сниженного поглощения клетками канальцев с помощью OСТ-2. Однако в высокой дозе и у пациентов, имеющих соответствующие факторы, эти препараты могут вызвать острый канальцевый некроз [9, 15, 16].

Профилактика ОПП при использовании препаратов платины включает адекватную гидратацию и отмену всех потенциально нефротоксичных лекарственных средств. Режим, состоящий из предварительной гидратации с использованием изотонического раствора натрия хлорида из расчета 100 мл/ч в течение 12 ч до введения препарата и непрерывного введения раствора натрия хлорида во время и, по меньшей мере, в течение двух дней после лечения цисплатином, рекомендуется применять без использования диуретиков, которые могут ухудшить функцию почек. С целью профилактики нефропатии, обусловленной повышен-

ным образованием мочевой кислоты (максимальные концентрации отмечаются через 3–5 дней после введения), назначают аллопуринол или средства, вызывающие подщелачивание мочи. Другие профилактические мероприятия включают использование аналогов глутатиона – амифостина и тиосульфата натрия. Однако эти препараты не очень хорошо переносятся (могут вызывать тошноту и рвоту) и могут уменьшать противоопухолевый эффект цитостатиков.

Терапию цисплатин-индуцированного острого канальцевого некроза начинают с отмены следующей дозы препарата. Назначают препараты магния. При наличии тяжелых электролитных (гиперкалиемия) и метаболических нарушений может потребоваться проведение заместительной почечной терапии. Тиосульфат натрия и другие антиоксидантные препараты можно назначать не только для профилактики, но и для лечения острого канальцевого некроза, однако побочные эффекты и недоказанная клиническая эффективность ограничивают его применение.

Другая теоретическая возможность предотвращения нефротоксического влияния препаратов платины заключается в назначении препаратов, конкурирующих за связывание с OСТ-2, таких как циметидин, однако эта опция не была доказана клинически. Также недоказанным является и применение N-ацетилцистеина, витамина С [9, 13, 16, 17].

В настоящее время проводятся ряд клинических исследований, в которых изучают профилактическое действие ингибиторов гистоновой деацетилазы (HDAC), повышающей экспрессию костного морфогенетического белка-7 (BMP-7) посредством эпигенетической модификации [18]. Также весьма перспективными предполагаются экспериментальные исследования талидомида в сочетании с цисплатином и куркумина в сочетании с цисплатином при раке молочной железы у крыс [19]. Изучается применение в качестве химио- и радиопротектора препарата темпол, который представляет собой нитроксид пиперидина – класс стабильных свободных радикалов, которые обладают антиоксидантной активностью, защищающими клетки млекопитающих, в частности, от пероксида водорода, супероксида и третбутилгидропероксида [20].

Антиметаболит метотрексат применяют при ряде солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак яичников, а также при лимфомах и лейкомиях, кроме того, используется при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз). Механизм действия связан с ин-

гибированием дегидрофолатредуктазы – ключевого фермента фолатного пути, необходимого для синтеза пиримидина. Препарат блокирует синтез РНК и ДНК в быстроделющихся опухолевых клетках. До 90% препарата выводится почками. Метотрексат метаболизируется в два первичных производных – 7-гидрокси-MTX и 2,4-диамино-N10-метилптероиксиду, которые являются, соответственно, в 6 и 10 раз менее растворимыми в моче по сравнению с исходным препаратом. Кристаллизация этих веществ является ведущей среди механизмов повреждающего действия метотрексата, хотя прямая канальцевая токсичность также может играть определенную роль. Нефротоксичность при применении метотрексата широко варьирует: от 1,8 до 12%. В большинстве случаев пик концентрации креатинина в сыворотке крови наблюдается через 1 нед после введения препарата, с восстановлением 2–3 нед спустя, однако в некоторых ситуациях реконвалесценция может затягиваться, что увеличивает риск системной токсичности препарата, включая миелосупрессию и нейротоксичность [7, 9]. Факторы риска ОПП при применении метотрексата включают: высокие дозы препарата; концентрацию в сыворотке более 15 ммоль/л через 24 ч, 1,5 ммоль/л через 48 ч, 0,5 ммоль/л через 72 ч после введения; предшествующую ХБП, гиповолемию [9,12].

Профилактика нефротоксичности метотрексата заключается, в первую очередь, в адекватной гидратации, ощелачивании мочи (рН 6–7 повышает растворимость метотрексата и его метаболитов в 5–8 раз), применении фолината кальция (лейковорина). Последний является восстановленной формой фолиевой кислоты и используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как ее антагонисты. Лейковорин, в отличие фолиевой кислоты, не требует восстановления дигидрофолатредуктазой для превращения в тетрагидрофолат, что позволяет нормализовать нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков. Защитное действие кальция фолината проявляется только в отношении здоровых клеток. За счет указанных свойств препарат предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта [6].

Схема лечения при развитии ОПП включает назначение лейковорина, однако он не влияет существенно на уже развившийся нефротоксический эффект метотрексата. Глюкарпидаза представляет собой рекомбинантный фермент, который метаболизирует метотрексат в нетоксичные производные и снижает уровень препарата в сыворотке на 98%

за 15 мин. Очень важно помнить, что концентрация метотрексата остается низкой в течение длительного времени после использования глюкарпидазы, и большинству пациентов не требуется дополнительного ее введения. Однако на территории РФ данный препарат не зарегистрирован. Гемодиализ демонстрирует высокую эффективность в снижении концентрации метотрексата, однако, после окончания процедуры концентрация препарата быстро восстанавливается [7, 21].

Алгоритм действий при ведении онкологических пациентов, находящихся в группе риска по развитию нефротоксичности, достаточно полно сформулирован и отражен в Рекомендациях по мониторингу функции почек у онкологических пациентов Международного общества гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology (SIOG)) [15, 22]. План мероприятий включает:

- оценку сопутствующей патологии;
- адекватную гидратацию;
- оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации по одной из расчетных формул;
- коррекцию дозы для пациентов с нарушенной функцией почек перед каждым введением препарата;
- использование препаратов с наименьшей нефротоксичностью и/или антидотов для предотвращения нефротоксичности;
- избегание сочетанного назначения препаратов с потенцированием нефротоксического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевые препараты вызывают различные виды поражения почек, включающие гломерулярные, туболоинтерстициальные повреждения, электролитные нарушения, клинически проявляющиеся ОПП с возможностью трансформации в ХБП. Знание факторов риска развития нефротоксичности, связанных как с пациентом, так и с применяемыми цитостатическими препаратами, адекватная оценка экскреторной функции почек, предотвращение и своевременное лечение поражения почек на фоне противоопухолевой терапии играют важную роль в ведении пациентов с онкологическими заболеваниями. Мультидисциплинарный подход к решению данной проблемы позволит значительно улучшить результаты лечения больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Givens ML, Wethern J. Renal Complications in Oncologic Patients. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27: 283-291. doi:10.1016/j.emc.2009.01.001

2. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):16-26. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.001
3. Luciano RL, Brewster UC. Kidney Involvement in Leukemia and Lymphoma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):27-35. doi: 10.1053/j.ackd.2013.07.004
4. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):48-55. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.003
5. Perazella MA, Berns JS, Rosner MH. Cancer and the Kidney: The Growth of Onco-nephrology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):4-6. doi: 10.1053/j.ackd.2013.09.002
6. Корман ДБ. Основы противоопухолевой химиотерапии. Практическая медицина, М., 2006: 518; [Korman DB. Fundamentals of antitumor chemotherapy. Practical medicine, M., 2006: 518]
7. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1):56-63. doi: 10.1053/j.ackd.2013.06.010
8. Akilesh S, Juaira N, Duffield JS. et al Chronic Ifosfamide Toxicity: Kidney Pathology and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):843-850. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.028
9. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):64-71. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.002
10. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 2014;7:11-12. doi: 10.1093/ckj/sft135
11. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007; 8:634-641. doi: 10.1038/cddis.2017.552
12. Волкова МА. Клиническая онкогематология. Медицина, М., 2007: 1120 [Volkova MA. Clinical oncohematology. Medicine, M., 2007: 1120]
13. Ahn MJ, D'Cruz A, Vermorken JB et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncol* 2016;53:10-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.019
14. Martinez-Castelao A, Gorris JL, Bover J et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014;34(2):243-262. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455
15. Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:235-240. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.001
16. Finkel M, Goldstein A, Steinberg Y et al. Cisplatin nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2421-2424. doi: 10.1007/s00467-014-2935-z
17. Damiano S, Ciarcia R, Montagnaro S et al. Prevention of Nephrotoxicity Induced by Cyclosporine-A: Role of Antioxidants. *J Cell Biochem* 2015;116:364-369. doi: 10.1002/jcb.25022
18. Ma T, Huang C, Xu Q et al. Suppression of BMP-7 by histone deacetylase 2 promoted apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury. *Cell Death Dis* 2017;8(10):31-39
19. Kumar P, Barua CC, Sulakhiya K et al. Curcumin Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potentiates Its Anti-cancer Activity in SD Rats: Potential Role of Curcumin in Breast Cancer Chemotherapy. *Front Pharmacol* 2017;8:1-32
20. A Double Blind, Placebo Controlled Dose Range Finding Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tempol for the Reduction of Severe Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Combined Radio- and Chemotherapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03480971 First Posted: March 29, 2018
21. Skinner R, Kaplan R, Nathan PC. Renal and Pulmonary Late Effects of Cancer Therapy. *Semin Oncol* 2013;40(6):757-773. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.009
22. Lichtman SM, Wildiersb H, Launay-Vacherc V et al.

International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.004

Сведения об авторах:

Бурнашева Ева Владимировна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент. Тел.: +7-863-201-44-25, моб. +7 918-557-63-18
Eva V. Burnasheva, MD, PhD,
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine № 2, assistant. Phone: + 7 863-201-44-25, + 7 918-557-63-18

Проф. Шадохин Юрий Васильевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, заведующий кафедрой. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-928-100-75-43
Prof. Yuri V. Shatokhin, MD, PhD, DMed Sci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP, Head of the department. Phone: + 7 863-263-23-41, mobile +7 928-100-75-43

Доц. Снежко Ирина Викторовна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-928-605-96-61
Associate professor Irina V. Snezhko, MD, PhD
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29, Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP. Phone: +7 863-263-23-41, +7 928-605-96-61

Мацуга Андрей Александрович,
344004, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Профсоюзная, д. 49/52. Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №7 г. Ростова-на-Дону», зав. гематологическим отделением. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, ассистент. Тел.: +7-863-263-23-41, моб. +7-918-520-46-25
Andrey A. Matsuga, MD
Affiliation: 344004, Russia, Rostov-on-Don ul. Profsoyuznaya 49/52. Municipal budgetary health care institution «City Hospital № 7 in Rostov-on-Don», head of hematological unit. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan 29. Rostov State Medical University, Department of Hematology and Transfusiology, FPK and PPP, assistant. Phone: + 7 863-263-23-41, +7 918-520-46-25

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.05.2018
Принята в печать: 27.08.2018
Article received: 25.05.2018
Accepted for publication: 27.08.2018