

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ

И.Б. Колина, И.Н. Бобкова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Ирина Борисовна Колина ikolina@yandex.ru

Взаимосвязь поражения почек со злокачественными новообразованиями — одна из актуальнейших проблем внутренней медицины. Часто именно наличие поражения почек определяет прогноз онкологических больных. Спектр почечной патологии, ассоциированной с опухолями, необычайно широк: от механического воздействия опухоли или метастазов на почки и/или мочевыводящие пути и паранеопластических проявлений в виде нефритов или амилоидоза до нефропатий, индуцированных лекарственными средствами или распадом опухоли и т. д. В развитии почечного поражения велика роль и тромботических осложнений, развивающихся в результате опухолевого воздействия, побочных эффектов ряда препаратов или облучения. В статье рассматриваются наиболее частые варианты поражения почек, встречающиеся в практике врачей-интернистов (терапевтов, урологов, хирургов и др.), методы их диагностики и подходы к лечению. Своевременные и успешные профилактика и лечение опухоль-ассоциированных нефропатий дают надежду на сохранение функции почек, а следовательно, более высокое качество жизни по окончании противоопухолевого лечения. Даже кратковременный эпизод острого почечного повреждения, перенесенный больным онкологическим заболеванием, должен сопровождаться соответствующим обследованием и лечением. При трансформации острого почечного повреждения в хроническую болезнь почек эти больные нуждаются в систематической и взвешенной нефропротективной терапии и корректном дозировании нефротоксичных препаратов.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированные нефропатии, поражение почек при опухолях, острая почечная недостаточность, нефротоксическое действие химиопрепаратов, паранеопластические нефропатии, острое почечное повреждение при опухолях

RENAL DAMAGE WITH MALIGNANT NEOPLASMS

I.B. Kolina, I.N. Bobkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., bldg. 4, Moscow, 119991, Russia

The relationship between renal damage and malignant neoplasms is one of the most actual problems of the medicine of internal diseases. Very often, exactly availability of renal damage determines the forecast of cancer patients. The range of renal pathologies associated with tumors is unusually wide: from the mechanical effect of the tumor or metastases on the kidneys and/or the urinary tract and paraneoplastic manifestations in the form of nephritis or amyloidosis to nephropathies induced with drugs or tumor lysis, etc. Thrombotic complications that develop as a result of exposure to tumor effects, side effects of certain drugs or irradiation also play an important role in the development of the kidney damage. The most frequent variants of renal damage observed in the practice of medical internists (therapists, urologists, surgeons, etc.), as well as methods of diagnosis and treatment approaches are described in the article. Timely and successful prevention and treatment of tumor-associated nephropathies give hope for retaining renal functions, therefore, a higher life standard after completion of anti-tumor therapy. Even a short-term episode of acute renal damage suffered by a cancer patient must be accompanied with relevant examination and treatment. In the case of transformation of acute renal damage into the chronic kidney disease, such patients need systematic and weighted renoprotective therapy and correct dosing of nephrotoxic drugs.

Key words: tumor-associated nephropathies, renal damage with tumors, acute renal failure, nephrotoxicity of chemotherapy, paraneoplastic nephropathies, acute renal damage with tumors

Введение

Тесная связь между поражением почек и злокачественными новообразованиями известна уже несколько веков и до сих пор представляет собой одну из актуальнейших проблем внутренней медицины, учитывая широкую распространенность онкологической патологии и неуклонно растущий, особенно в экологически

неблагоприятных регионах, уровень заболеваемости опухолями. Существенная часть онкологических больных имеет ассоциированные с основным заболеванием нефропатии, обусловленные как прямым, так и косвенным воздействием опухоли, а также развитием ряда неспецифических реакций. С другой стороны, у пациентов с уже существующей хронической болезнью

Таблица 1. Виды нефропатий по механизму развития у онкологических больных

Механизмы развития	Нефропатии
Поражения, вызванные механическим (прямым) воздействием опухоли	Прорастание почечной паренхимы (солидные опухоли, метастазы); интерстициальная инфильтрация (лимфомы, острый лимфобластный лейкоз); обструкция мочевых путей; сдавление почечных сосудов
Поражения, индуцированные терапией опухолей	Острый канальцевый некроз (ОКН); СЛО; нефролитиаз и уратная нефропатия; радиационный нефрит; острый и хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит (цисплатин, анальгетики, антибиотики и др.); тромботическая микроангиопатия и мезангиолизис (циклоспорин, винбластин, митомицин)
Паранеопластические нефропатии	Паранеопластические ГН; амилоидоз (AA- и AL-типа); синдром Фанкони
Поражения, обусловленные метаболическими факторами	Острое почечное повреждение (гиперкальциемия, гиперурикемия и др.); нефрокальциноз; электролитные нарушения (сольтеряющая, гипокалиемическая почка); cast-нефропатия; тромбоз сосудов почки; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

почек (ХБП) доказан повышенный риск развития различного рода злокачественных опухолей (например, рака уротелия при балканской, анальгетической нефро- и уропатиях, «нефропатии китайских трав»; саркомы Капоши, опухолей ротовой полости, почек и мочевого пузыря, печени и других солидных органов у пациентов, получающих цитостатики или длительно леченных диализом; лимфом и рака кожи у реципиентов почечного трансплантата). По данным L. Fried et al., 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 [1].

Поражения почек, ассоциированные со злокачественными опухолями, многообразны по проявлениям и патогенезу. Среди них можно выделить несколько групп нефропатий (табл. 1), встречающихся в практике врачей самых разных специальностей.

В первую группу входят механические воздействия 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 лимфоузлами; сдавление почечных сосудов). С этим в своей клинической практике чаще сталкиваются онкологи, хирурги и урологи.

Ко второй группе относятся нефропатии, индуцированные лечением опухолей. Помимо нефротоксичных цитостатиков, вызывающих острые и хронические тубуло- и гломерулопатии, и радиации

немалую роль в появлении ятрогенных нефропатий играют широко применяемые при ведении онкологических больных ненаркотические анальгетики, рентгеноконтрастные средства, нередко становящиеся причиной развития острой почечной недостаточности (ОПН) (табл. 2). К этой же группе поражения почек также относят индуцированные химиотерапией нефролитиаз, уратную нефропатию и синдром лизиса опухоли (СЛО).

К третьей группе поражения почек относят неспецифические паранеопластические нефропатии, отличающиеся большим разнообразием клинических проявлений – от моноорганных до системных и нередко существенно опережающие по клиническим проявлениям основное заболевание. Наряду с синдромом Фанкони у взрослых и тромбозами, обусловленными паранеопластической тромбофилией, одним из самых частых вариантов ассоциированного с опухолями поражения почек является нефротический синдром (НС), развивающийся в результате хронического гломерулонефрита (ГН) или амилоидоза.

В четвертую группу поражения почек объединяют осложнения, связанные с метаболическими нарушениями (гиперкальциемия, гипокалиемия, гиперфосфатемия и др.), 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-

Таблица 2. Лекарственные поражения разных структур почек у онкологических больных

Почечные структуры	Препараты
Канальцы, интерстиций	Цисплатин, карбоплатин; метотрексат; митомицин-С; циклоспорин; ифосфамид; золедронат; гемцитабин; интерфероны; производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин); антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины и др.); рентгеноконтрастные препараты; НПВП
Клубочки	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб); интерфероны; адриамицин, митомицин-С, метотрексат; гемцитабин; производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин); памидронат
Сосуды	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб); гемцитабин; митомицин-С; блеомицин; цисплатин

и постренальные, ренальные сосудистые и паренхиматозные.

Часто в патогенезе большинства ассоциированных с опухолями нефропатий участвуют сразу несколько факторов, взаимно усугубляющих повреждающее действие друг друга. Поэтому ряд поражений почек при опухолях не всегда можно четко отнести к какой-либо выделенной по механизму развития группе нефропатий. Так, СЛЮ может развиваться как при спонтанной гибели быстрорастущих опухолевых клеток, так и при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Тромботическое поражение почек, вовлекающее как артериальное, так и венозное русло, может быть обусловлено как паранеопластической тромбофилией, так и воздействием целого ряда лекарственных препаратов (циклоспорин, винбластин, митомицин-С, моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF)). Усугубляющим фактором во всех ситуациях могут служить НС, электролитные нарушения или гиповолемия в результате рвоты или полиурии. Спорным до настоящего времени 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 целым рядом электролитных нарушений (повышенным выделением с мочой калия и натрия с их снижением в крови).

Прогностически важными для больных с опухолями являются ОПН, ятрогенные и паранеопластические поражения почек, часто встречающиеся в практике интернистов.

Острая почечная недостаточность

Наиболее частыми причинами развития ОПН являются ОКН, мочекаменная блокада при СЛЮ, гиперкальциемия, острые тубулоинтерстициальные лекарственные нефропатии [2–4]. Существенный вклад в развитие ОПН вносят нефротоксичные медикаменты, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), некоторые антибиотики (гентамицин, ванкомицин и др.), рентгеноконтрастные препараты и антибиотики, применяемые для лечения инфекционных осложнений. Перенесенная ОПН существенно ухудшает прогноз больных не только в остром периоде заболевания. Большая часть пациентов, перенесших ОПН, впоследствии страдает ХБП, а предшествующая ХБП повышает частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности после перенесенной ОПН с 7,6 до 28,2 % [1].

СЛЮ – потенциально опасное метаболическое расстройство, сопровождающееся гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и/или гипокальциемией и нарушением функции почек, обусловленным преципитацией метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в почечных канальцах и паренхиме (острый нефрокальциноз) с острой обструкцией мочевыводящих путей. СЛЮ развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток (в основном быстрорастущих опухолей) или при их лизисе, индуцированном химиотерапией (в том числе высокодозной, с трансплантацией стволовых клеток), применением ионизирующего облучения, эмболизацией сосудов или радиочастотной абля-

цией опухоли, введением моноклональных антител (ритуксимаб), интерферона. Частота развития СЛО при неходжкинских лимфомах превышает 40 %, а общая смертность при его развитии повышается с 0,9 до 17,5 % [4]. Факторами риска развития СЛО считают наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушение функции почек.

Профилактикой СЛО является адекватная гидратация (более 3 л жидкости в сутки) и коррекция даже небольших изменений в электролитном и водном балансе, подщелачивание мочи с поддержанием ее pH на уровне 6,5–7,0. У пациентов из группы высокого риска за 3 дня до и после терапии опухоли назначается аллопуринол внутрь или внутривенно в дозе, соответствующей СКФ. В качестве альтернативы аллопуринолу может использоваться уратоксидаза или ее рекомбинантная форма (расбуриказа) [5]. Развитие азотемии и электролитных нарушений, не отвечающих консервативной терапии, обструкция мочевыводящих путей и/или уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 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 (выше 2,75–2,8 ммоль/л). Она регистрируется у 15–40 % больных с распространенными опухолями [6], наиболее часто встречается при миеломной болезни, раке молочной железы, почки, легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи, реже при лимфопролиферативных заболеваниях [7]. Гиперкальциемия может развиваться в результате прямого разрушения костей метастазами опухоли, а также из-за остеолита и подавления функции остеобластов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паракринных факторов [8].

При раке легкого, карциномах органов головы и шеи, лимфопролиферативных заболеваниях описан механизм развития гиперкальциемии, связанный с продукцией опухолевыми клетками паратгормонподобного белка (PTH-rP) или активной формы витамина D – 1,25-дигидрокси-холекальциферола, 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 развитию тяжелых гомеостатических нарушений, влекущих за собой снижение объема циркулирующей крови и развитие ОПН. Поэтому пациенты с содержанием кальция в сыворотке крови более 3,25 ммоль/л и/или с сим-

птомами электролитного дисбаланса должны подвергаться безотлагательному и комплексному лечению для предотвращения развития такого грозного осложнения, как асистолия. С этой целью проводится внутривенная регидратация, для повышения экскреции ионов кальция с мочой внутривенно вводится 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, аспирин). Бисфосфонаты, также часто применяемые для лечения гиперкальциемии, не рекомендуются больным с уровнем креатинина крови выше 3 мг/дл из-за возможности вызывать как гломерулярные (фокально-сегментарный гломерулосклероз и коллабирующая нефропатия), так и канальцевые повреждения (ОКН), приводящие к ОПН [9–12].

Любой интернист может столкнуться с ренальной ОПН, связанной с опухолевой инфильтрацией ткани почек. Как правило, приблизиться к диагнозу позволяет ультразвуковое исследование, выявляющее новообразование (при солидных опухолях или метастазировании) и/или увеличение размеров почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Из солидных опухолей наиболее часто метастазируют в почки карцинома желудка, молочной железы, легких.

Среди причин ОПН при множественной миеломе лидирует cast-нефропатия (цилиндр-нефропатия, миеломная почка) – 90 % случаев. Она развивается у 30–65 % больных плазмоклеточными дискразиями в результате взаимодействия большого количества не-реабсорбированных свободных легких цепей иммуноглобулинов (ИГ) 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 в канальцах за счет ощелачивания мочи, коррекцию метаболических отклонений, обязательно патогенетическое лечение (химиотерапия).

У больных, перенесших хирургическое лечение, нередко в послеоперационном периоде развивается преренальная 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 преренальной и ренальной ОПН, а часто 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, к врачу общей практики и нефрологу обращаются после хирургического лечения с уже сформировавшейся ХБП.

Поражения почек, ассоциированные с противоопухолевым лечением

Поражения почек, связанные с противоопухолевыми препаратами, многообразны и могут быть связаны как с поражением канальцев (при применении производных платины, метотрексата, митомицина, циклоспорина, ифосфамида, золедроната и др.), так и с гломерулярными поражениями (при лечении адриамицином, митомицином, памидронатом, метотрексатом, гемцитабином, интерферонами). Поражение клубочков может проявляться гематурией разной степени выраженности, протеинурией вплоть до развития НС или их сочетанием. Морфологически возможна картина минимальных изменений (МИ): при применении интерферонов – иммунокомплексное поражение, при применении производных мочевины (кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин) – прогрессирующий гломерулярный склероз. Производные мочевины способны алкилировать белки канальцевого эпителия и вызывать интерстициальный фиброз и канальцевые нарушения, прогрессирующие еще в течение нескольких лет после прекращения лечения.

Тяжелые электролитные нарушения могут развиваться у больных с так называемой сольтеряющей почкой в результате формирования синдрома неадекватной продукции АДГ при применении винкристина, цисплатина и алкилирующих препаратов. Гипергидратация и коррекция дозы препарата в соответствии со степенью снижения СКФ позволяют снизить риск возникновения этих осложнений.

Факторы риска развития нефротоксичности химиопрепаратов:

- снижение объема циркулирующей крови (в результате потери и/или секвестрации при асците или отеках);
- использование нехимиотерапевтических нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВП) или рентгеноконтрастных препаратов;
- обструкция мочевыводящего тракта (в результате опухолевого роста или предшествовавшая заболеванию);
- наличие нефропатии (в результате воздействия опухоли или предшествовавшая заболеванию).

Некоторые препараты помимо прямой нефротоксичности могут вызывать повреждение микрососудистого русла почек с клинической манифестацией от бессимптомного повышения уровня креатинина сыворотки до развития ОПН, требующей диализного лечения. Так, митомицин-С, фторурацил, гемцитабин являются нередкой причиной развития гемоли-

тико-уремического синдрома. Циклоспорин А, интерфероны, гемцитабин, митомицин-С, сунитиниб и сорафениб могут приводить к тромботической микроангиопатии (ТМА), клинически проявляющейся тяжелой артериальной гипертензией, прогрессирующим снижением функции почек, протеинурией и гематурией разной степени выраженности [13]. 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 тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов.

Возможно и поражение сосудов более крупного калибра. Так, при применении антител к VEGF довольно часто наблюдают развитие тромбозов артериального и венозного русла. Тромбоэмболические осложнения с поражением сосудов любого калибра могут развиваться также под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [14].

Для профилактики опухоль-индуцированных тромботических осложнений дезагреганты малоэффективны, у пациентов высокого риска доказана эффективность далтепарина и нефракционированного гепарина [15].

Радиационная нефропатия (РН) должна обязательно учитываться в качестве возможной причины ХБП у больных, перенесших лучевую терапию. РН чаще проявляется через 6–12 мес после облучения артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек в сочетании с протеинурией. Однако известны случаи развития лучевого поражения почек и спустя несколько лет после облучения. Наиболее серьезным проявлением острой РН является ОПН, в ряде случаев сочетающаяся с признаками ТМА (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, гиперфибриногенемией и другими проявлениями гиперкоагуляции), наиболее тяжелые формы острой РН протекают как гемоликтико-уремический синдром. В 5–20 % случаев острое лучевое поражение почек в дальнейшем трансформируется в хроническое с медленно прогрессирующим ухудшением функции почек и ренин-зависимой артериальной гипертензией [15]. 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 внутривисочечных

артерий различного калибра. При электронной микроскопии обнаруживают массивное повреждение эндотелиальных клеток с их частичной отслойкой от базальной мембраны и накоплением в субэндотелиальном пространстве электронно-плотного материала. Все эти изменения напоминают морфологическую картину ТМА, в связи с чем в последние годы хроническую РН стали рассматривать как вариант хронического микроангиопатического поражения почек.

Паранеопластические нефропатии

Этот тип поражения не связан с непосредственной опухолевой инвазией или метастатическим поражением почек, но опосредован продукцией опухолевыми клетками биологически активных субстанций (антигенов, факторов роста, цитокинов и гормонов) и образованием антител к опухолевым антигенам. Паранеопластические нефропатии возникают в 2–15 % случаев злокачественных опухолей и могут быть первым проявлением заболевания (у 20–45 % больных паранеопластическое поражение почек выявляют до обнаружения опухоли, у 40–55 % – одновременно с опухолью, у 6–15 % – после установления диагноза неоплазии).

Паранеопластические нефропатии при солидных опухолях

Наиболее частым (в среднем 11–13 % всех случаев) проявлением паранеопластической нефропатии является НС (массивная протеинурия, ведущая к гипопроteinемии/гипоальбуминемии и отекам), в основе которого могут быть разные варианты нефритов и амилоидоз. Вероятность обнаружения опухоли

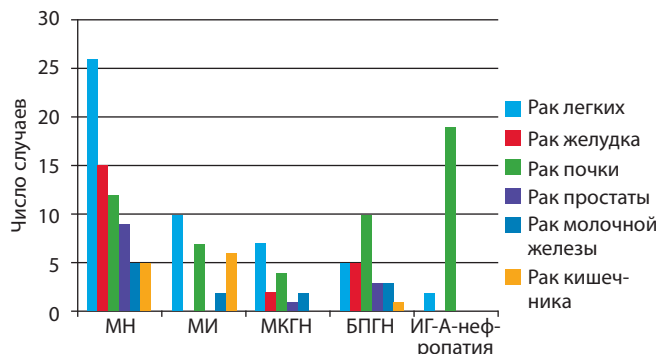


Рис. 1. Паранеопластические гломерулонефриты при различных солидных опухолях (адаптировано из работы Y.H. Lien et al. [20]). МКГН – мезангиокапиллярный ГН; БПГН – быстропрогрессирующий ГН

как причины НС повышается с возрастом и зависит от типа гломерулярного повреждения [7, 18].

Помимо НС возможно также развитие мочевого синдрома и гематурии, что нередко требует проведения тщательного урологического обследования. Преимущественной формой паранеопластической гломерулонефритии при солидных опухолях является мембранозная нефропатия (МН) (табл. 3). Первое место среди причин паранеопластической МН занимают так называемые опухоли интернистов – карциномы легких и желудочно-кишечного тракта, возможно ее развитие при раке почки и урогенитальных карциномах (рис. 1). Поиск опухоли особенно оправдан у пациентов 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 полиморфноядерных лейкоцитов в капиллярных петлях клубочков, преобладание ИГ подклассов G1 и G2 в субэндотелиальных депозитах,

Таблица 3. Варианты паранеопластических нефропатий при гематологических и солидных опухолях (по данным J. Vacchetta et al. и P.M. Ronco [16, 17])

Паранеопластические нефропатии	
при гематологических опухолях	при солидных опухолях
<p>Лимфопролиферативные болезни: ходжкинская лимфома: • МИ (42 %); • АА-амилоидоз (37 %)</p> <p>хронические лимфолейкозы, неходжкинские лимфомы: МКГН (± криоглобулинемия); • полудунный БПГН (в том числе наличие антител к базальной мембране клубочка (БМК)); • МН; • МИ; • иммунотактоидный ГН; • ФСГС</p> <p>Плазмоклеточные дискразии: множественная миелома: • AL-амилоидоз (11 %) – преимущественно V_{λM1}-субкласс; • болезнь отложения моноклональных легких цепей (5 %) – преимущественно V_{κIV}-субкласс</p> <p>миелома с небольшой опухолевой массой или «тлеющая» миелома • синдром Фанкони (30 %) – преимущественно V_{κI}-субкласс</p>	<ul style="list-style-type: none"> • МН (рак легких, желудка, почек, простаты, тимомы и др.); • МИ (тимомы, рак легких, желудочно-кишечного тракта, почек, урогенитальный рак и др.); • ИГ-А-нефропатия, болезнь Берже (рак почки, легких, желудочно-кишечного тракта и др.); • ФСГС (рак почки, легких, тимомы и др.); • МКГН (рак легких, урогенитальный рак и др.); • БПГН с полудуниями (рак почек, желудочно-кишечного тракта, урогенитальный рак и др.); • АА-амилоидоз (почечно-клеточный рак (25–33 %), рак желудка, легких, молочной железы)

отсутствие антител к трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа.

Помимо МН при солидных опухолях выявляются и другие типы паранеопластических гломерулопатий (см. табл. 3, рис. 1): фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (наиболее часто при раке почки и тимоме); ИГ-А-нефрит, изолированный или связанный с пурпурой Шенлейна–Геноха (чаще при раке почки); нефрит с МИ (особенно при раке почки, легких, кишечника); МКГН (чаще при раке легких и простаты), экстракапиллярный ГН с полулуниями, в том числе с антителами к БМК или антителами к цитоплазме нейтрофилов (наиболее часто при карциноме почки, желудка, урогенитальном раке) [5, 16, 19].

У пациентов с 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 [19]. Помимо НС он проявляется также вовлечением печени и селезенки. В развитии АА-амилоидоза при карциноме почки играют роль продукция опухолевыми клетками интерлейкина-6, поддерживающего хроническое воспаление и синтез предшественника сывороточного амилоида А, а также выработка 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 развиваются при плазмоклеточных дискрязиях (у 18 % больных с множественной миеломой и у 16 % пациентов с бессимптомной миеломой и плазмцитомой). Гораздо реже (5–10 % случаев) 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, но возможно также тяжелых цепей ИГ), лишь в редких случаях – антительная активность парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Гломерулопатические легкие цепи вызывают развитие АЛ-амилоидоза или болезни отложения депозитов моноклональных легких цепей различными механизмами. Тубулопатические легкие цепи повреждают канальцы, вызывая развитие синдрома Фанкони.

Морфологическая картина ГН с МИ наиболее часто ассоциируется с болезнью Ходжкина (42–62 %). Помимо МИ возможны и другие варианты ГН (ФСГС, БПГН, МН, ИГ-А-нефропатия, другие пролиферативные ГН), но они при болезни Ходжкина выявляются гораздо реже (см. табл. 3, рис. 2). Раньше (до начала применения высокоэффективных современных протоколов лечения) довольно часто (37 % больных) на поздних (воспалительных) стадиях этого заболевания при отсутствии М-компонента развивался амилоидоз АА-типа. Снижение частоты выявления АА-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 и неходжкинские лимфомы, более характерно развитие МКГН (с криоглобулинемией или без нее), а также экстракапиллярного ГН с полулуниями (в том числе с антителами к БМК), реже развиваются МН, МИ, иммунотактоидный ГН, ФСГС (см. табл. 3).

У большинства больных плазмоклеточными дискрязиями (> 50 %) патогенетическим агентом являются моноклональные легкие цепи. У 11 % пациентов с множественной миеломой обнаруживается АЛ-амилоидоз (табл. 4). Для этой патологии характерна аккумуляция легких цепей преимущественно V_{λ1}-субтипа в виде фибрилл. Клинически у 60–74 % развивается НС, у 20 % из них в течение 13–14 мес формируется хроническая почечная недостаточность (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 АЛ-амилоидоза проводят иммунофлюоресцентное исследование с антителами к κ- и λ-цепям. Помимо почечного поражения у пациентов с АЛ-амилоидозом часто развиваются системные проявления (макроглоссия, поражение

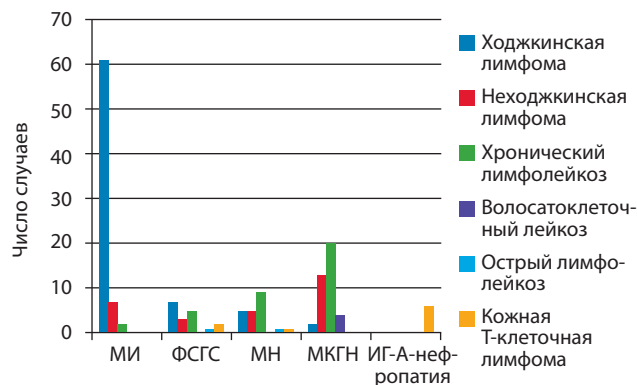


Рис. 2. Паранеопластические гломерулопатии при различных лимфопролиферативных заболеваниях (адаптировано из работы Y.H. Lien et al. [20])

Таблица 4. Варианты паранеопластического поражения почек у больных миеломной болезнью (по данным P.M. Ronco и G. Merlini et al. [17, 19])

Нозологическая форма	Частота	Изотип моноклонального ИГ	Клинические проявления
AL-амилоидоз	11 %	$V_{\lambda VI}$	<ul style="list-style-type: none"> • НС – у 60–74 %, ХПН – у 20 % в течение 13–14 мес; • ХПН без НС – у 5–10 %; • системные проявления AL-амилоидоза
Болезнь отложения моноклональных легких цепей	5 %	$V_{\kappa IV}$ (85 % случаев)	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая частота артериальной гипертензии (80 %); • НС (30–50 %); • гематурия; • почечная недостаточность (практически у всех к моменту диагноза); • нодулярный гломерулосклероз; • системные проявления
Синдром Фанкони	30 % (при миеломе с небольшой опухолевой массой или «тлеющей» миеломе)	$V_{\kappa I}$	<ul style="list-style-type: none"> • Тубулярный ацидоз; • аминокацидурия; • глюкозурия; • фосфатурия; • канальцевая протеинурия; • гипокалиемия; • гипоурикемия; • полиурия с развитием дегидратации и почечной недостаточности; • кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей ИГ в эпителии проксимальных канальцев, тубулярная атрофия

сердца, периферической и вегетативной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез и др.).

У 5 % больных множественной миеломой обнаруживают болезнь отложения моноклональных легких цепей преимущественно $V_{\kappa IV}$ -субтипа (см. табл. 4). Клинически для этой формы поражения почек характерны высокая частота артериальной гипертензии (80 %), НС (30–50 %), гематурии, почечной недостаточности (практически у всех к моменту диагноза), нодулярного гломерулосклероза, системных проявлений (поражение сердца, печени, периферической нервной системы, легких, селезенки). При электронной микроскопии выявляются нефибриллярные, электронно-плотные, мелкогранулярные депозиты, при иммунофлюоресценции им соответствует отложение легких цепей.

Паранеопластический синдром Фанкони – проявление миеломы, которое может быть первым симптомом заболевания (см. табл. 4). Возникает у 30 % больных, в основном при небольшой опухолевой массе или у пациентов с «тлеющей» миеломой. Характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев: ренальным тубулярным ацидозом, аминокацидурией, глюкозурией, фосфатурией, канальцевой протеинурией, гипокалиемией, гипоурикемией, полиурией с развитием дегидратации и почечной недостаточностью разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия. Образование кристаллов связывают с секрецией легких цепей $V_{\kappa I}$ -субтипа, которые резистентны к протеолизу и по-

этому не подвергаются эндоцитозу и деградации в клетках проксимальных канальцев.

Прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями серьезный и зависит от выраженности протеинурии. Медиана выживаемости у больных с высокой протеинурией – 4,5 мес, без протеинурии – 10 мес. В среднем в течение 1 года после установления диагноза МН и в течение 3 мес после установления диагноза неоплазии умирают 75 % пациентов с опухолями. 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 установки диагноза составляет 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 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 артериальной гипертензии, снижению протеинурии (ограничение приема белков с пищей, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II), профилактике сердеч-

но-сосудистых осложнений. Проводится симптоматическая терапия, направленная на устранение отеков (ограничение натрия и воды, диуретики назначаются с осторожностью у больных 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 международного нормализованного отношения (до повышения уровня альбумина крови > 25 г/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 [11], однако рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Прогноз при паранеопластических поражениях почек помимо непосредственно тяжести поражения зависит от наличия сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, ассоциированных с тяжелой артериальной гипертензией, печеночной недостаточностью. Само по себе развитие протеинурии у больных со злокачественными опухолями является фактором неблагоприятного прогноза.

Заключение

Впечатляющие успехи онкологии позволяют во многих случаях добиться курабельности онкологических заболеваний и если не окончательно победить болезнь, то надолго отсрочить приговор у миллионов ранее обреченных пациентов. Знание врачами общей практики всего спектра ассоциированных с опухолями нефро-

патий, своевременная их диагностика и проведение комплекса мероприятий по профилактике и лечению позволяют затормозить развитие почечной недостаточности, отсрочить начало дорогостоящей заместительной терапии и поддержать качество жизни у этой чрезвычайно сложной категории пациентов. Онкологические пациенты, перенесшие острое почечное повреждение, даже восстановившие функцию почек, нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, корректном дозировании нефротоксичных препаратов, проведении нефропротективной терапии, поскольку развившаяся в результате острого почечного повреждения ХБП и связанные с ней сердечно-сосудистые осложнения могут определять дальнейший прогноз этих 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 онкопоиск 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, значение 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. Fried L.F., Katz R., Sarnak M.J. et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3728–35.
2. Manning E.C., Belenko M.I., Fraunhoffer E.E., Ahsan N. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1996;27(2):284–91.
3. Wagle D.G., Moore R.H., Murphy G.P. Secondary carcinomas of the kidney. *J Urol* 1975;114(1):30–2.
4. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9.
5. Ronco C., Inguaggiato P., Bellomo V. et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005;147:115–23.
6. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. *Практическая онкология* 2000;2(6):41–5. [Kondratiyev V.B., Martynyuk V.V., Li L.A. Bone metastases: complicated forms, hypercalcemia, spinal cord compression syndrome, medication therapy. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2000;2(6):41–5. (In Russ.)].
7. Muggia F.M. Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. *Semin Oncol* 1990;17(2 Suppl 5):3–9.
8. Kanis J., Orourke N., McCloskey E. Consequences of neoplasia induced bone resorption and the use of clodronate (review). *Int J Oncol* 1994;5(4):713–31.
9. Markowitz G.S., Fine P.L., D'Agati V.D. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):1118–22.
10. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64(1):281–9.
11. 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(5):E18.
12. Smetana S., Michlin A., Rosenman E. et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis – a case report. *Clin Nephrol* 2004;61(1):63–7.
13. Сомонова О.В. Тромботические осложнения и их профилактика у больных со злокачественными новообразованиями. *Урология сегодня* 2010;(5):12–3. [Somonova O.V. Thrombotic complications

and their prevention with patients with malignant neoplasms. *Today's Urology* 2010;(5):12–3. (In Russ.)].

14. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S–453S.

15. Метелева Н.А., Козловская Н.Л., Спесивцев В.Н., Глазкова Е.К. Лучевая терапия как причина нарушения функции почек и артериальной гипертензии при опухолях урогенитальной локализации. *Нефрология и диализ* 2008;10(3–4):234–9.

[Metelva N.A., Kozlovskaya N.L., Spesivtsev V.N., Glazkova E.K. Radiation therapy as a cause of renal dysfunction and hypertension with tumors of the urogenital localization. *Nephrology and Dialysis* 2008;10(3–4):234–9. (In Russ.)].

16. Bacchetta J., Juillard L., Cochat P., Droz J.P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70(1):39–58.

17. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56(1):355–77.

18. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З. и др. Паранеопластиче-

ское поражение почек при солидных опухолях. *Нефрология и диализ* 2002;4(2):76–81. [Kozlovskaya L.V., Tuganbekova S.K., Seisembekov T.Z. et al. Paraneoplastic renal damage with solid tumors. *Nephrology and Dialysis* 2002;4(2):76–81. (In Russ.)].

19. Merlini G., Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib Nephrol* 2007;153:66–86.

20. Lien Y.H., Lai L.W. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(2):85–95.