

© Коллектив авторов, 2000  
УДК 618.11-006.6-085:615.277.3

С. Г. Аверина, С. В. Топчиева, А. В. Кашкадаева,  
Н. В. Любимова, Г. Д. Дмитриева, П. И. Габуня,  
С. В. Ширяев, В. А. Горбунова, Н. Е. Кушлинский

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПЛАТИНЫ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

НИИ клинической онкологии

При проведении противоопухолевой химиотерапии одним из осложнений, лимитирующих дозу лекарственных препаратов, является нефротоксичность, характерная для целого ряда цитостатиков и в том числе для комплексных соединений платины [4, 5, 7—9]. По данным многих исследователей [5, 7, 8, 10], цисплатин вызывает дозозависимое токсическое поражение почек.

Альтернативными препаратами в плане низкой индукции нефротоксичности являются производные платины II поколения, в частности отечественный препарат циклоплатам [2]. В соответствии с экспериментальными данными, в отличие от цисплатина, вызывающего нарушение клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, циклоплатам оказывает слабовыраженное влияние на функцию почек.

В клинической практике для оценки функции почек и уродинамики широко применяются радионуклидные тесты (динамическая реносцинтиграфия), основанные на очищении плазмы от нефротропного радиофармпрепарата (РФП). На основе комплексной реносцинтиграфии [1], методология которой была разработана применительно к целям химиотерапевтического мониторинга, можно оценить один из основных процессов, происходящих в почке, — процесс концентрирования, который зависит от суммарного состояния клубочковой и канальцевой функций.

Известно, что рутинные лабораторные методы диагностики токсического поражения почек, основанные на общем анализе мочи и определении концентрации азотсодержащих соединений (мочевина и креатинин) сыворотки крови, недостаточно информативны. В последнее время для оценки поражения почек, обусловленного токсическим воздействием противоопухолевых цитостатиков, широкое распространение получило исследование белков и ферментов мочи, обладающих высокой чувствительностью в качестве критериев нарушения функции гломерулярной (альбумин) и канальцевой ( $\alpha_1$ -микроглобулин, N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидаза — НАГ,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза —  $\gamma$ -ГТ) системы почек [3, 6, 9, 11].

Цель настоящего исследования — оценка сочетанного применения комплексной реносцинтиграфии и биохимических показателей сыворотки крови и мочи при химиотерапии производными платины I и II поколения для своевременной диагностики и мониторинга нефротоксичности.

**Материалы и методы.** Исследование нефротоксичности химиотерапевтических режимов, включающих цисплатин и циклоплатам, выполнено у 25 больных в возрасте от 39 до 72 лет с впервые выявленным раком яичников в III—IV стадиях.

S.G.Averinova, S.V.Topchiyeva, A.V.Kashkadayeva,  
N.V.Lyubimova, G.D.Dmitriyeva, P.I.Gabunia,  
S.V.Shiriyayev, V.A.Gorbunova, N.E.Kushlinsky

## COMPARATIVE NEPHROTOXICITY OF PLATINUM COMPLEXES IN ADVANCED OVARIAN CANCER

Institute of Clinical Oncology

Dose limiting nephrotoxicity is a serious side effect of some cytostatics including platinum complexes [4,5,7-9]. As demonstrated in many studies [5,7,8,10] cisplatin produces a dose-dependent toxic effect on kidneys.

An alternative class of drugs, i.e. second-generation platinum derivatives, in particular a Russian drug cycloplattam [2], are characterized by low nephrotoxicity induction. As demonstrated experimentally cycloplattam has but a mild effect on renal function unlike cisplatin that induces impairment of glomerular filtration and tubular secretion.

Radionuclide tests (dynamical renoscintigraphy) based on plasma clearance from radiopharmaceuticals (RP) are widely applied in clinical practice to evaluate renal functioning and urodynamics. Complex renoscintigraphy [1] intended for chemotherapeutical monitoring is a useful tool to assess renal concentration capacity as an important characteristic depending upon glomerular and tubular functions.

Routine laboratory renal toxicity tests based on urinalysis and measurement of serum nitrogen-containing compounds (urea and creatinine) are not informative enough. While urinary enzymes and proteins are sensitive tests indicative of impairment of glomerular (albumin) and tubular ( $\alpha_1$ -microglobulin, N-acetyl- $\beta$ -D-hexosaminidase [NAG],  $\gamma$ -glutamyltransferase [ $\gamma$ -GT] systems [3,6,9,11].

The purpose of this study was to evaluate complex renoscintigraphy as applied together with measurement of serum and urinary biochemistry to diagnose and monitor nephrotoxicity during chemotherapy with I and II generation platinum complexes.

**Materials and Methods.** Nephrotoxicity study of chemotherapy including cisplatin and cycloplattam was performed in 25 patients aged 39 to 72 years with first diagnosed stage III-IV ovarian cancer.

The treatment was carried out by two schedules (randomized study), as follows: group 1 (9 patients) received cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> plus cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> once; group 2 (16 patients) received cycloplattam 100 mg/m<sup>2</sup> on days 1 through 4 plus cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> on day 5. Chemotherapy was given till disease progression or signs of toxicity (renal, neuro- or hematological). Cisplatin was administered by intravenous drip against the background of water load with 2.0-2.4 l Ringer solution and/or 0.9% NaCl. Cycloplattam was given by intravenous drip in 400 ml of 5% glucose solution. The cycloplattam therapy schedule was developed basing on results of phase I clinical study. Chemotherapy cycles were repeated every 4 weeks. Follow-up time was ranging from 2 weeks to 7 months, the patients received 1 to 7 cycles.

Renal functioning and urodynamics were studied by complex renoscintigraphy (DIAS technology developed at the N.N.Blokhin CRC) using domestic RP (<sup>99m</sup>Tc-technephro and <sup>99m</sup>Tc-technemag). Low dose (effective equivalent dose 0.3 mSv) RP tests were performed before treatment, before cycle 3 or 4 and after cessation of chemotherapy. The following parameters were evaluated: relative renal blood flow,  $Q_L$ - $Q_R$  (normal 45-55%); parenchymal RP concentration indicative of mixed filtration-reabsorption clearance, G (normal 30-50 relative units); rate of RP evacuation from the cortex, D (normal 65-75%); time to

Лечение проводили в двух режимах (рандомизированное исследование): 1-я группа (9 больных) — цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан, 600 мг/м<sup>2</sup>, однократно; 2-я группа (16 больных) — циклоплатам, 100 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й дни + циклофосфан, 600 мг/м<sup>2</sup> в 5-й день. Химиотерапию проводили до прогрессирования или появления признаков токсичности (нефро-, нейро- и гематологической). Цисплатин вводили внутривенно капельно на фоне водной нагрузки с применением 2,0–2,4 л раствора Рингера и/или 0,9% раствора NaCl. Циклоплатам вводили внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы. Схема лечения циклоплатамом была принята в соответствии с результатами первой фазы испытаний данного препарата. Курсы химиотерапии повторяли каждые 4 нед. Сроки наблюдения составили от 2 нед до 7 мес, при этом больные получили от 1 до 7 курсов.

Для исследования функции почек и уродинамики применяли комплексную реносцинтиграфию (по технологии ДИАС, разработанной в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН) с отечественными РФП (<sup>99m</sup>Tc — технефор и <sup>99m</sup>Tc — технемаг). Тесты с введением низких доз РФП (эффективная эквивалентная доза 0,3 мЗв) проводили до начала лечения, перед 3-м или 4-м курсом и после окончания химиотерапии. Оценивали следующие показатели: относительный кровоток почек  $Q_L - Q_R$  (норма 45–55%); показатель уровня концентрирования РФП в паренхиме, отражающий состояние смешанного фильтративно-реабсорбционного клиренса  $G$  (норма 30–50 отн. ед.); показатель скорости выведения РФП из коры —  $D$  (норма 65–75%); показатели времени начала и скорости эвакуаторного выведения меченой мочи из лоханки —  $T_v$  (норма 5–8 мин) и  $U$  (норма 50–75%). Одновременно выявляли радионуклидные признаки задержки жидкости и спаек в брюшной полости и малом тазу, а также клинические признаки цистита. Реносцинтиграфию проводили на ротационной камере фирмы Siemens (Германия) в режиме двухпланарной регистрации.

Биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин и мочевины) и мочи (экскреция белков и ферментов) больных раком яичников проводили до начала, в процессе и после химиотерапии. Перед каждым курсом лечения определяли клиренс креатинина. Белки и ферменты определяли во второй утренней порции мочи с последующей нормализацией значений по отношению к уровню креатинина в анализируемой пробе мочи. Оценку протеинурии проводили по определению концентрации общего белка, альбумина,  $\alpha_1$ -микроглобулина (единица измерения — мг/ммоль креатинина). Исследовали активность ферментов с различной субклеточной локализацией в эпителии проксимальных канальцев почки: лизосомального фермента НАГ и мембранно-связанного фермента  $\gamma$ -ГТ; результаты выражали в единицах активности на 1 ммоль креатинина. Все исследования выполнены с помощью оптимизированных спектрофотометрических методов на автоматическом анализаторе «Hitachi-911» (Германия).

Оценку результатов химиотерапии больных раком яичников проводили клинически и инструментально-диагностическими методами (УЗИ, компьютерная томография).

**Результаты и обсуждение.** По данным комплексной реносцинтиграфии, функция паренхимы почек больных в обеих группах существенно не отличалась: исходно незначительное угнетение ( $G = 26$ – $28$ ) наблюдалось у 1 из 9 больных, получавших цисплатин, и у 3 из 16 больных, получавших циклоплатам. Кроме того, в обеих группах в 40% наблюдений отмечены различной степени нарушения уродинамики ( $U < 30\%$ ,  $D < 50\%$ ), обусловленные главным образом опухолевым процессом и асцитом. Радионуклидные признаки асцита выявлены у 77 и 21% больных, получавших цисплатин и циклоплатам соответственно.

В процессе химиотерапии, по данным реносцинтиграфии, наблюдалось ухудшение функции паренхимы почек, степень выраженности которой была связана с непосредственным токсическим действием цитостатиков и усиливалась в зависимости от выраженности обструкции. Так, отклонение от исходного уровня показателя концентрационной способности почек  $G$  было обнаружено у 7 (78%) из 9 больных при лечении цисплатином и у 7 (58%) из 12 — циклоплатамом. При этом в среднем значение показателя  $G$  снижалось максимально на 28 и 17% в группе больных, получавших цисплатин и циклоплатам соответственно. Возвращение показателя  $G$  к исходному уровню после лечения было отмечено соответственно у 4 (45%) больных, которые получали цисплатин, и у 5 (42%) пациентов, леченных циклоплатамом. В каждой группе было по 1 наблюдению, когда при исходно симметричной функции

onset and rate of labeled urine evacuation from pelvises,  $T_e$  (normal 5–8 min) and  $U$  (normal 50–75%). Radionuclide evidence of abdominal and small pelvic liquid retention, commissures and preclinical cystitis were detected in parallel. Renoscintigraphy was performed using a Siemens (Germany) rotachamber in a biplanar recording mode.

Biochemical assay of serum (creatinine and urea) and urine (protein and enzyme excretion) was performed before, during and after chemotherapy. Creatinine clearance was measured before every therapy cycle. Proteins and enzymes were measured in second urine portion, the obtained values were normalized with respect to creatinine level in the portion analyzed. Proteinuria was evaluated by total protein, albumin,  $\alpha_1$ -microglobulin (in mg/mmol creatinine). Enzymes with different subcellular location in renal proximal tubular epithelium such as lysosomal NAG and membrane-bound  $\gamma$ -GT were assayed, the results were expressed in units of activity per mmol creatinine. All tests were carried out by optimized spectrophotometric methodology using a Hitachi-911 autoanalyzer.

Chemotherapy results in ovarian cancer patients were evaluated by clinical pattern and instrumental diagnostic findings (ultrasound, computed tomography).

**Results and Discussion.** Complex renoscintigraphy did not find considerable differences in renal parenchymal function between two patient groups: initial mild suppression ( $G = 26$ – $28$ ) was detected in 1/9 patients assigned to cisplatin group and in 3/16 patients in cycloplattam group. Besides 40% of cases in each group had urodynamical abnormalities ( $U < 30\%$ ,  $D < 50\%$ ), mainly due to tumor disease and ascites. Radionuclide evidence of ascites was found in 77% and 21% of patients in cisplatin and cycloplattam groups, respectively.

On-therapy renoscintigraphy discovered deterioration of renal parenchymal function, the dysfunction severity depending upon direct cytostatics toxicity and increasing with aggravation of obstruction. Abnormality in renal concentration capacity,  $G$ , against baseline was discovered in 7/9 (78%) patients on cisplatin therapy versus 7/12 (58%) cases in cycloplattam group. Means of maximal falls in  $G$  values were 28% and 17% in cisplatin and cycloplattam groups, respectively. Parameter  $G$  recovery after treatment was detected in 4 (45%) patients from cisplatin and in 5 (42%) patients from cycloplattam groups. There was 1 case in each group with baseline symmetrical parenchymal function, on-therapy asymmetrical deterioration of  $G$  (to a greater degree in cisplatin group) and no recovery to normal after treatment. Note, that maximal parenchymal function impairment was seen on the side with a considerable persistent abnormality in urodynamics ( $U < 5\%$ ,  $T_e > 18$  min).

Complex renoscintigraphy evaluated function of each kidney separately (as an individual functional unit). In the cisplatin group maximal fall in  $G$  against baseline was 16% on the average for all kidneys with initially normal urodynamics ( $U > 30\%$ ) versus 39% for kidneys with initially moderate and considerable urodynamical abnormalities ( $U < 30\%$ ). In the cycloplattam group maximal fall in  $G$  against baseline was 12% on the average for all kidneys with initially normal or mildly abnormal urodynamics versus 22% for kidneys with initially moderate and considerable urodynamical abnormalities. These findings suggest that initially increased pressure in renal calyces and pelvises due to mechanical squeeze by the tumor, ascites or commissures contributed to a greater nephrotoxic response of the parenchyma, however deterioration of the renal parenchymal function was greater in the cisplatin group.

Baseline laboratory nephrotoxicity tests (urea and creatinine, proteinuria and hematuria) as performed by WHO recommendations [4] were within normal in all cases. Initially decreased creatinine clearance seemed to be due to inoperable tumor, ascites, pleuritis and was found in 1/9 patients in

Таблица 1

Table 1

Концентрация мочевины и креатинина сыворотки крови и клиренс креатинина у больных раком яичников при лечении циклоплатамом и цисплатином

Serum creatinine and urea, and creatinine clearance in ovarian cancer patients on cycloplattam vs cisplatin chemotherapy

| Условия исследования             | Цисплатин               |                             |                              | Циклоплатам             |                        |                              |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
|                                  | мочевина, ммоль/л       | креатинин, мкмоль/л         | клиренс креатинина, мл/мин   | мочевина, ммоль/л       | креатинин, мкмоль/л    | клиренс креатинина, мл/мин   |
| До лечения<br>Before treatment   | 4,6 ± 0,4<br>(1,9—5,8)  | 84,1 ± 4,7<br>(60,0—103,0)  | 73,6 ± 4,3<br>(57,0—97,0)    | 4,6 ± 0,3<br>(2,5—6,3)  | 81,3 ± 3,7<br>(55—104) | 77,3 ± 4,5<br>(50,0—110,0)   |
| После лечения<br>After treatment | 7,5 ± 0,4<br>(2,6—16,7) | 100,1 ± 3,6<br>(63,0—156,0) | 58,4 ± 2,7<br>(30,0—106,0)   | 5,8 ± 0,3<br>(2,8—12,0) | 85,6 ± 1,9<br>(65—104) | 78,0 — 2,5<br>(50,0—104,0)   |
| <i>p</i>                         | < 0,001                 | < 0,01                      | < 0,01                       | < 0,01                  | > 0,05                 | > 0,05                       |
| Time of study                    | urea, mmol/l            | creatinine, mcmol/l         | creatinine clearance, ml/min | urea, mmol/l            | creatinine, mcmol/l    | creatinine clearance, ml/min |
|                                  | Cisplatin               |                             |                              | Cycloplattam            |                        |                              |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 в скобках — предел колебаний. / Note. Here and in tables 2, 3 numbers in parentheses are ranges.

паренхимы в процессе лечения наблюдалось асимметричное ухудшение показателя G, интенсивность угнетения которого больше проявилась при лечении цисплатином, при этом показатели G не вернулись к исходной симметрии после лечения у данных больных. Следует отметить, что максимальное ухудшение функции паренхимы наблюдалось на стороне со значительным, устойчиво проявлявшимся нарушением показателей уродинамики ( $U < 5\%$ ,  $T_v > 18$  мин).

Данные комплексной реносцинтиграфии позволили оценить отдельно функцию каждой почки (как функциональной единицы). В группе больных, леченных цисплатином, в динамике было отмечено максимальное снижение величины показателя G относительно его исходного уровня в среднем на 16% для всех почек с изначально нормальными уродинамическими показателями ( $U > 30\%$ ), а для почек с умеренным и значительным уродинамическим нарушением ( $U \leq 30\%$ ) — в среднем на 39%. В группе больных, получавших циклоплатам, максимальное снижение значения G было в среднем на 12% для почек с исходно нормальными или незначительно сниженными показателями уродинамики, а для почек, имевших при скрининге умеренно или значительно сниженные показатели мочеыведения, — в среднем на 22%. Это позволяет предположить, что изначально повышенное давление в чашечно-лоханочной системе почки, обусловленное механическим сдавлением мочеточников опухолью, асцитом или спайками, создавало предпосылки для большего нефротоксического отклика паренхимы, однако более выраженное снижение функции паренхимы почек обнаружено в группе больных раком яичников при лечении цисплатином.

Исходно у всех больных лабораторные показатели (мочевина и креатинин, протеинурия и гематурия), на основании которых оценивается степень нефротоксичности в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4], были в пределах нормы. До лечения сниженный клиренс креатинина отмечен у 1 из 9 больных, получавших цисплатин (57 мл/мин), и у 3 из 16 больных, которых лечили циклоплатамом (50—58 мл/мин), что можно объяснить наличием у этих больных неоперабельного опухолевого процесса, асцита, плеврита.

cisplatin group (57 ml/min) and in 3/16 in the cycloplattam group (50–58 ml/min).

Serum concentrations of nitrogen-containing compounds were normal at baseline (table 1). Increasing nitrogenemia was detected in 77.8% of cases in cisplatin group; some of these cases presented with a considerable elevation in urea (up to 16.7 mmol/l) and creatinine (up to 156 mcmol/l), i.e. WHO grade I nephrotoxicity (see table 1). Degrees of increase in mean urea (1.6-fold) and creatinine (1.2-fold) concentrations after treatment against baseline were not too great though the differences were statistically significant ( $p=0.001$  to  $0.01$ ). Besides, most (88.7%) patients in this group also presented a significant ( $p<0.01$ ) decrease in creatinine clearance on chemotherapy which was confirmed by a fall in the glomerular filtration rate. Increase in nitrogenemia in the cycloplattam group was less marked. Elevation of serum urea (up to 12 mmol/l) or grade I nephrotoxicity was found in 3/16 (18.7%) cases. There was no significant decrease in creatinine clearance in this group as a whole (see table 1).

Urinary protein and enzyme tests were normal at baseline in all patients (table 2). One exception was lisosomal hydrolase NAG whose mean urinary activity before cisplatin therapy was significantly ( $p<0.001$ ) higher than normal. The initial hyperenzymuria might be due to the presence of patients with large residual tumors, ascites, urodynamical abnormalities, intoxication. This observation demonstrates the importance of urinary enzyme tests on therapy and obligatory enzymuria measurement at baseline for further adequate interpretation of results.

The study showed that combination chemotherapy with cisplatin as a rule induced more persistent hyperproteinuria and hyperenzymuria as compared to cycloplattam therapy notwithstanding the harder schedule of administration of the latter (no prehydration). Increased urinary enzyme and protein excretion was seen already after the first cisplatin administration (figs.1,2). In parallel, urinary NAG activity rose to maximum values on chemotherapy day 4 or 5 and failed to recover to the normal level by the next cycle. Urinary excretion of  $\gamma$ -GT reached maximum on day 1 after drug administration to reduce gradually by day 4 or

В соответствии с данными, представленными в табл. 1, значения концентрации азотсодержащих соединений сыворотки крови больных перед началом лечения не отличались от этих показателей в норме. Однако в ходе лечения цисплатином в 77,8% наблюдений было установлено нарастание азотемии, при этом у некоторых больных отмечено существенное повышение показателей мочевины (до 16,7 ммоль/л) и креатинина (до 156 мкмоль/л), что, по критериям ВОЗ, соответствовало I степени нефротоксичности (см. табл. 1). Степень увеличения средних значений мочевины (в 1,6 раза) и креатинина (в 1,2 раза) после лечения по сравнению с исходными уровнями была невысокой, однако эти различия были достоверны ( $p=0,001-0,01$ ). Кроме того, у большинства больных этой группы (88,7%) в ходе химиотерапии наблюдали также достоверное снижение клиренса креатинина ( $p < 0,01$ ), что подтверждено снижением скорости клубочковой фильтрации. В группе больных, получавших циклоплатам, усиление азотемии было выражено в меньшей степени. Повышение концентрации мочевины сыворотки крови (до 12 ммоль/л) обнаружено у 3 (18,7%) из 16 больных, что соответствовало нефротоксичности I степени. В целом в этой группе достоверного снижения клиренса креатинина не обнаружено (см. табл. 1).

Анализ результатов исследования мочи больных показал, что до начала лечения уровни белков и ферментов не отличались от соответствующих показателей нормы (табл. 2). Исключение составила лизосомальная гидролаза НАГ, средняя величина активности которой в моче больных до лечения цисплатином достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала показатель нормы. Исходную гиперферментурию можно объяснить наличием в этой группе больных с остаточными опухолями больших размеров в малом тазу, асцитом, нарушением уродинамики, интоксикацией. Установленный факт свидетельствует о необходимости многократного исследования ферментов мочи в процессе лечения с обязательным определением исходной ферментурии для последующей адекватной интерпретации полученных данных.

В результате было установлено, что комбинированная химиотерапия на основе цисплатина вызывала, как правило, более стойкую гиперпротеинурию и гиперферментурию, чем схема с циклоплатамом, несмотря на более жесткий (без предварительной гидратации) режим применения последнего.

Таблица 2

**Белки и ферменты мочи у больных раком яичников при лечении цисплатином**  
**Urinary proteins and enzymes in ovarian cancer patients on cisplatin therapy**

| День исследования                    | $\alpha_1$ -Микроглобулин | Альбумин                  | Общий белок                | $\gamma$ -ГТ              | НАГ                      |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                      | мг/ммоль креатинина       |                           |                            | Ед/ммоль креатинина       |                          |
| До введения<br>Before administration | $1,5 \pm 0,4$ (0,04—2,8)  | $1,0 \pm 0,4$ (0,44—2,8)  | $11,5 \pm 1,2$ (0,9—17,6)  | $5,1 \pm 0,27$ (2,0—6,9)  | $1,2 \pm 0,10$ (0,5—2,8) |
| 1-й                                  | $6,4 \pm 0,8$ (0,9—17,3)  | $10,1 \pm 3,6$ (0,4—89,9) | $24,5 \pm 3,7$ (8,1—82,3)  | $11,3 \pm 1,1$ (4,9—24,2) | $2,6 \pm 0,3$ (1,1—6,2)  |
| 2—3-й                                | $6,2 \pm 1,2$ (1,5—14,6)  | $5,4 \pm 1,3$ (0,6—14,9)  | $20,3 \pm 2,2$ (11,0—28,0) | $5,8 \pm 0,47$ (2,4—8,7)  | $2,5 \pm 0,5$ (1,3—7,5)  |
| 4—5-й                                | $9,5 \pm 2,4$ (1,1—60,6)  | $13,6 \pm 2,9$ (0,7—69,9) | $25,6 \pm 3,6$ (2,4—71,3)  | $6,1 \pm 0,5$ (3,7—16,5)  | $3,2 \pm 0,7$ (0,9—18,0) |
| Day of study                         | mg/mmol creatinine        |                           |                            | U/mmol creatinine         |                          |
|                                      | $\alpha_1$ -Microglobulin | Albumin                   | Total protein              | $\gamma$ -GT              | NAG                      |

5 and as a rule to recover to normal by the next cycle. The increase in enzymuria against baseline was statistically significant ( $p < 0,001$ ) at all end points. One exception was  $\gamma$ -GT whose urinary excretion increased in a statistically significant manner only on day 1 after cisplatin administration which might be explained by particular subcellular location of the enzymes in question (membrane for  $\gamma$ -GT and nephrothelial lysosomes for NAG).

Urinary protein concentration increased on day 1 after cisplatin administration to reach peak on day 4 or 5 (see table 2). The proteinuria deterioration was significant ( $p < 0,001-0,02$ ) for all tests, maximum changes being characteristic of both  $\alpha_1$ -microglobulin and albumin. Note, that urinary protein concentrations recovered to normal levels before each consecutive chemotherapy cycle in most cases.

In spite of the fact that mean values of enzymuria, proteinuria and serum nitrogen-containing substances did not demonstrate a significant rise from cycle to cycle and returned to baseline levels practically in all cases (except NAG), 2 patients with grade I nephrotoxicity had a progressively rising trend of all parameters during chemotherapy including appearance of clinical signs of renal dysfunction (fluid retention, proteinuria, hematuria, increase in arterial pressure).

Case 1. Patient M., a 66-year old female, received cisplatin chemotherapy (5 cycles) for residual tumor after non-radical surgery for ovarian cancer with complete response. The patient had no history of renal pathology. Fig. 3 demonstrates aggravation of enzymuria and proteinuria during first cisplatin cycles, though serum creatinine shows a rise only after cycle 5 when the patient presented with evidence of renal failure. Thus, elevation of serum creatinine and urea delayed as compared to hyperenzymuria and proteinuria and was seen on cycle 5. This finding is evidence in favor of the use of urinary proteins and enzymes (especially NAG) as early markers of nephrotoxicity. By renoscintigraphy (fig. 4) the patient presented with stable urodynamic abnormalities at baseline and on chemotherapy which owing to increased cisplatin exposure resulted in irreversible moderate decline in parenchymal function of both kidneys (stable decrease in parenchymal concentration function,  $G < 25$ ).

Urinalysis of the patients on cycloplatin chemotherapy demonstrated the drug to induce hyperenzymuria and hyperproteinuria with a lesser stability as compared to cisplatin therapy. Serial study showed increase in enzyme and protein excretion already after the first cycloplatin cycle that reached peak on day 4 when the whole cycloplatin cyclic dose (400 mg/m<sup>2</sup>) was administered (table 3). Urinary protein and enzyme levels increased gradually with cycloplatin dose accumulation during days 1 through 4, the increase in urinary proteins and

Table 2

Уже после первого введения цисплатина наблюдали усиление экскреции ферментов и белков (рис. 1, 2). При этом активность НАГ в моче нарастала и достигала максимального подъема на 4—5-й день курса химиотерапии без нормализации этого показателя к началу следующего курса. В то же время экскреция с мочой  $\gamma$ -ГТ максимального пика достигала на 1-й день после введения препарата с постепенным снижением к 4—5-му дню курса и, как правило, нормализацией к очередному курсу лечения. Усиление ферментурии после введения препарата было достоверным ( $p < 0,001$ ) по отношению к соответствующим исходным уровням во все изученные сроки. Исключение составила  $\gamma$ -ГТ, повышение экскреции которой с мочой было достоверным только в ближайшие сроки (1-й день) после введения цисплатина, что может объясняться особенностями субклеточной локализации ферментов ( $\gamma$ -ГТ — мембраны, НАГ — лизосомы нефротелия).

Концентрация белков в моче значительно возрастала на 1-й день после введения цисплатина, достигая максимума к 4—5-му дню (см. табл. 2). Усиление протеинурии было достоверным ( $p < 0,001-0,02$ ) для всех изученных показателей, при этом максимальные изменения были характерны как для  $\alpha_1$ -микроглобулина, так и для альбумина мочи. Следует отметить, что в большинстве случаев концентрация белков в моче перед каждым очередным курсом химиотерапии возвращалась к нормальным значениям.

Несмотря на то что средние значения показателей ферментурии, протеинурии и азотсодержащих веществ сыворотки крови больных не нарастали в значительной мере от курса к курсу и, кроме того, практически всегда возвращались к исходным значениям (кроме НАГ), у 2 больных с I степенью нефротоксичности наблюдали тенденцию к прогрессивному росту всех показателей в процессе химиотерапии с появлением клинических проявлений почечной дисфункции (задержка жидкости, протеинурия, гематурия, повышение артериального давления).

Наблюдение 1. Больная М., 66 лет, после нерадикальной операции по поводу рака яичников получила лечение цисплатином (5 курсов) остаточной опухоли с полным эффектом. Сведений о заболеваниях почек в анамнезе не было. На рис. 3 показано нарастание ферментурии и протеинурии у больной на фоне первых курсов химиотерапии цисплатином, при этом повышение концентрации креатинина сыворотки крови отмечено только после 5-го курса, когда у больной развилась клиника почечной недостаточности. Таким образом, увеличение концентрации креатинина, а также мочевины в сыворотке крови запаздывало по отношению к гиперферментурии и протеинурии и проявилось только на 5-м курсе лечения. Это свидетельствует о том, что белки и ферменты (особенно НАГ) мочи являются ранними маркерами нефротоксичности. По данным реносцинтиграфии (рис. 4), у больной исходно и в процессе химиотерапии отмечали стабильное нарушение уродинамики, что при повышенной экспозиции цисплатина привело к необратимому умеренному снижению функции паренхимы обеих почек (устойчивое снижение уровня концентрирования в паренхиме,  $G < 25$ ).

Оценка результатов исследования мочи больных на фоне лечения циклоплатом показала, что препарат вызывает гиперферментурию и гиперпротеинурию, стабильность которых была выражена в меньшей степени, чем при лечении цисплатином. При серийных исследованиях показано, что уже после первого введения циклоплатата наблюдали повышение экскреции ферментов и белков максимально к 4-му дню, когда была введена вся курсовая доза циклоплатата 400 мг/м<sup>2</sup> (табл. 3). Уровни белков и ферментов в моче нарастали постепенно с накоплением дозы циклоплатата с 1-го по 4-й день, при этом усиление ферментурии и протеинурии на 4-й день

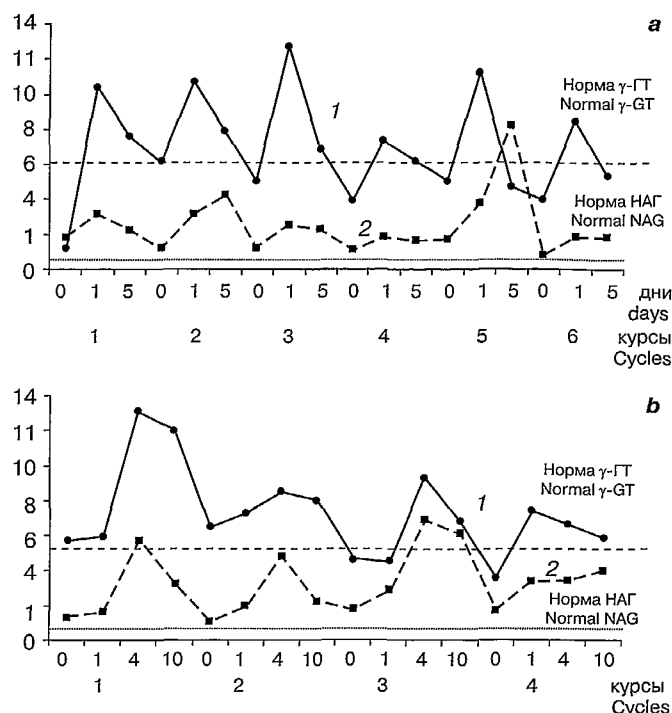


Рис. 1. Ферментурия при лечении рака яичников цисплатином (а) и циклоплатом (б).  
1 —  $\gamma$ -ГТ; 2 — НАГ. По осям ординат — Ед/ммоль креатинина.

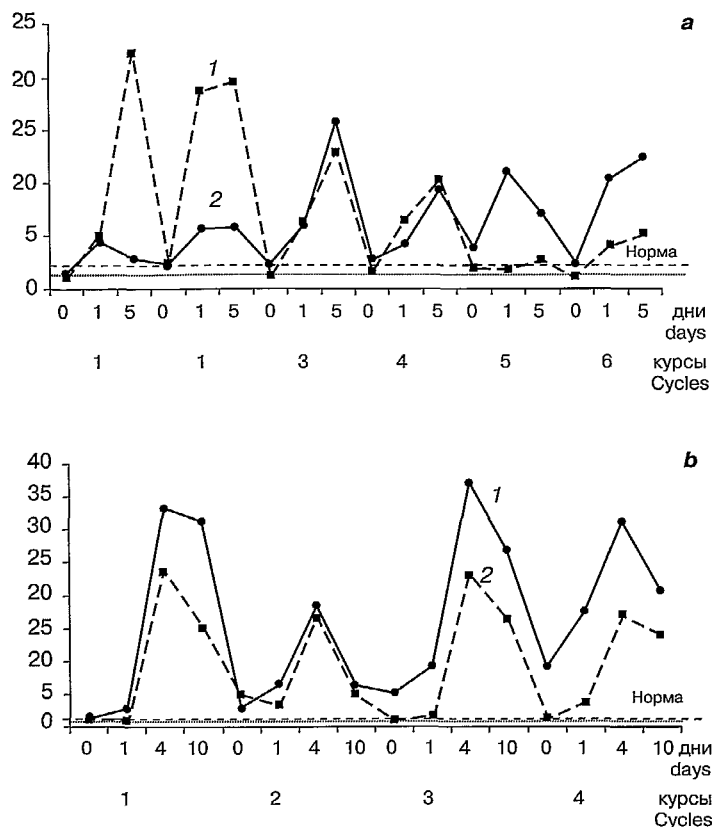
Fig. 1. Enzymuria in patients with ovarian cancer on cisplatin (a) and cycloplatum (b) therapy  
1,  $\gamma$ -GT; 2, NAG. Numbers on the y axes are U/mmol creatinine.

enzymes on day 4 against baseline values was statistically significant ( $p < 0.001-0.002$ ). The enzymuria and proteinuria parameters were decreasing during the following days to return to baseline levels by next cycloplatum cycles (see figs. 1, 2).

There was a statistically significant ( $p < 0.001-0.002$ ) rise in all urinary proteins and enzymes after treatment completion (day 10) as compared to baseline. The high enzymuria and proteinuria during days 4 to 10 of cycloplatum therapy seems to be due to peculiarities of cycloplatum metabolism and accumulation by day 4 at the absence of water load.

Tables 2 and 3 demonstrate a considerable variability in urinary enzymes and proteins in different cases. The greatest changes were detected in NAG and  $\alpha_1$ -microglobulin contents that reflected proximal tubular state, and albumin that was indicative of glomerule functioning. NAG activity reached rather high levels (10.0 to 17.0 U/mmol creatinine) in some patients on cycloplatum therapy which were comparable with those in patients receiving cisplatin (7.5 to 18.0 U/mmol creatinine). The increase in urinary  $\alpha_1$ -microglobulin and albumin was high both in cycloplatum (4.6 - to 16.0-fold and 1.5 - to 12.9-fold, respectively) and cisplatin (4.1- to 6.3 - fold and 5.4 - to 13.6-fold, respectively) groups. Peak excretion in the cisplatin group was 89.9 mg/mmol creatinine for albumin and 60.6 mg/mmol creatinine for  $\alpha_1$ -microglobulin versus respective levels of 84.8 and 54.0 mg/mmol creatinine in the cycloplatum group.

Of note that urinary proteins and enzyme activities rose in an individual manner with predominance of this or that parameter in different cases. The excretion could be affected by different factors including tumor location and advance in



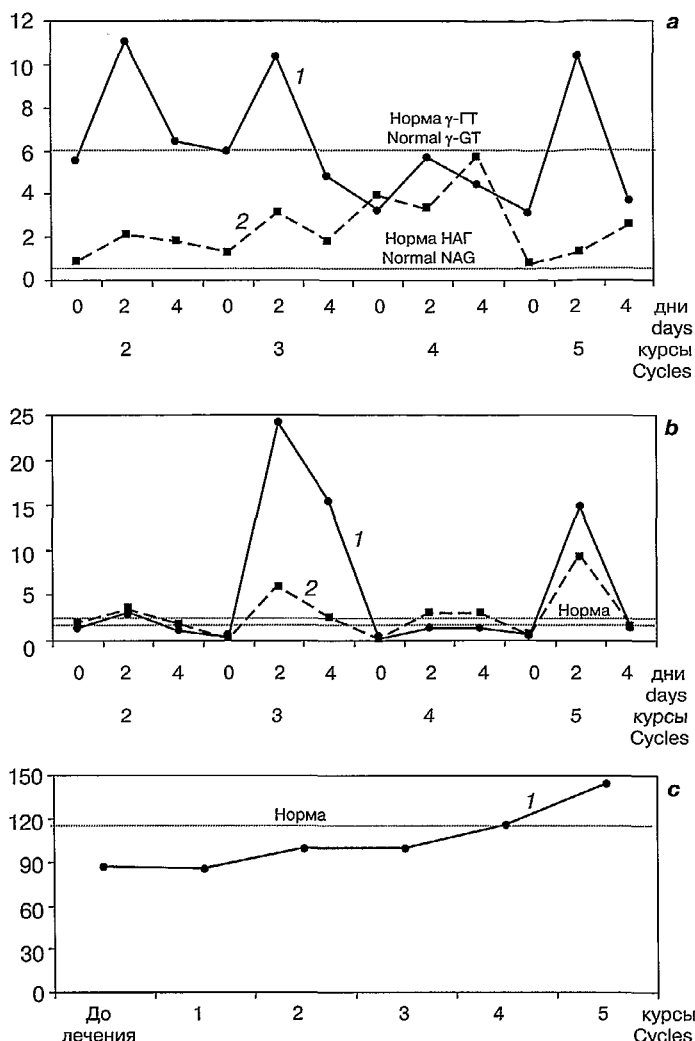
**Рис. 2. Протеинурия при лечении рака яичников цисплатином (а) и циклоплатамом (б).** 1 —  $\alpha_2$ -микроглобулин; 2 — альбумин. По осям ординат — мг/ммоль креатинина.

**Fig.2. Proteinuria in patients with ovarian cancer on cisplatin (a) and cycloplatin (b) therapy.** 1,  $\alpha_2$ -microglobulin; 2, albumin. Numbers on the y axes are mg/mmol creatinine.

курса по отношению к исходным значениям было достоверным ( $p < 0,001-0,002$ ). В последующие дни наблюдали снижение показателей ферментурии и протеинурии с возвратом до исходных значений к началу очередного курса (см. рис. 1, 2).

Для всех исследованных ферментов и белков мочи отмечено также статистически достоверное ( $p < 0,001-0,002$ ) повышение их активности после окончания лечения (10-й день) по сравнению с исходными уровнями. Вероятно, высокая ферментурия и протеинурия на 4—10-й день лечения циклоплатом связаны с особенностями метаболизма препарата, а также с накоплением его концентрации к 4-му дню лечения в отсутствие водной нагрузки.

Данные табл. 2 и 3 указывают на существенную вариабельность уровней экскреции ферментов и белков с мочой у разных больных. Наиболее выраженные изменения были характерны для НАГ и  $\alpha_1$ -микроглобулина, отражающих состояние проксимальных канальцев, а также альбумина, который отражает функцию почечных клубочков. Активность НАГ у некоторых больных при лечении циклоплатом достигала значительных величин (10,0—17,0 Ед/ммоль креатинина), сопоставимых по степени повышения с уровнями фермента при лечении цисплатином (7,5—18,0 Ед/ммоль креатинина). Степень увеличения концентрации в моче  $\alpha_1$ -микроглобулина и альбумина была высокой как в процессе лечения цисплатином (в 4,1—6,3 и 5,4—13,6 раза соответственно), так и при лечении циклоплатом (в 4,6—16,0



**Рис. 3. Активность ферментов (а), концентрация белков (б) мочи и концентрация креатинина сыворотки крови (с) при лечении цисплатином рака яичников (больная М.).**

а: 1 —  $\gamma$ -ГТ; 2 — НАГ; б: 1 —  $\alpha_1$ -микроглобулин, 2 — альбумин; с: 1 — креатинин крови.

По осям ординат: а — Ед/ммоль креатинина; б — мг/ммоль креатинина; с — мкмоль/л креатинина.

**Fig.3. Urinary enzyme activity (a), protein concentration (b) and serum creatinine concentration (c) in an ovarian cancer patient (Patient M.) on cisplatin therapy**

а: 1,  $\gamma$ -GT; 2, NAG; б: 1,  $\alpha_1$ -microglobulin; 2, albumin; с: 1, serum creatinine. Numbers on the y axes are: а, U/mmol creatinine; б, mg/mmol creatinine; с,  $\mu$ mol/l creatinine.

the abdomen and small pelvis, ascites, and concurrent (including renal) pathology. Degree of elevation of urinary proteins and enzymes varied within a broad range in individual cases most likely depending on individual sensitivity to cytostatics and degree of renal lesion. All patients with marked renal toxicity due to many cycles of cisplatin therapy had a considerable and stable elevation in NAG excretion without recovery to baseline values. This finding is another evidence in favor of the use of NAG as the most sensitive biochemical marker of renal affection which is also proposed by other authors [6]. The examples of analysis of renoscintigraphic findings in combination with urinary and blood biochemistry confirm the significance of associated approaches to nephrotoxicity control.

и 1,5–12,9 раза соответственно). При этом максимальные уровни экскреции в процессе лечения цисплатином составили для альбумина 89,9, для  $\alpha_1$ -микроглобулина — 60,6 мг/ммоль креатинина соответственно, а при лечении циклоплатамом — 84,8 и 54,0 мг/ммоль креатинина соответственно.

Следует отметить, что увеличение экскреции белков и активности ферментов в моче носило индивидуальный характер и выражалось в преимущественном повышении того или иного показателя. На характер экскреции, вероятно, могли оказывать влияние такие факторы, как локализация и распространенность опухолевого процесса в пределах брюшной полости и малого таза, наличие асцита, а также сопутствующие заболевания, в том числе почек. Степень повышения белков и ферментов мочи у различных больных колебалась в широких пределах, что могло быть обусловлено также индивидуальной чувствительностью к цитостатикам и отражать степень и глубину поражения почек. Значительное усиление экскреции НАГ наблюдали у всех больных с выраженной почечной токсичностью при проведении многократных курсов химиотерапии на основе цисплатина, при этом отмечено стойкое увеличение активности фермента без его снижения до исходного уровня. В этой связи необходимо отметить особую значимость исследования НАГ как наиболее чувствительного биохимического маркера поражения почек, на что указывают также другие авторы [6]. Примеры сочетанного рассмотрения данных комплексной реносцинтиграфии и биохимических анализов мочи и крови подтверждают важность многоуровневого подхода в контроле нефротоксичности.

Наблюдение 2. Больной С., 47 лет, по поводу распространенного рака яичников с диссеминацией по брюшине и асцитом была выполнена нерадикальная операция. В дальнейшем проведено лечение по схеме: цисплатин + циклофосфан (6 курсов) с положительным эффектом. В связи с гематологической и нефротоксичностью проводили химиотерапию по схеме: циклоплатам + циклофосфан (4 курса) и была достигнута стабилизация опухолевого процесса. Патологии почек в анамнезе не отмечено.

При скрининг-обследовании функциональное состояние паренхимы почек было в пределах нормы при обструктивной задержке слева ( $U = 0\%$ ) и свободном оттоке из правой ( $U = 68\%$ ) чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), что было связано с наличием умеренного асцита и спаечного процесса, проявившихся в виде аномального накопления РФП в малом тазу. Почечный кровоток был симметричен.

Case 2. Patient S., a 47-year old female, underwent non-radical surgery for advanced ovarian cancer with peritoneal dissemination and ascites and received 6 cycles of cisplatin+cyclophosphamide chemotherapy with an objective response. In view of hemato- and nephrotoxicity the patient received 4 cycles of cycloplatam+cyclophosphamide which resulted in disease stabilization. The patient had no history of renal pathology.

The screening discovered normal renal parenchyma, left obstructive retention ( $U=0\%$ ) and free flow from the right ( $U=68\%$ ) pelvicolcalyceal system due to moderately marked ascites and commissure as detected by abnormal RP accumulation in the small pelvis. The renal blood flow was symmetrical.

Not all biochemical parameters were normal at baseline: glomerular filtration rate before treatment was 75 ml/min and NAG activity was 5-fold greater than normal.

On cisplatin therapy NAG activity was increased already after cycle 1 (15-fold against normal),  $\gamma$ -GT was normal. By radionuclide monitoring after 5 chemotherapy cycles G demonstrated a 53% fall in the left and a 50% in the right kidneys and failed to return to baseline after therapy was ended (fig.5). Glomerular filtration rate decreased by cycle 5 to 38 ml/min, creatinine rose to the upper normal limit and urea rose to 9.7 mmol/l by the end of cisplatin therapy.

While the patients on and after cycloplatam therapy demonstrated a continuous rising trend and recovery to the lower normal limit of renal concentration capacity (see fig.5). Their glomerular filtration rate rose to 71 ml/min by the end of therapy. However, NAG activity was normal before treatment, increased (6- to 18-fold) during cycles 2 through 4 and failed to return to baseline after treatment. Creatinine level remained at the upper normal limit and urea content recovered to baseline by the end of therapy.

The rate of urinary excretion (U) from both kidneys demonstrated a trend to recovery by the end of cycloplatam therapy. Continuous amelioration of urodynamics is an indirect evidence of response to antitumor treatment (see parameter U in fig.5). However, the detected enzymuria (NAG) was seemingly due to cisplatin toxicity and manifested itself under a harder water regimen in the cycloplatam schedule.

This example is a compelling evidence in favor of adding radionuclide monitoring to laboratory control which allowed a less toxic drug (cycloplatam) to be substituted for cisplatin after onset of first nephrotoxicity signs with the same response.

**Conclusions.** 1. Study of excretion of enzymes (NAG and  $\gamma$ -GT) and proteins (total protein, albumin and  $\alpha_1$ -microglobulin) during cisplatin and cycloplatam therapy of patients with ovarian cancer demonstrated the drugs to have renal toxicity as confirmed by radionuclide monitoring. The nephrotoxic effect of cisplatin was more marked as compared to cycloplatam.

2. The general trend in serum and urinary tests on cycloplatam therapy was indicative of predominant affection of renal tubules, while cisplatin produced a toxic effect both on tubules and glomerules.

3. Urodynamic screening with complex renoscintigraphy (DIAS technology) is a useful tool to predict and to assess cisplatin and cycloplatam toxic effects on renal parenchyma in ovarian cancer patients.

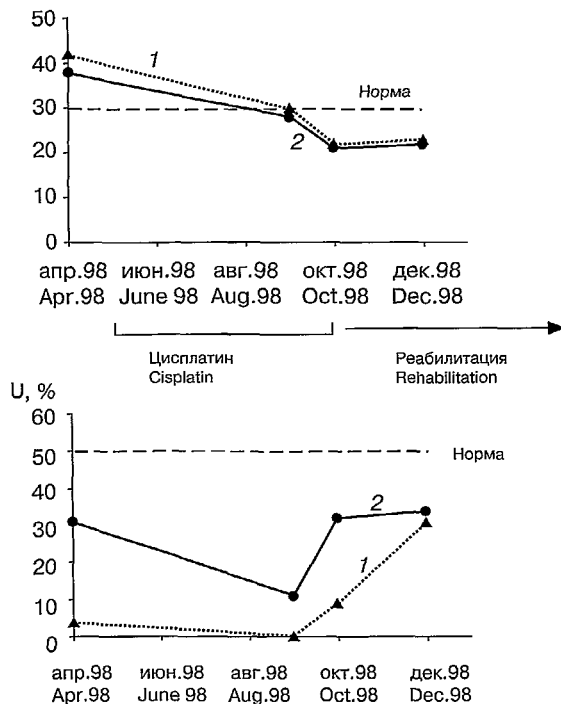
Таблица 3

Белки и ферменты мочи у больных раком яичников при лечении циклоплатамом

Urinary proteins and enzymes in ovarian cancer patients on cycloplatam therapy

| День исследования                    | $\alpha_1$ -Микроглобулин | Альбумин              | Общий белок             | $\gamma$ -ГТ         | НАГ                   |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
|                                      | мг/ммоль креатинина       |                       |                         | Ед/ммоль креатинина  |                       |
| До введения<br>Before administration | 1,3 ± 0,4 (0,09—4,5)      | 1,3 ± 0,3 (0,3—2,2)   | 11,7 ± 1,6 (4,6—17,7)   | 5,7 ± 0,3 (2,0—8,9)  | 1,3 ± 0,2 (0,4—5,2)   |
| 1-й                                  | 6,0 ± 1,82 (0,4—48,0)     | 1,9 ± 0,58 (0,2—17,2) | 15,0 ± 1,9 (4,0—41,9)   | 6,2 ± 0,4 (1,6—18,9) | 2,4 ± 0,6 (0,5—8,0)   |
| 4-й                                  | 20,9 ± 2,7 (2,0—54,0)     | 16,8 ± 3,1 (0,5—84,8) | 61,4 ± 8,9 (10,0—163,7) | 8,7 ± 0,6 (4,1—17,0) | 4,4 ± 0,6 (0,8—17,0)  |
| 10-й                                 | 13,4 ± 3,2 (1,5—46,6)     | 9,8 ± 2,3 (0,5—49,6)  | 38,7 ± 6,2 (5,3—108,7)  | 9,0 ± 0,9 (4,3—20,5) | 3,0 ± 0,5 (0,96—10,0) |
| Day of study                         | mg/mmol creatinine        |                       |                         | U/mmol creatinine    |                       |
|                                      | $\alpha_1$ -Microglobulin | Albumin               | Total protein           | $\gamma$ -GT         | NAG                   |

Table 3

G, отн. ед.  
G, rel. units

**Рис. 4. Динамика показателей уровня концентрирования РФП в паренхиме (G) и скорости выведения мочи из лоханки (U) (больная М.).**

1 — правая почка; 2 — левая почка.

**Fig.4. Changes in parenchymal RP concentration (G), pelvis urine excretion rate (U) (Patient M.).**

1, right kidney; 2, left kidney.

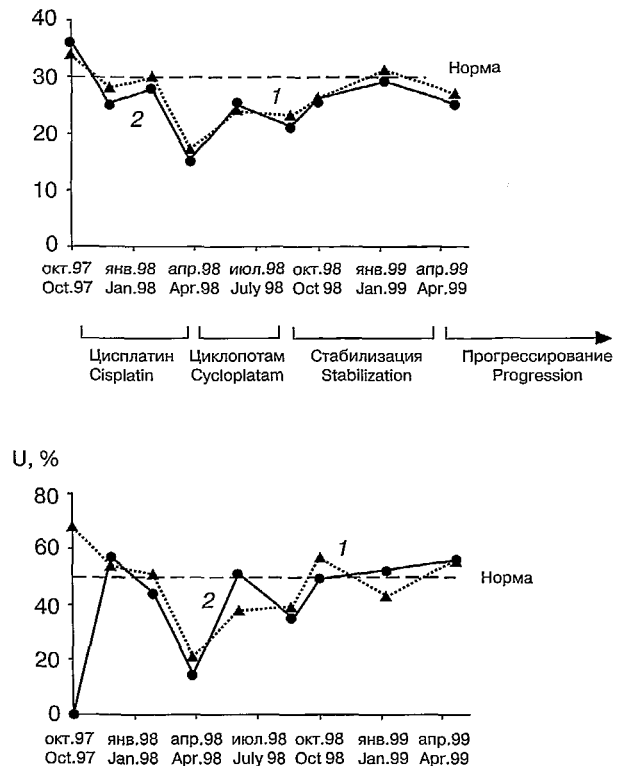
Исходно не все биохимические анализы были в пределах нормы. Скорость клубочковой фильтрации, определенная перед лечением, составляла 75 мл/мин. Активность НАГ исходно превышала норму в 5 раз.

При лечении цисплатином результаты анализа ферментов мочи выявили значительное повышение величины активности НАГ сразу на 1-м курсе (15-кратное повышение относительно нормы), показатель  $\gamma$ -ГТ был в пределах нормы. По данным радионуклидного мониторинга, показатель G после 5 курсов снизился у обеих почек (53% слева, 50% справа) и не восстановился по окончании лечения цисплатином (рис. 5). Скорость клубочковой фильтрации снизилась к 5-му курсу до 38 мл/мин. К концу лечения цисплатином отмечено повышение креатинина до верхней границы нормы, а также показателя мочевины до 9,7 ммоль/л.

На фоне лечения циклоплатамом и после него концентрационная способность почек имела непрерывную тенденцию к росту с восстановлением до нижней границы нормы (см. рис. 5). Скорость клубочковой фильтрации выросла к концу лечения до 71 мл/мин. В то же время следует отметить динамику изменения показателя активности НАГ в моче, в начале лечения циклоплатамом не превышавшем норму, который затем изменялся со 2-го по 4-й курс (от 6-кратного до 18-кратного превышения нормы) и не снизился до исходной величины по окончании лечения. К концу химиотерапии показатель креатинина оставался на верхней границе нормы, а показатель мочевины вернулся к исходному нормальному значению.

После значительного снижения скорости выведения (U) из ЧЛС обеих почек к моменту окончания 6 курсов химиотерапии цисплатином была отмечена тенденция к восстановлению этого показателя до нормы на фоне лечения циклоплатамом. Непрерывное улучшение уродинамики является косвенным признаком эффекта противоопухолевого лечения (см. рис. 5, показатель U). Однако отмеченная ферментурия (НАГ) была, по-видимому, обусловлена токсическим воздействием цисплатина и реализовалась при более жестком водном режиме в схеме лечения циклоплатамом.

Данный пример является ярким свидетельством обоснованности введения в диагностическую цепочку наряду с лабораторным контролем радионуклидного мониторинга, позволившего при появлении первых признаков нефротоксичности на фоне химиотерапии цисплатином продолжить лечение менее токсичным циклоплатамом при сохранении эффекта химиотерапии.

G, отн. ед.  
G, rel. units

**Рис. 5. Динамика показателей уровня концентрирования РФП в паренхиме (G), скорости выведения мочи из лоханки (U), концентрации креатинина сыворотки крови (a) и клубочковой фильтрации (b) (больная С.).**

1 — правая почка; 2 — левая почка.

**Fig.5. Changes in parenchymal RP concentration (G), pelvis urine excretion rate (U), serum creatinine concentration (a) and glomerular filtration rate (b) (Patient S.).**

1, right kidney; 2, left kidney.

**Выводы.** 1. Исследования экскреции ферментов (НАГ и  $\gamma$ -ГТ) и белков (общего белка, альбумина и  $\alpha_1$ -микроглобулина) в процессе лечения больных раком яичников цисплатином и циклоплатом свидетельствуют о токсическом действии этих препаратов на почки и подтверждаются результатами радионуклидного мониторинга. При этом нефротоксический эффект более выражен у больных, леченных цисплатином, по сравнению с пациентами, получавшими циклоплат.

2. Общая тенденция в изменении показателей в сыворотке крови и моче больных, получавших циклоплат, указывает на поражение прежде всего канальцевой системы почек, тогда как при лечении цисплатином нарушения функции почек были обнаружены как на канальцевом, так и на клубочковом уровне.

3. Скрининг уродинамических нарушений с использованием комплексной реносцинтиграфии (технология ДИАС) имеет значение для прогноза и оценки нефротоксического эффекта цисплатина и циклоплат на паренхиму почек у больных раком яичников.

4. Проведенный сравнительный анализ биохимических показателей и данных комплексной реносцинтиграфии при проведении химиотерапии производными платины у больных раком яичников выявил последовательность нефротоксических эффектов во времени: а) ферментурия и парциальная протеинурия; б) снижение величины показателя уровня концентрирования РФП в паренхиме; в) уменьшение скорости клубочковой фильтрации, рост показателя креатинина плазмы крови, азотемия.

5. Полученные результаты исследования подтверждают важность контроля нефротоксичности при химиотерапии на всех уровнях — клеточном (микроанализ), тканевом (макроанализ) и системном, что обеспечивается сочетанием методов: биохимических анализов мочи и крови (определение ферментов и белков, скорости клубочковой фильтрации), комплексной реносцинтиграфии (оценка концентрационной способности паренхимы и состояния мочевыводящих путей).

4. Comparison of biochemical and complex renoscintigraphic findings in ovarian cancer patients on platinum chemotherapy discovered the following temporal sequence of nephrotoxic effects: (a) enzymuria and partial proteinuria; (b) decrease in parenchymal RP concentration; (c) decrease in glomerular filtration rate, rise in plasma creatinine, nitrogenemia.

5. Our findings confirm the significance of chemotherapy nephrotoxicity control at all levels including cellular (microassay), tissular (macroassay) and systemic levels using a combination of methods such as urine and blood biochemistry measurements (enzymes and proteins, glomerular filtration rate), complex renoscintigraphy (parenchymal concentration capacity and state of urinary tract).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аверина С. Г., Кашкадаева А. В., Дмитриева Г. Д. и др. //Детская онкол. — 1996. — № 1—2. — С. 24—28.
2. Горбунова В. А. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. — М., 1998. — С. 20—22.
3. Любимова Н. В., Кумыкова Ж. Х., Кушлинский Н. Е. и др. //Бюл. exper. биол. — 1997. — Т. 124, № 10. — С. 446—450.
4. Переводчикова Н. И. Противоопухолевая химиотерапия (справочник). — М., 1996.
5. Daugaard G., Rossing N., Rorth M. et al. //Cancer Chemother. Pharmacol. — 1988. — Vol. 21. — P. 163—167.
6. Dubach U., Le Hir M., Gandhi R. //Toxicol. Lett. — 1989. — Vol. 46. — P. 193—196.
7. Fjelborg P., Sorensen J., Helkjaer P. et al. //Cancer. — 1986. — Vol. 58. — P. 2214—2217.
8. Lippman A., Helson C., Helson I. et al. //Cancer Chemother. Rep. — 1973. — Vol. 57. — P. 191—200.
9. Rossi R., Kist C., Wurster U. et al. //Pediatr. Nephrol. — 1994. — Vol. 8. — P. 151—156.
10. Safirstein R., Winston J., Goldstein V. et al. //Am. J. Kidney Dis. — 1986. — Vol. 8. — P. 356—367.
11. Verplanke A., Herber R., de Wit R. et al. //Nephron. — 1994. — Vol. 66. — P. 227—267.

Поступила 05.11.99 / Submitted 05.11.99

© Ю. М. Тимофеев, А. Г. Перевощиков, 2000  
УДК 616.349-006.04

Ю. М. Тимофеев, А. Г. Перевощиков

## ПСЕВДОТУМОРОЗНАЯ ФОРМА ДИВЕРТИКУЛЕЗА СИГМОВИДНОЙ КИШКИ

НИИ клинической онкологии

Дивертикулёз толстой кишки — широко распространенное заболевание у жителей индустриально развитых стран Европы, Северной Америки и Австралии. Причем частота дивертикулёза с возрастом увеличивается. Если в возрасте

Yu. M. Timofeyev, A. G. Perevoschikov

## PSEUDOTUMOROUS SIGMOID DIVERTICULOSIS

Institute of Clinical Oncology

Sigmoid diverticulosis is a common lesion of industrially developed European countries, North America and Australia. The diverticulosis incidence increases with age: from less than 10% in the age group of 30 to 40 years, 25-35%