Ренальные синдромы у больных злокачественными опухолями репродуктивной системы

Д.А. Алиев, У.А. Аббасова
Национальный центр онкологии Минздрава Республики Азербайджан, Баку
Контакты: *Умман Аббасова ums@mail.ru*

Рассмотрены вопросы частоты возникновения и распространения ренальных синдромов у больных злокачественными опухолями репродуктивной системы перед проведением им специфического лечения. Установлено, что наиболее распространенными ренальными синдромами являются нефротический и изолированный мочевой синдромы, синдром почечных отеков с артериальной гипертензией, гепаторенальный синдром, острая и хроническая почечная недостаточность.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, репродуктивная система, ренальные синдромы*

Renal syndromes in patients with reproductive system tumors

D.A. Aliyev, U.A. Abbasova
National Oncology Center, Ministry of Health, Republic of Azerbaijan, Baku

The paper considers the incidence and prevalence of renal syndromes in patients with reproductive system malignancies before specific treatment. The most common renal syndromes have been found to be nephrotic and isolated urinary syndromes, edema nephrotic syndrome with arterial hypertension, and acute and chronic renal failure.

Key words: *malignancies, reproductive system, renal syndromes*

Введение

Наиболее распространенной формой злокачественных опухолей (ЗО) репродуктивной системы (РС) у населения Азербайджанской Республики является рак шейки матки (РШМ), далее следуют рак тела матки (РТМ) и рак яичников (РЯ) [1, 2]. По данным зарубежных авторов, на 100 тыс. женщин в возрасте до 20 лет приходится 5,2 случая смерти от ЗО, старше 80 лет – 1388 [3, 4]. Среди населения в целом вероятность заболевания раком возрастает от 15 случаев в возрасте 20 лет до 1000 в возрасте 60 лет на 100 тыс. человек [5].

Цель исследования – объективная оценка особенностей нарушений почек у больных ЗО РС до специфического лечения.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положен ретроспективный и проспективный анализ биохимических, общих анализов крови и мочи, данных клинического обследования, отражающих функциональное состояние печени и почек больных, проходивших лечение в Национальном центре онкологии (НЦО) в период с 1995 по 2007 г. Для лечения пациенток применяли оперативные, химиотерапевтические и лучевые методы. Подвергнуты анализу результаты обследования и лечения 376 больных РЯ, 100 – РТМ и 100 – РШМ. Возраст пациенток варьировал в пределах 18–78 лет. Большинство из них – 296 (51,4±2,1%) находились в постклимактерическом возрасте (старше 52 лет), 161 (27,9 ± 1,9%) – предменопаузальном и 119 (20,6 ± 1,7%) – репродуктивном. Длительность основного заболевания варьировала, по данным жалоб самих больных, от 1 до 5–6 мес. Диагноз гистологически был верифицирован в 531 (92,2 ± 1,1%) случае. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы, которая была составлена на основании архивного материала НЦО. В контрольную группу были включены 70 больных с доброкачественными опухолями яичников – кистой яичников (КЯ), 85 – с фибромиомой матки (ФМ) и 75 – с эрозией шейки матки.

Как известно, любая патологическая реакция независимо от уровня формирования имеет в своей основе противоборство двух типов процессов: дезинтеграции гомеостаза, связанной с патогенным фактором, и ответных процессов реинтеграции, обусловленных организмом [6]. Ввиду своих анатомо-физиологических особенностей, в частности, развитой системы васкуляризации, способности задерживать циркулирующие иммунные комплексы, с помощью

которых организм пытается освободиться от чужеродных антигенов, а также образовывать их местно [7], корреляционная патология почек при развивающихся в организме неопластических процессах имеет исключительно своеобразный характер, который не наблюдается в отношении других паренхиматозных органов.

Поддержание объема и состава внеклеточной жидкости, экскреция ненужных продуктов метаболизма, обеспечение гомеостаза ионов водорода служат основными функциями почек, и, поскольку почки также являются эндокринным органом, имеют большое значение для эритропоэза, кальциевого гомеостаза и кровяного давления. Нефропатии, развивающиеся в рамках ЗО, представляют одну из актуальных проблем внутренней медицины. Это объясняется распространенностью среди населения опухолевых заболеваний с сохраняющейся отчетливой тенденцией к росту, особенно в регионах с высокой техногенной опасностью [8].

Паранеопластическое поражение почек является нечастой, но чрезвычайно важной формой вторичных нефропатий. Эти проявления могут доминировать в клинической картине, опережая симптомы самой опухоли и тем самым создавая различные клинические маски опухолевого процесса в течение достаточно длительного времени.

Под термином «паранеопластическая нефропатия» (ПН) следует понимать поражение почек, не связанное прямо с массой опухоли и сдавлением ею или метастазами, но вызываемое продукцией опухолевыми клетками опухолевых антигенов, факторов роста, цитокинов.

Причинами поражения почек у онкологических больных могут быть нарушение обмена электролитов (нефрокальциноз, гипокалиемическая почка), механическое сдавление мочевых путей, метастатическая или прямая инфильтрация почки (например, лимфомой), протеинурия Бенс-Джонса (при миеломе), применение антибиотиков, цитостатиков, приводящее к возникновению массивного некроза опухолевых клеток и вследствие этого – к развитию синдрома лизиса опухоли, амилоидозу, обструкции почечных канальцев уратами, нарушение венозного оттока. В настоящее время уже хорошо известна возможность сочетания амилоидоза, рака паренхимы почки, миеломной болезни, злокачественных лимфом с вторичными нефропатиями, однако развитие их при других опухолях изучено недостаточно. Интерес к пропускавшимся в течение долгого времени ПН в последние годы возрос, в связи с чем был проведен ряд исследований по их изучению, при этом данные поражения представлены как наиболее интересные проявления системного действия ЗО.

Концепция параопухолевой гломерулопатии была представлена в 1922 г. J. Palloway. В 1939 г. в Париже впервые E. Cornig сообщил о случае развития ПН при болезни Ходжкина. В 1966 г. J.C. Lee и соавт. были опубликованы результаты первого убедительного клинико-гистологического исследования связи поражения почек с наличием опухолей.

Интерес к проблеме ПН был вызван работами Е.М. Тареева и представителей его школы, в которых были описаны неспецифические реакции со стороны почек, отмеченные у больных с опухолями различной локализации [9]. Наиболее распространенной формой ПН при солидных опухолях является мембранозный гломерулонефрит (ГН). Выявление опухоли особенно оправдано у больных с мембранозным ГН, впервые возникшим в возрасте после 50 лет. Среди солидных опухолей в качестве причин развития мембранозного ГН 1-е место занимают опухоли желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и легкого [10].

Основными ренальными синдромами являются нефротический (НС), изолированный мочевой (ИМС), синдром почечных отеков (СПО) с артериальной гипертензией (АГ), гепаторенальный синдром (ГРС), острая (ОПН) и хроническая (ХПН) почечная недостаточность.

1. *НС* – клинико-лабораторный симптомокомплекс, слагающийся из выраженной (>3,5 г/сут) протеинурии и нарушений белково-липидного и водно-солевого обмена, которые проявляются гипоальбуминемией, липидурией, а также отеками степени анасарки с водянкой серозных полостей. НС занимает особое положение среди больших клинических синдромов, сохраняющих самостоятельное значение в клинике внутренних заболеваний. Важную роль играют также гиперперфузия клубочков, нарушения микроциркуляции в почке. Отмечена некоторая зависимость между клинической картиной НС и видом опухоли. Так, например, при лимфопролиферативных процессах НС протекает более благоприятно, в клинике доминируют отеки и массивная протеинурия, но отсутствуют, как правило, признаки почечной недостаточности – в отличие от клиники НС при раковых заболеваниях, при которой отмечено тяжелое его течение: наряду с массивными отеками, протеинурией в моче появляются эритроциты, цилиндры, по мере прогрессирования опухоли нарастает почечная недостаточность [11]. Иммунологические реакции, являющиеся одной из причин возникновения НС, развитие которых обусловлено опухолевыми антигенами, амилоидозом почек, тромбозом почечных вен, осложняют течение различных опухолевых процессов.

Дифференциальный диагноз у больных с НС имеет несколько задач: выявление самого НС, установление характера нефропатии и основного заболевания.

НС среди пациенток с РЯ был выявлен в 26,8 ± 2,3% случаев. Самый низкий уровень встречаемости НС наблюдался у больных РТМ – 21 ± 4,1%. Наиболее рас-

пространенным НС оказался у пациенток с РШМ (39 ± 4,9%, $p < 0,001$). Данные представлены на рис.1.

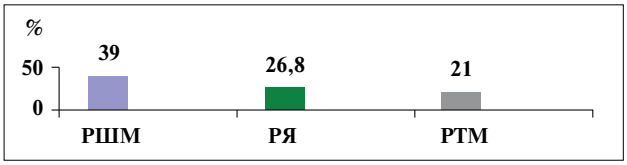

Рис. 1. *Частота встречаемости НС, %*

В контрольной группе развитие НС зарегистрировано только у 11 ± 3,5% больных ФМ.

2. *ИМС* – может иметь первично- и вторичнолатентное течение (при частичной ремиссии другой клинической формы). Латентная форма в свою очередь может трансформироваться в нефротическую или гипертоническую. Развитие ХПН на фоне латентной формы происходит медленно (на протяжении 10–15 лет). Этот вариант составляет 50% всех случаев нефропатии. Болезнь протекает незаметно для больного (отеки и АГ отсутствуют). При исследовании выявляют протеинурию (≤ 1–2 г/сут), микрогематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию. Относительная плотность мочи не изменена.

ИМС встречается у 21,5 ± 2,1% больных РЯ, 35 ± 4,8% – РТМ и 27 ± 4,4% – РШМ (рис. 2).

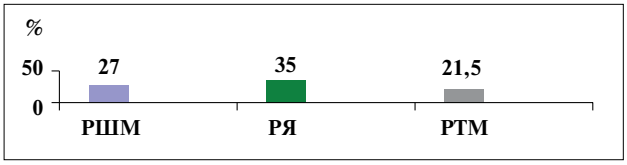

Рис. 2. *Вероятность развития ИМС у больных с ЗО РС, %*

В контрольной группе ИМС имел место только у 18 ± 3,8% пациенток, страдающих ФМ.

3. *СПО с АГ* – возникает у больных с хроническим диффузным поражением почечной паренхимы – ГН, амилоидозом, поражением почек при полисистемных заболеваниях. Мочевой синдром выражен минимально: небольшая протеинурия, иногда микрогематурия, цилиндрурия. В отличие от гипертонической болезни эти изменения в моче при нефропатии наблюдаются с самого начала заболевания и приводят к возникновению почечных отеков. Течение длительное, до развития ХПН проходит 20–30 лет. В клинической картине преобладают симптомы повышенного артериального давления. АГ сначала носит интермиттирующий характер и хорошо переносится больными, но затем постепенно становится стабильной и резистентной к лекарственной терапии, а в терминальном периоде часто приобретает характер злокачественной и приводит к развитию почечных отеков [12].

Этот синдром у больных РЯ встречается в 16,7 ± 1,9%, РТМ – в 15 ± 3,6%, РШМ – в 12 ± 3,3% наблюдений (рис. 3).

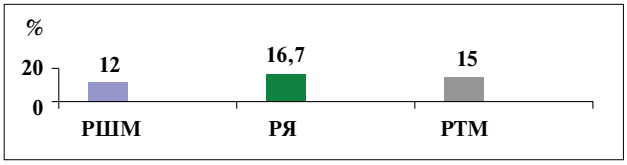

Рис. 3. *Частота встречаемости СПО с АГ, %*

Различия по частоте встречаемости СПО с АГ у пациенток контрольной и основной групп несущественны ($p > 0,05$). У больных ФМ и КЯ данный показатель составил 13 ± 3,5 и 11 ± 3,6 соответственно.

4. *ГРС* – одновременное поражение печени и почек, у больных со значительной печеночной недостаточностью – развитие почечной недостаточности. Большое значение придается в патогенезе ГРС гормональным сдвигам. При печеночной недостаточности нарушается процесс разрушения альдостерона в печени, избыток его в крови смещает кровоток в почках в юкстамедуллярную зону, развивается ишемия коркового слоя, что также приводит к почечной недостаточности [13]. К типичным почечным признакам ГРС относят олигоурию, снижение фильтрационной функции почек с умеренно выраженной гиперкреатинемией и высоким уровнем мочевины крови без резкого нарушения концентрационной способности почек. Для ГРС характерно быстрое нарастание ОПН без развития терминальной уремии. ГРС может длиться от нескольких дней до 6 нед. Прогноз во многом зависит от течения печеночного процесса. Прогноз «хирургического» ГРС и ГРС, развившегося на фоне острого гепатита, благоприятен. При циррозах печени летальность при ГРС достигает 76–90%. Диагноз ГРС устанавливают после исключения других причин сочетанного поражения печени и почек – заболеваний, требующих принципиально иной терапии и, как правило, характеризующихся более благоприятным прогнозом.

При ГРС морфологические изменения в почечной ткани обычно отсутствуют. ГРС встречается у 2,4 ± 0,8% больных РЯ, 5 ± 2,2% – РТМ, 7 ± 2,5% – РШМ (рис. 4).

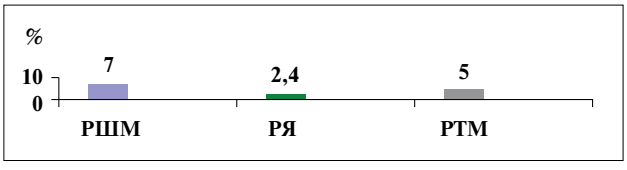

Рис. 4. *Вероятность возникновения ГРС у больных с ЗО РС, %*

5. *ОПН* – клинико-лабораторный синдром, развивающийся при быстро наступающем прекращении де-

ятельности почек. В отношении этиологии ОПН представляет достаточно разнородную группу заболеваний. Ведущие факторы могут быть, как правило, внутри- и внепочечными, в связи с чем определение этиологии ОПН не всегда возможно. Патогенетические механизмы ОПН до сих пор еще не выяснены в достаточной степени и по механизму воздействия разделены на 2 группы: воздействующие на почечное кровообращение и поражающие непосредственно почечные структуры [14]. Патогенетически ОПН обычно является вторичным заболеванием. Этой особенностью обусловлены ее клинические проявления и динамика. Несмотря на значительное этиологическое разнообразие, болезненные состояния, включенные в круг ОПН, имеют сходные клиническую картину и лабораторные находки. Выбор основных предохранительных мер при ОПН основан на том, что это заболевание всегда является вторичным, и по этой причине профилактика его представляет чрезвычайно ответственную задачу. Случаев развития ОПН у больных с ЗО РС до специфического лечения и в контрольной группе не выявлено.

6. *ХПН* – сложный клинико-лабораторный комплекс, сложившийся в результате одновременного или последовательного прекращения всей почечной деятельности. К возникновению ХПН приводит любой патологический процесс, первично локализованный либо в почках, либо вне их, но с последующим их поражением. В отличие от ОПН ХПН развивается незаметно, часто в течение многих лет, заболевание необратимо и в конце концов доходит до терминальной стадии. Для сохранения жизни онкологических больных с ХПН необходимо осуществление попытки лечения основного заболевания. Наиболее выраженные патологические и клинические симптомы у пациенток с ХПН одинаковы, какими бы ни были причины заболевания.

ХПН встречается у 20,4 ± 2,2% больных РЯ, 12 ± 3,3% – РТМ, 9 ± 2,9% – РШМ (рис. 5).

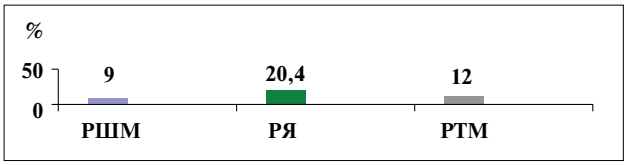

Рис. 5. *Частота встречаемости ХПН у больных с ЗО РС, %*

У больных контрольной группы ХПН не выявлена.

Развития ренальных синдромов у 63 (10,9%) пациенток с ЗО РС не зарегистрировано.

Выводы

Установлено, что частая встречаемость поражений почек у больных с ЗО РС напрямую влияет на прогноз заболевания. Из-за непроявленности, неустановленности ПН или недостаточной клинической и лабораторной направленности значительное число ПН в их ранних предклинических фазах остаются недиагностированными. Этот недостаток в известной степени можно устранить с помощью так называемых скрининговых исследований. Особый интерес и значимость представляет тот факт, что в 70–75% случаев пациентки, у которых были получены положительные результаты, не знали о своем поражении почек, и впервые оно было обнаружено у них в ходе проведения скрининговых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М., 2004.
2. Canadian Cancer Statistics 1999. Toronto: Canadian Cancer Society, 1999.
3. Greenlee R., Murray T., Bolden S., Wingo P.H. Cancer statistics, 2000. Cancer J Clin 2000;50:7–33.
4. Landis S., Murray T., Bolden S., Wingo P. Cancer statistics, 1999. Cancer J Clin 1999;49:8–31.
5. Черенцова Л.Ф., Зотов П.Б. Перспективы онкоиммунологии. Тюмень: Тюменская государственная медицинская академия, 2005.
6. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Гияс-бейли С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. Азерб журн онкол смеж наук 2000;6(1–2):10–7.
7. Алиев Д.А., Джафаров Р.Д., Аскеров Н.М. Радионуклидные методы исследования в диагностике поражения почек больных раком молочной железы. Азерб журн онкол смеж наук 1998;4(1–2):15–7.
8. Козловская Л.В. Паранеопластическое поражения почек при солидных опухолях. Нефрол диал 2002;4(2):12–5.
9. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000.
10. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulonephritis: new insight into an old entity. Kid Intern 1999;56:355–77.
11. Bosomworth M.P., Aparicio S.R., Hay A.W. Urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase – a marker of tubular damage? Nephrol Dial Transplant 1999;14(3):620–6.
12. Ito Y. Urinari proteins. Microalbuminuria and low molecular weight proteins in the urine. Rinsho Byori 1998; 1 (Supple 107):43–8.
13. Muller D., Sievers E., Eggert P. Influence of hyperfiltration on the measurement of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. Pediatr Nephrol 1999;13(6):519–23.
14. Oba K., Hirai M., Ajiro Y. et al. Effect of age on urinary excretion of N- acetyl-beta-D-glucosaminidase. Nippon Ika Daigaku Zasshi 1999;66(1):33–6.