

14. Калинин А. Дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди // Врач. – 2002; 10: 26–9.
15. Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции – принципы диагностики и лечения // Рус. мед. журн. – 2009; 4: 246–9.
16. Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром // Анналы хир. гепа- тол. – 2006; 1: 28–33.
17. Орлов С.Ю. Исследование функционального состояния сфинктера Одди при помощи эндоскопической папиллосфинктероманометрии // Мед. помощь. – 1995; 2: 23–6.
18. Федоров Н.Е., Немцов Л.М., Солодков А.П. и др. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Тер. гастро- энтерол. – 2003; 1: 53–6.
19. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. и др. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и лечение // Леч. врач. – 2004; 4: 34–8.
20. Прудков М.И., Титов К.В. Холецистогенная киста после мукоклазии желчного пузыря как причина постхолецистэктомического синдрома // Вестн. хирургии. – 2001; 6: 79–80.
21. Ситенко В.М., Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром и повторные операции на желчных путях / М.: Медицина. – 1972; 240 с.
22. Ткаченко Е.В. Роль простагландинов и конституциональных гормонов в патогенезе хронических заболеваний гепатобилиарной системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006; 48 с.
23. Тупицин М.В. Особенности течения хронических холангитов у больных с постхолецистэктомическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006; 26 с.
24. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит / Пермь: Звезда. – 2001; 252 с.
25. Чикишева И.В. Диагностика и лечение постхолецистэктомического синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2007; 28 с.
26. Шалимов А.А. Принципы лечения постхолецистэктомического синдрома // Клин. хир. – 1989; 3: 6–10.
27. Шептулин А.А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2005; 3: 70–4.
28. Юсупова А.Ф., Валиуллина Н.М., Одинцова А.Х. Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолецистэктомического синдрома // Казанский мед. журн. – 2007; 1: 44–6.
29. Fukazawa Y., Maeda T., Kiguchi N. et al. Activation of spinal cholecystokinin and neurokinin-1 receptors is associated with the attenuation of intratracheal morphine analgesia following electroacupuncture stimulation in rats // J. Pharmacol. Sci. – 2007; 104 (2): 159–66.
30. Brühl, W. Leber-und Gallenwegserkrankungen. Stuttgart. Thieme, 1970; 356 s.
31. Cheruvu, C., Eyre-Brook I. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2002; 84 (1): 20–2.
32. Harikumar A., Kaleeckal G., Clain J. et al. Distinct molecular mechanisms for agonist peptide binding to types A and B cholecystokinin receptors demonstrated using fluorescence spectroscopy // J. Biol. Chem. – 2005; 280 (2): 1044–50.
33. Kissin, I., Bright C., Bradley E. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems // Anesth. Analg. – 2000; 91 (1): 110–6.
34. Greenough A., Cole G., Lewis J. et al. Untangling the effects of hunger, anxiety, and nausea on energy intake during intravenous cholecystokinin octapeptide (CCK-8) infusion // Physiol. Behav. – 1998; 65 (2): 303–10.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POSTCHOLECYSTECTOMIC SYNDROME

Professor **Yu. Vinnik, MD**; E. Serova, Candidate of Medical Sciences; A. Leiman; R. Andreyev; D. Trukhin

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

In different periods after cholecystectomy, pain and dyspepsia (postcholecystectomy syndrome (PCES)) recommence in 5–40% of patients. The study of the biochemical aspects of the latter holds the greatest promise for the elaboration of diagnostic criteria for PCES.

Key words: cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, terminology, classification, diagnostic criteria.

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЯМИ

И. Колина, кандидат медицинских наук,
И. Бобкова, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: ikolina@yandex.ru

Поражения почек у больных с опухолями, связанные как с самими неоплазиями, так и с их лечением, относятся к важным проявлениям болезни и требуют пристального внимания врачей. В лекции рассматриваются варианты нефропатий при злокачественных опухолях, прогностически значимые или часто встречающиеся в практике врача-интерниста, представлены особенности клинической картины и диагностики, обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению.

Ключевые слова: поражение почек при опухолях, острая почечная недостаточность, нефротоксическое действие химиопрепаратов, синдром лизиса опухоли, метаболические поражения почек при опухолях, паранеопластические нефропатии.

Взаимосвязь поражения почек со злокачественными новообразованиями представляет собой одну из актуальных и многогранных проблем внутренней медицины.

С одной стороны, это объясняется распространенностью опухолевых заболеваний с сохраняющейся отчетливой тенденцией к росту, особенно в экологически неблагоприятных регионах. По современным данным, злокачественные новообразования ежегодно уносят жизни 7 млн человек, из них более 0,3 млн – в России. Опухоли могут вызывать целый спектр поражений почек за счет прямого и непрямого воздействия.

С другой стороны, доказан повышенный риск развития различного рода злокачественных опухолей у пациентов с уже существующей хронической болезнью почек (ХБП). В частности, это касается риска возникновения рака уротелия при анальгетических нефро- и уропатиях, балканской нефропатии, нефропатии китайских трав. Кроме того, наблюдения больных, находящихся на диализе, а также пациентов, получающих терапию цитостатиками, в том числе после трансплантации почки, продемонстрировали более высокую, чем в общей популяции, частоту выявления онкологических заболеваний (саркома Капоши, опухоли ротовой полости, почек и мочевого пузыря, печени, легких, шеи и щитовидной железы и пр.). У реципиентов почечного трансплантата наиболее часто встречаются лимфомы и рак кожи. По данным L. Fried, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <55 мл/мин риск возникновения опухолей повышается на 29% (в зависимости от возраста и курения) при каждом последующем снижении СКФ на 10 мл/мин [14].

При всем многообразии почечной патологии, ассоциированной со злокачественными опухолями, по механизму развития можно выделить несколько групп нефропатий (табл. 1). *1-я группа* связана с механическим воздействием опухоли или ее метастазов (прорастание почечной паренхимы при солидных опухолях и метастазах, интерстициальная инфильтрация при лимфомах, остром лимфобластном лейкозе, обструкция

мочевых путей растущей опухолью или увеличенными лимфатическими узлами, сдавление почечных сосудов). С этими формами поражения почек наиболее часто встречаются онкологи, хирурги, урологи.

Ко 2-й группе относятся нефропатии, индуцированные лекарственной терапией опухолей. Современные химиопрепараты позволяют во многих случаях добиться успехов в лечении опухолей, платой за это становятся острые и хронические тубуло- и гломерулопатии, нередко приводящие к снижению функции почек (табл. 2). Свою лепту в «букет» лекарственных нефропатий, помимо нефротоксичных цитостатиков и радиации, вносят широко применяемые при ведении онкологических больных ненаркотические анальгетики, рентгеноконтрастные средства, часто становящиеся причиной развития острой почечной недостаточности (ОПН). К этой группе поражений почек также относят индуцированные химиотерапией нефролитоаз, уратную нефропатию и синдром лизиса опухоли (СЛО).

В 3-ю группу поражений почек входят неспецифические паранеопластические реакции при злокачественных опухолях, отличающиеся большим разнообразием клинических проявлений, – от моноорганных до системных. Поражение почек – одна из наиболее частых паранеопластических реакций, первые проявления которой нередко существенно опережают специфические признаки опухоли. Наряду с дебютирующими у взрослых синдромом Фанкони и обусловленными

паранеопластической тромбофилией тромбозами, одним из самых частых вариантов ассоциированного с опухолям поражения почек является нефротический синдром (НС), развивающийся в результате хронического гломерулонефрита (ГН) или амилоидоза.

В 4-ю группу поражений почек объединены осложнения, связанные с метаболическими нарушениями (гиперкальциемия, гипокалиемия, гиперфосфатемия и др.), также нередко приводящие к ОПН.

В целом возникающие *de novo* у онкологических больных нефропатии традиционно делятся по течению на острые и хронические, по преимущественному поражению – на клубочковые, канальцевые и сосудистые. Острые нарушения в соответствии с основным патогенетическим механизмом разделяют на пре- и постренальные, ренальные сосудистые и паренхиматозные.

Патогенез большинства ассоциированных с опухолями нефропатий сложен, возможно участие сразу нескольких факторов, часто усугубляющих повреждающее действие каждого. Поэтому ряд поражений почек при опухолях не всегда можно четко отнести к какой-либо выделенной по механизму развития группе нефропатий. Так, СЛО может развиваться как при спонтанной гибели быстрорастущих опухолевых клеток, так и при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Тромботическое поражение почек, вовлекающее и артериальное, и венозное русло, может быть обусловлено как паранеопластической тромбофилией, так и воздействием ряда лекарственных препаратов (циклоспорин, винбластин, митомицин, моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста – VEGF), а усугубляющим фактором могут служить НС или гиповолемия, развившиеся у больных в результате

Таблица 1

Виды нефропатий по механизму развития

Механизм	Нефропатии
Механическое воздействие опухоли или ее метастазов	Проращение почечной паренхимы (солидные опухоли, метастазы)
	Интерстициальная инфильтрация (лимфомы, острый лимфобластный лейкоз)
	Обструкция мочевых путей
	Сдавление почечных сосудов
Нефропатии, индуцированные лекарственной терапией опухолей	ОКН
	СЛО
	Нефролитоаз и уратная нефропатия
	Радиационный нефрит
	Острый и хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит (цисплатин, анальгетики, антибиотики и др.)
Паранеопластические нефропатии	Тромботическая микроангиопатия и мезангиолизис (циклоспорин, винбластин, митомицин)
	Паранеопластический гломерулонефрит
	Амилоидоз (AA- и AL-типа)
Осложнения, связанные с метаболическими нарушениями	Синдром Фанкони
	ОПП (гиперкальциемия, гиперурикемия и др.)
	Нефрокальциноз
	Электролитные нарушения (сольтеряющая, гипокалиемическая почка)
	CAST-нефропатия
	Тромбоз сосудов почки, ДВС-синдром

Таблица 2

Лекарственные поражения разных структур почек у онкологических больных [7–9, 17, 20, 23]

Почечные структуры	Препараты
Канальцы, интерстиций	Цисплатин, карбоплатин Метотрексат Митомицин Циклоспорин Ифосфамид Золедронат Гемцитарбин Интерфероны Производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин) Антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины и др.) Рентгеноконтрастные препараты НПВП
Клубочки	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб) Интерфероны Адриамицин Митомицин Метотрексат Гемцитарбин Производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин) Памидронат
Сосуды	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб) Гемцитабин Митомицин С Блеомицин Цисплатин

рвоты или полиурии. Спорным остается и вопрос о том, считать ли паранеопластическим синдром Шварца — Барттера, в основе которого лежит гиперпродукция антидиуретического гормона (АДГ) клетками мелкоклеточной карциномы легких, что сопровождается рядом электролитных нарушений (повышенным выделением с мочой калия, натрия со снижением их уровня в крови) с поражением почек.

Рассмотрим наиболее важные в отношении прогноза виды поражения почек при опухолях (прогностически значимые или часто встречающиеся в практике врача-интерниста), некоторые особенности их клинических проявлений, диагностики, современные подходы к лечению.

ОПН У ОПУХОЛЕВЫХ БОЛЬНЫХ

Как в общей популяции, так и при онкологической патологии перенесенная ОПН существенно ухудшает прогноз, причем не только в остром периоде нефропатии. Большинство пациентов, перенесших ОПН, впоследствии страдают ХБП, а предрасполагающая ХБП повышает частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности после перенесенной ОПН с 7,6 до 28,2% [11].

Среди самых частых причин развития ОПН у онкологических больных — острый канальцевый некроз (ОКН), мочекишечная блокада при СЛО, гиперкальциемия, острые лекарственные тубулоинтерстициальные нефропатии (ТИН) [16, 22]. Существенный вклад в развитие ОПН вносят нефротоксичные медикаменты, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), некоторые антибиотики (гентамицин, ванкомицин и др.), рентгеноконтрастные средства и антибиотики, применяемые для лечения инфекционных осложнений.

СЛО — потенциально фатальное метаболическое расстройство, сопровождающееся гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и (или) гипокальциемией с нарушением функции почек. Частота развития СЛО при неходжкинских лимфомах превышает 40%, а общая смертность при его развитии возрастает с 0,9 до 17,5% [13]. СЛО развивается при спонтанной гибели в основном быстрорастущих опухолевых клеток (лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, рак молочной железы и яичников, мелкоклеточный рак легкого) или их лизисе, индуцированном химиотерапией (в том числе высокодозной с трансплантацией стволовых клеток), применением ионизирующего облучения, эмболизацией сосудов или радиостатотной абляцией опухоли, введением моноклональных антител (ритуксимаб), интерферона (ИФН). Факторами риска развития СЛО считают наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушение функции почек. Среди механизмов развития ОПН при СЛО важное значение придают преципитации метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в почечных канальцах и паренхиме (острый нефрокальциноз) с острой обструкцией мочевыводящих путей. Профилактикой ОПН при СЛО является, в первую очередь, адекватная гидратация (более 3 л жидкости в сутки), коррекция даже небольших изменений в электролитном и водном балансе, подщелачивание мочи с поддержанием ее рН на уровне 6,5–7,0. При высоком риске развития острого почечного повреждения (ОПП) за 3 дня до и после сеансов терапии опухоли назначают аллопуринол внутрь или внутривенно с коррекцией дозы по СКФ. В качестве альтернативы аллопуринолу может использоваться уратоксидаза или ее рекомбинантная форма (расбу-

риказа) [19]. Развитие азотемии и электролитных нарушений, не отвечающих консервативной терапии, обструкция мочевыводящих путей и (или) уровень мочевой кислоты в сыворотке крови >20 мг/дл (1190 мкмоль/л) служат показаниями к приостановке цитотоксической терапии и проведению гемодиализа или гемофильтрации.

Другим метаболическим нарушением, приводящим к развитию ОПН у онкологических больных, является **гиперкальциемия** ($>2,75$ – $2,8$ ммоль/л). Она регистрируется у 15–40% больных с распространенными опухолями [3], наиболее часто встречается при миеломной болезни, раке молочной железы, почки, легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи, реже — при лимфопролиферативных заболеваниях [14]. Гиперкальциемия может развиваться в результате прямого разрушения костей метастазами опухоли, а также вследствие остеолитического подавления функции остеобластов под воздействием секреторных опухолевыми клетками паракринных факторов [16].

При раке легкого, карциномах органов головы и шеи, лимфопролиферативных заболеваниях описан механизм развития гиперкальциемии, связанный с продукцией опухолевыми клетками паратгормоноподобного белка — PTH-RP или активной формы витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и (или) реабсорбцию кальция в собирательных канальцах почек с развитием гиперкальциурии, нарушением секреции АДГ, реабсорбции воды и натрия.

Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к тяжелым гомеостатическим нарушениям, влекущим за собой снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и развитие ОПН. Пациентам с содержанием кальция в сыворотке крови $>3,25$ ммоль/л и (или) с симптомами электролитного дисбаланса необходимо безотлагательное лечение для предотвращения развития такого грозного осложнения, как асистолия. С этой целью проводится внутривенная регидратация, для повышения экскреции ионов кальция с мочой внутривенно вводят фуросемид. При лечении гиперкальциемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями и метастатическим раком молочной железы, применяют кортикостероиды, у больных раком почки и плоскоклеточным раком легкого — ингибиторы простагландинов (индометацин, ацетилсалициловая кислота).

Бифосфонаты, часто используемые для лечения гиперкальциемии, не рекомендуют больным с содержанием креатинина крови >3 мг/дл, поскольку эти препараты метаболизуются в основном почками и могут вызывать как гломерулярные (фокально-сегментарный гломерулосклероз, коллапсирующая нефропатия), так и канальцевые повреждения — ОКН, приводящие к ОПН. При имеющемся почечном повреждении необходимы титрование дозы препарата и тщательное мониторирование лабораторных показателей в процессе лечения [8, 17, 18, 21]. Нитрат галлия, используемый при рефрактерной к терапии бифосфонатами гиперкальциемии, также может вызывать повышение уровня креатинина сыворотки крови у 10% больных.

С проблемой ренальной ОПН, связанной с **опухолевой инфильтрацией** ткани почек, может встретиться любой интернист. Как правило, приблизиться к диагнозу можно уже при УЗИ, позволяющем выявить новообразование (при солидных опухолях или метастазировании) и увеличение размеров почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Наиболее часто метастазирует в почки карцинома желудка, молочной железы, легких.

Среди причин ОПН при множественной миеломе лидирует (90% случаев) **cast-нефропатия** (цилиндр-нефропатия), или «миеломная почка». Она развивается у 30–65% пациентов с плазмоклеточными дискразиями в результате взаимодействия большого количества нерабсорбированных свободных легких цепей иммуноглобулинов с белком Тамма – Хорсфалла в дистальных канальцах с их обструкцией. Развитию cast-нефропатии способствуют гиперкальциемия, дегидратация, ацидоз и применение фуросемида. Лечение направлено на уменьшение преципитации парапротеина в канальцах за счет ошелачивания мочи, коррекцию метаболических отклонений, обязательно патогенетическое лечение – химиотерапия.

У больных, подвергшихся хирургическому лечению, нередко в послеоперационном периоде развивается **пре-ренальная ОПН** в результате *ишемического повреждения почек, острой гиповолемии, ишемии-реперфузии*. При кишечной непроходимости опухолевого генеза, а также опухолях, осложненных перитонитом, может развиваться *синдром интраабдоминальной гипертензии*, который влечет за собой развитие пре- и ренальной ОПН, а часто также и полиорганной недостаточности. Показано, что нарушение почечной перфузии и падение СКФ коррелируют со степенью повышения внутрибрюшного давления. Прогноз ОПН зависит от своевременности проведения хирургической декомпрессии. Как правило, пациенты с этой патологией находятся в ведении хирургов и реаниматологов, а к врачу общей практики и нефрологу обращаются после хирургического лечения уже со сформировавшейся ХБП.

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ ОПУХОЛЕЙ. ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Поражения почек, обусловленные действием противоопухолевых препаратов, многообразны и могут быть связаны с повреждением канальцев (например, при применении производных платины, метотрексата, митомицина, циклоспорина, ифосфамида, золедроната и других препаратов) клубочков (адриамицин, митомицин, памидронат, метотрексат, гемцитабин, ИФН), сосудов (гемцитабин, митомицин С, блеомицин, антитела к VEGF) (см. табл. 2). Канальцевые поражения с развитием ОПН описаны выше. Поражение клубочков может проявляться гематурией разной степени выраженности, протеинурией (ПУ) вплоть до развития НС или их сочетанием. Морфологически возможна картина минимальных изменений (МИ) (например при использовании ИФН), тромботической микроангиопатии (ТМА) (например, при применении митомицина С, блеомицина). Производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин) способны вызвать прогрессирующий гломерулярный склероз, интерстициальный фиброз и канальцевые изменения за счет алкилирования белков канальцевого эпителия с отложением иммунных комплексов, прогрессирующие еще несколько лет после прекращения лечения.

При применении винкристина, цисплатина и алкилирующих цитостатиков может развиваться синдром неадекватной продукции АДГ с клинической картиной «сольтеряющей почки» и тяжелыми электролитными нарушениями. Риск возникновения этих осложнений в период лечения снижается при соблюдении адекватной гидратации и коррекции дозы препарата в зависимости от СКФ.

Проявлению нефротоксичности химиопрепаратов способствуют:

- снижение ОЦК (в результате потери и/или секвестрации жидкости при асците или отеках);

- сочетанное применение химиопрепаратов с другими нефротоксичными средствами (аминогликозиды, НПВП, рентгеноконтрастные препараты);
- обструкция мочевыводящего тракта (развившаяся в результате опухолевого роста или предшествовавшая заболеванию);
- нефропатия (развившаяся в результате воздействия опухоли или предшествовавшая заболеванию).

Некоторые препараты, помимо прямой нефротоксичности, могут вызывать повреждение микрососудистого русла почек, клинически манифестирующее повышением уровня креатинина сыворотки, нередко требующего диализного лечения. Так, митомицин, фторурацил, гемцитабин являются причиной развития гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Циклоспорин А, ИФН, гемцитабин, митомицин С, сунитиниб и сорафениб могут приводить к ТМА, клинически проявляющейся тяжелой гипертензией, прогрессирующим снижением функции почек, ПУ и гематурией разной степени выраженности [6]. Признаками ТМА являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Морфологически определяются уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромботические тромбы и окклюзия сосудов.

Возможно поражение сосудов более крупного калибра. Так, при применении антител к VEGF довольно часто наблюдаются развитие тромбозов артериального и венозного русла. Тромбоэмболические осложнения с поражением сосудов любого калибра могут развиваться также под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии (например, эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен, ингибиторы ароматазы) [15].

Сосудистые поражения хорошо известны не только как осложнения лечения противоопухолевыми препаратами, но и как состояния, ассоциированные непосредственно с опухолями (муцинпродуцирующие карциномы желудка, поджелудочной или предстательной железы, опухоли легких, яичников, молочных желез, почек), что связывают с выработкой опухолевыми клетками тканевого тромбопластина и других про-тромбогенных факторов. Развитию тромботических осложнений, регистрирующихся у 15% онкологических больных, способствуют обширные оперативные вмешательства, иммобилизация, использование центральных венозных катетеров, механическое сдавление сосудистого русла опухолью, применение лучевой и химиотерапии, рекомбинантного эритропоэтина и т.д. Кроме того, тромбозы, в том числе почечной вены, могут сопровождать развитие НС, особенно при паранеопластической мембранозной нефропатии (МН).

ЛУЧЕВОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Радиационный нефрит (РН) развивается через 6–12 мес после лучевой терапии опухоли, но первые клинические признаки в виде артериальной гипертензии (АГ) и (или) нарушения функции почек в сочетании с ПУ или без нее могут появиться и спустя несколько лет. Наиболее серьезным проявлением острой РН является ОПН, в ряде случаев сочетающаяся с признаками ТМА (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, гиперфибриногенемией и другими маркерами гиперкоагуляции), тяжелые формы острого РН протекают как ГУС [9]. В 5–20% случаев острое лучевое поражение почек в

дальнейшем трансформируется в хроническое с медленно прогрессирующим ухудшением функции почек и ренинзависимой АГ [4]. Основу морфологических изменений как при острой, так и при хронической формах РН составляют фибриноидный некроз стенки артерий и артериол, сегментарный некроз и гиалиноз капиллярных петель клубочков, выраженный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и распространенные склеротические изменения внутрпочечных артерий разного калибра. При электронной микроскопии обнаруживают массивное повреждение эндотелиальных клеток с частичной отслойкой их от базальной мембраны и накоплением в субэндотелиальном пространстве электронноплотного материала. Все эти изменения напоминают морфологическую картину ТМА, в связи с чем в последние годы хроническую РН стали рассматривать как вариант хронического микроangiопатического поражения почек.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

Паранеопластические нефропатии не связаны с непосредственной опухолевой инвазией или метастатическим поражением почек, но опосредованы продукцией опухолевыми клетками биологически активных субстанций (антигенов, факторов роста, цитокинов и гормонов). Они возникают в 2–15% случаев злокачественных опухолей и могут быть в числе их первых проявлений. У 20–45% больных паранеопластическое поражение почек выявляют до обнаружения опухоли, у 40–55% – одновременно с опухолью, у 6–15% – после установления диагноза неоплазии.

В патогенезе паранеопластических гломерулопатий определяющее значение придают образованию антител к опухолевым антигенам, перекрестно реагирующим с антигенами нормальных тканей. Роль пускового механизма, кроме специфических антигенов, может играть возникающая в про-

цессе канцерогенеза реэкспрессия фетальных антигенов (например, карциноэмбрионального, α -фетопротеина и др.), а также наличие вирусной инфекции (вирусы гепатитов, герпесной группы и др.). Большое внимание уделяют активации цитотоксических Т-лимфоцитов, продукции цитокинов, факторов роста, простагландинов.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Наиболее частым проявлением паранеопластической нефропатии служит НС (массивная ПУ, ведущая к гипопроteinемии/гипоальбуминемии и отекам), в основе которого могут быть разные варианты нефритов и амилоидоз. На паранеопластический НС приходится в среднем 11–13% всех случаев опухоли. Вероятность обнаружения опухоли как причины НС повышается с возрастом и зависит от типа гломерулярного повреждения [7, 20].

Помимо НС, возможно также развитие мочевого синдрома и гематурии, что нередко требует тщательного урологического обследования.

Преимущественной формой паранеопластической гломерулопатии при солидных опухолях является МН (табл. 3). Первое место среди причин паранеопластической МН занимают так называемые «опухоль интернистов» – карциномы легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возможно ее развитие при раке почки и уrogenитальных карциномах (см. рисунок). Поиск опухоли особенно оправдан у больных с МН, впервые развившейся в возрасте старше 50–60 лет. Паранеопластическая МН клинически протекает сходно с идиопатической, но имеет ряд особенностей: наличие более 8–9 полиморфно-ядерных лейкоцитов в капиллярных петлях клубочков, преобладание IgG₁ и IgG₂ в субэндотелиальных депозитах, отсутствие антител к трансмембранному М-типа рецептору фосфолипазы A₂ (PLA₂R).

Помимо МН, при солидных опухолях выявляются и другие типы паранеопластических гломерулопатий (см. табл. 3, рисунок): фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (наиболее часто при раке почки и тимоме), изолированный или связанный с пурпурой Шенлейна–Геноха IgA-нефрит (чаще при раке почки), нефрит с МИ (особенно при раке почки, легких, кишечника), мезангиокапиллярный ГН (чаще при раке легких и предстательной железы), экстракапиллярный ГН (ЭКГН) с полулуниями, в том числе с антителами к базальной мембране клубочка (БМК) или антителами к цитоплазме нейтрофилов (наиболее часто при карциноме почки, желудка, уrogenитальном раке) [5, 17, 21].

У больных солидными опухолями возможно развитие амилоидоза. Так, АА-амилоидоз выявляется у 25–33% больных почечно-клеточной карциномой, хотя этот вид опухоли составляет всего 2–3% всех солидных опухолей [20]. Помимо НС он проявляется также вовлечением печени и селезенки. В развитии АА-амилоидоза при карциноме почки придают значение продукции опухолевыми клетками интерлейкина-6, поддерживающего хроническое воспаление и синтез амилоидного предшественника SAA, а также выработку ряда ферментов, участвующих в процессе преципитации амилоидных фибрилл. Развитие АА-амилоидоза отмечается также при раке желудка, легких, молочной железы [5].

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЯХ

Большинство вариантов паранеопластических гломерулопатий, развивающихся на фоне гематологических опухолей, обусловлены воздействием парапротеинов и чаще

Таблица 3

Варианты паранеопластических нефропатий при гематологических и солидных опухолях [7, 20]

Паранеопластические нефропатии

при гематологических опухолях

при солидных опухолях

Лимфопролиферативные болезни:

- Ходжкинская лимфома:*
- МИ (42%)
- АА-амилоидоз (37%)
- Хронические лимфолейкозы, неходжкинские лимфомы:*
- МКГН (±криоглобулинемия)
- полулунный БПГН (в том числе анти-БМК⁺)
- МН
- МИ
- иммунотактодный ГН
- ФСГС

Плазмоклеточные дискразии:

- Множественная миелома:*
- AL-амилоидоз (11%) – (преимущественно V_{λI}-субтип)
- болезнь отложения моноклональных легких цепей (5%) – (преимущественно V_{κIV}-субтип)
- Миелома с небольшой опухолевой массой, или «тлеющая» миелома:*
- синдром Фанкони (30%) – (преимущественно V_{κI}-субтип)

- МН (рак легких, желудка, почек, предстательной железы, тимомы и др.)
- МИ (тимомы, рак легких, ЖКТ, почек, уrogenитальный и др.)
- Ig-нефропатия (рак почки, легких, ЖКТ и др.)
- ФСГС (рак почки, тимомы, легких и др.)
- МКГН (рак легких, уrogenитальный и др.)
- БПГН с полулуниями (рак почек, ЖКТ, уrogenитальный и др.)
- АА-амилоидоз (почечно-клеточный рак – 25–33%, рак желудка, легких, молочной железы)

развиваются при плазмноклеточных дискразиях (у 18% больных с множественной миеломой – ММ – и у 16% больных с бессимптомной миеломой и плазмацитомой). Гораздо реже (у 5–10%) парапротеинемические гломерулопатии связаны с криоглобулинемией (в основном моноклональной, иногда поликлональной). Реже (<4% случаев) при злокачественных лимфомах возможно развитие ГН без парапротеинемии и криоглобулинемии в результате аутоиммунного повреждения или воздействия цитокинов [1, 20].

Субстратом почечного повреждения при парапротеинемиях является депозиция моноклональных белков (чаще легких цепей, возможно также тяжелых цепей и целых Ig), лишь в редких случаях – антительная активность парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Гломерулопатические легкие цепи различными механизмами вызывают развитие AL-амилоидоза или болезни отложения депозитов моноклональных легких цепей. Тубулопатические легкие цепи повреждают каналцы с развитием синдрома Фанкони.

С болезнью Ходжкина наиболее часто (42%) ассоциируется ГН с МИ. Помимо МИ, возможны и другие варианты ГН (ФСГС, быстропрогрессирующий ГН – БПГН, в том числе к базальной мембране клубочка (БМК), МН, IgA-нефропатия, другие пролиферативные ГН), но они при болезни Ходжкина выявляются гораздо реже (см. табл. 3). Раньше, до начала применения высокоэффективных современных протоколов лечения, довольно часто (у 37% больных) в поздних, воспалительных стадиях этого заболевания при отсутствии М-компонента развивался амилоидоз AA-типа. Снижение частоты выявления AA-амилоидоза при болезни Ходжкина связывают с более быстрым развитием ремиссии на фоне современной терапии.

Для другой группы злокачественных лимфоидных опухолей, в которую сегодня объединены хронические лимфолейкозы (ХЛЛ) и неходжкинские лимфомы, более характерно развитие мезангиокапиллярного гломерулонефрита – МКГН (с криоглобулинемией или без нее), а также ЭКГН с полулуниями (в том числе с антителами к БМК), реже развиваются МН, МИ, иммунотактоидный ГН, ФСГС (см. табл. 3).

У большинства больных плазмноклеточными дискразиями (>50%) патогенетическим агентом являются моноклональные легкие цепи. У 11% пациентов с ММ обнаруживается AL-амилоидоз. Для этой патологии характерна аккумуляция легких цепей преимущественно V_κI-субтипа в виде фибрилл. Клинически у 60–74% больных развивается НС, у 20% из них в течение 13–14 мес формируется ХПН. В 5–10% случаев возможна ХПН без НС, что связано с отложением амилоида преимущественно в артериях, артериолах и в интерстиции. При световой микроскопии амилоид окрашивается конго красным в розово-оранжевый цвет и изменяет окраску на яблочно-зеленую в поляризованном свете. Для подтверждения диагноза AL-амилоидоза проводят иммунофлуоресцентное исследование с антителами к κ- и λ-цепям. Помимо почечного поражения, у пациентов с AL-амилоидозом часто развиваются системные проявления (макроглоссия, поражение сердца, периферической и вегетативной нервной системы, ЖКТ, эндокринных желез и др.).

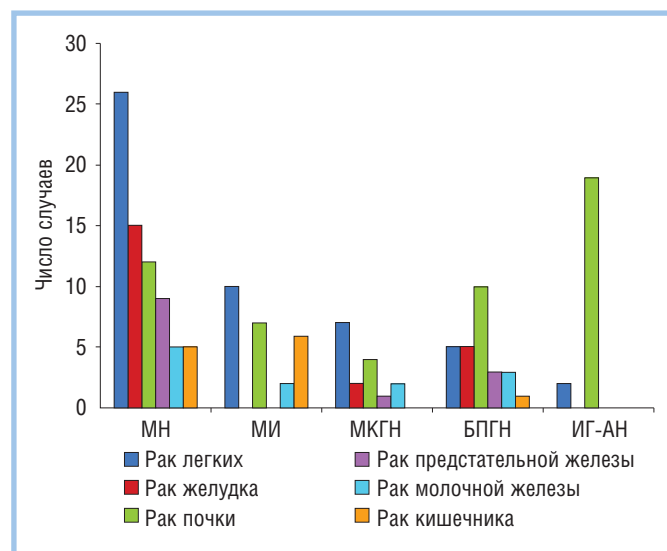
У 5% больных ММ обнаруживают болезнь отложения моноклональных легких цепей преимущественно V_κIIV-субтипа. Клинически для этой формы поражения почек характерны высокая частота АГ (80%), НС (30–50%), гематурия, почечная недостаточность (практически у всех пациентов к моменту установления диагноза), нодулярный гломерулосклероз, системные проявления (поражение сердца, печени, перифериче-

ской нервной системы, легких, селезенки). При электронной микроскопии выявляются нефбриллярные, электронно-плотные, мелкогранулярные депозиты, при иммунофлуоресценции им соответствует отложение легких цепей.

Паранеопластический синдром Фанкони – проявление миеломы, которое может быть первым симптомом заболевания. Возникает у 30% больных, в основном при небольшой опухолевой массе или у пациентов с «тлеющей» миеломой. Характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев: ренальным тубулярным ацидозом, аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией, канальцевой ПУ, гипокалиемией, гипоурикемией, полиурией с развитием дегидратации и почечной недостаточностью разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игльчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия. Образование кристаллов связывают с секрецией легких цепей V_κI-субтипа, которые резистентны к протеолизу и поэтому не подвергаются эндоцитозу и деградации в клетках проксимальных канальцев.

Прогноз у больных с паранеопластическими нефропатиями серьезный и зависит от выраженности ПУ. Медиана выживаемости больных с высокой ПУ – 4,5 мес, без ПУ – 10 мес. 75% опухолевых пациентов умирают в среднем в течение 1 года после установления диагноза МН и в течение 3 мес после установления диагноза неоплазии. Помимо тяжести поражения почек, прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями определяется вовлечением других органов и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Так, у больных с системным паранеопластическим AL-амилоидозом медиана выживаемости с момента установления диагноза – менее 2 лет.

Лечение паранеопластических нефропатий связано, в первую очередь, с лечением самой опухоли (хирургическое, лучевое, химиотерапия). Эффективная противоопухолевая терапия может приводить к исчезновению или длительной ремиссии клинических проявлений нефропатии и улучшать



Паранеопластические гломерулопатии при различных солидных опухолях [23]: МН – мембранная нефропатия; МИ – минимальные изменения клубочков; МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит; БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит (с полулуниями); ИГ-АН – IgA-нефропатия

общий прогноз заболевания. Так, при достижении эффекта химиотерапии по снижению концентрации свободных легких цепей 5-летняя выживаемость пациентов с гематологическими опухолями составляет 78%, при отсутствии эффекта – 7%.

Важное значение отводится нефропротективным мероприятиям: диете, коррекции АГ, снижению ПУ (ограничение приема белков с пищей, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II), профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Проводится симптоматическая терапия, направленная на устранение отеков (ограничение натрия и воды, диуретики назначают с осторожностью больным с гиповолемией и риском развития ОПН), лечение инфекционных осложнений (антибиотики широкого спектра действия, профилактическое введение антибиотиков у взрослых не показано). Развитие тромбозов, особенно у пациентов с НС, требует длительного назначения гепарина под контролем МНО (до повышения уровня альбумина крови >25г/л). Целесообразность профилактической антитромботической терапии пока не ясна. Назначение дезагрегантов с этой целью себя не оправдало. У пациентов с высоким риском показана эффективность низкомолекулярных гепаринов [12], однако рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились.

Впечатляющие успехи онкологии позволяют во многих случаях добиться курбельности онкологических заболеваний, и, если не окончательно победить болезнь, то надолго отсрочить приговор у миллионов ранее обреченных пациентов. Поражения почек у опухолевых больных, связанные как непосредственно с неоплазиями, так и с их лечением, представляют собой прогностически важное проявление болезни и требуют пристального внимания врачей. Знание спектра ассоциированных с опухолями нефропатий, своевременная их диагностика и проведение комплекса мероприятий по профилактике и лечению позволяют притормозить развитие почечной недостаточности, отсрочить начало дорогостоящей заместительной почечной терапии и поддержать качество жизни у сложной категории пациентов со злокачественными образованиями.

Онкологические пациенты, перенесшие ОПП, нуждаются в тщательном наблюдении, корректном дозировании нефротоксических препаратов, проведении нефропротективной терапии, поскольку развившаяся в исходе ОПП ХБП и связанные с ней сердечно-сосудистые осложнения могут определять дальнейший прогноз у больных.

Осведомленность врачей в проблеме паранеопластических реакций, в том числе паранеопластического поражения почек, нередко являющегося первой наиболее значимой манифестацией опухоли, имеет большое значение для своевременной диагностики и лечения злокачественных новообразований. У больных старшей возрастной группы с впервые выявленной нефропатией тщательно проведенный онкологический поиск позволяет во многих случаях предупредить осложнения «агрессивных» схем терапии НС, ошибочно расцененного как первичный.

Необходимы дальнейшие исследования механизмов развития нефропатий при неоплазиях, уточнение роли опухолевых антигенов, значения изменений иммунной реактивности, создающих у больных со злокачественным опухолевым ростом условия для повышенной продукции антител к различным эндогенным и экзогенным антигенам. Возможно, с воздействием именно на эти звенья патогенеза будут связаны новые стратегии противоопухолевого лечения.

Литература

1. Захарова Е.В., Столяревич Е.С., Виноградова О.В. и др. Поражения почек при лимфомацитарных заболеваниях // Нефрол. и диализ. – 2009; 11 (2): 68–93.
2. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З. и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях // Нефрология и диализ. – 2002; 4 (2).
3. Кондратьев В.Б. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практическая онкология. – 2000; 2: 41–5.
4. Метелева Н.А., Козловская Н.Л., Спасивцев В.Н. и др. Лучевая терапия как причина нарушения функции почек и артериальной гипертензии при опухолях урогенитальной локализации // Нефрол. и диализ. – 2008; 10 (3–4).
5. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н., Дзгоева Ф.У. Паранеопластический амилоидоз // Тер. арх. – 1986; 4: 95–8.
6. Сомонова О.В. Тромботические осложнения и их профилактика у больных со злокачественными новообразованиями // Урология сегодня. – 2010; 5: 12–13.
7. Bachetta J., Juillard L., Cochat P. et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies // Oncol. Hematol. – 2009; 70: 39–50.
8. Banerjee D., Asif A., Striker L. et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: The postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity // Am. J. Kidney Dis. – 2003; 41: 18.
9. Cogan M., Arieff A. Radiation nephritis and intravascular coagulation // Clin. Nephrol. – 1978; 10 (2): 74–8.
10. Donckerwolcke R. Oxford text book of clinical nephrology. Oxford University Press. 2005; p. 415–38.
11. Fried L. et al. Kidney function as predictive of not cardiovascular mortality // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005; 16 (12): 3728–35.
12. Geerts W., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. – 2008; 133: 381–453.
13. Hande K., Garrow G. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma // Am. J. Med. – 1993; 94: 133.
14. Huggia F. Overview of cancer related hypercalcemia: epidemiology and etiology // Semin. Oncol. – 1990; 17: 3–9.
15. Kanis J., O'Rourke N., McCloskey E. Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (rev.) // Int. J. Oncol. – 1994; 5: 713–31.
16. Manning E., Belenko M., Frauenhoffer E. et al. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: Case report and review of the literature // Am. J. Kidney Dis. – 1996; 27: 284–91.
17. Markowitz G., Fine P., D'Agati V. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate // Am. J. Kidney Dis. – 2002; 39: 1118–22.
18. Markowitz G., Fine P., Stack J. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa) // Kidney Int. – 2003; 64: 281–9.
19. Ronco C., Bellomo R., Inguaggiato P. et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction // Contrib. Nephrol. – 2005; 147: 115–23.
20. Ronco P. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity // Kidney Int. – 1999; 56: 355–77.
21. Smetana S., Michlin A., Rosenman E. et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis – A case report // Clin. Nephrol. – 2004; 61: 63–7.
22. Wagle D., Moore R., Murphy G. Secondary carcinomas of the kidney // J. Urol. – 1975; 114: 30–2.
23. Yeong-Hau H. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis // Nat. Rev. Nephrol. – 2011; 7(2): 85–95.

KIDNEY INJURIES ASSOCIATED WITH TUMORS

I. Kolina, Candidate of Medical Sciences, **I. Bobkova**, Professor, MD; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Kidney injuries at oncological patients, connected both with neoplaziya, and with their treatment, are important clinical manifestations of illness and demand steadfast attention of doctors. In lecture some forms of nephropathies at malignant tumors (important for patient's prognosis or frequent in therapeutic practice) are considered, its clinical features are presented, current approaches to prevention and managing of these nephropathies are discussed.

Key words: tumor-associated nephropathies, tumor-associated acute renal failure, paraneoplastic nephropathy, drug-induced nephropathies.