

или цисплатином (80 мг/м²) является сенсорная ПНП I—II степени, возникающая преимущественно после 2—4 курсов. Единичные случаи сенсомоторной ПНП зарегистрированы после 4—6 курсов. Поскольку доксорубин не обладает нейротоксичностью, все описанные нарушения мы связываем с действием паклитаксела и цисплатина. Периферическая нейротоксичность этих препаратов зависит как от разовой, так и от кумулятивной дозы. Пик нейротоксичности при химиотерапии паклитакселем совпадает с пиком кумулятивной дозы, а при комбинации паклитаксела с цисплатином отмечен отсроченный кумулятивный эффект с пиком в первые 3 мес динамического наблюдения. Этот сдвиг, вероятно, обусловлен потенцирующим нейротоксическим эффектом цисплатина, так как в ряде случаев симптомы токсичности могут появляться или прогрессировать даже после прерывания терапии этим препаратом [3]. Кроме того, цисплатин утяжеляет и увеличивает продолжительность ПНП (II степень встречается достоверно чаще, регресс симптомов удлиняется более чем на полгода).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шакирова И. Н., Стенина М. Б., Бесова Н. С. // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1999. — № 3. — С. 45—50.
2. A Practical Guide to EORTC Studies. — Brussels, 1996. — С. 142.
3. Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 4-th Ed. / Eds V. DeVita, S. Hellman, S. J. B. Rosenberg. — Philadelphia, 1993.

Коллектив авторов, 2000
УДК 616-006.04-085.277.3-074-053.2

Н. В. Любимова, Ж. Х. Кумыкова, Л. А. Дурнов, Н. Е. Кушлинский

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ В ОЦЕНКЕ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

НИИ клинической онкологии,
НИИ детской онкологии и гематологии

Химиотерапия в настоящее время считается одним из важнейших методов лечения злокачественных новообразований у детей.

Серьезным осложнением современных схем интенсивной химиотерапии, включающих препараты платины, ифосфамид и другие цитостатики, является нефротоксичность.

Используемые обычно для диагностики токсического поражения почек биохимические показатели, к которым прежде всего относятся азотсодержащие соединения сыворотки крови (мочевина и креатинин), недостаточно информативны. В последнее время с целью диагностики поражения почек, обусловленного токсическим воздействием противоопухолевых химиопрепаратов, антибактериальных и других лекарственных средств, широкое распространение получило исследование ферментов мочи [1, 2, 6, 8, 10]. Биохимический анализ мочи в целях раннего выявления нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии

follow-up. Neurotoxicity grade II (sensorimotor) in combination with hematological toxicity required paclitaxel dose reduction (up to 175 mg/m²) only in 1 patient from group 2 after 6 cycles.

Cramps were reported mainly after 4–6 treatment cycles, the differences in their frequencies between groups being not statistically significant.

In conclusion, sensory PNP grade I–II occurring mainly after 2–4 chemotherapy cycles is main neurotoxicity of paclitaxel (175–220 mg/m²) therapy in combination with doxorubicin or cisplatin (80 mg/m²). Very few cases of sensorimotor PNP were recorded after 4–6 cycles. Since doxorubicin is not neurotoxic all neurotoxicity observed in this study was related to paclitaxel and cisplatin. Peripheral neurotoxicity of these drugs depends upon both single and cumulative dosage. Neurotoxicity peak on paclitaxel chemotherapy coincided with cumulative dose peak while paclitaxel plus cisplatin therapy demonstrated delayed maximal cumulative effect and toxicity peak which were seen during the first 3 follow-up months.

This shift might be due to cisplatin neurotoxicity potentiation because some toxicity symptoms could appear or rise even after withdrawal of this drug [3]. Besides, cisplatin aggravates and increases duration of PNP (grade II was encountered significantly more frequently and symptom regression was observed at more than half year later).

Поступила 22.06.2000 / Submitted 22.06.2000

N.V.Liubimova, Zh.Kh.Kumykova, L.A.Durnov, N.E.Kushlinsky

SERUM AND URINARY BIOCHEMICAL TESTS IN EVALUATION OF NEPHROTOXICITY OF ANTITUMOR CHEMOTHERAPY IN CHILDREN

Institute of Clinical Oncology,
Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Chemotherapy is a principal treatment modality in children with cancer. Nephrotoxicity is a serious complication of high-dose chemotherapy with platinum complexes, ifosfamide and other cytostatics.

Biochemical tests used in the diagnosis of renal toxicity including measurement of nitrogen-containing serum compounds (urea and creatinine) are low informative. Urinary biochemistry study became widely applied over the last years to discover renal lesions resulting from toxic effects of antitumor drugs, antibiotics and other agents [1,2,6,8,10]. Urinary biochemical tests for early detection of nephrotoxicity as a result of antitumor chemotherapy are non-invasive and therefore of much importance in pediatric oncology.

The purpose of this study was to assess significance of serum and urinary biochemical tests for early detection of nephrotoxicity in children receiving antitumor chemotherapy.

Таблица 1

Table 1

Ферменты мочи, креатинин и мочевины сыворотки крови у практически здоровых детей и детей с незлокачественными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки ($X \pm \sigma$)

Urinary enzymes and serum urea and creatinine in practically healthy children and pediatric patients with benign cutaneous and subcutaneous cellular tissue lesions ($X \pm \sigma$)

Активность ферментов мочи, ед /ммоль креатинина			Концентрация	
НАГ	ААП	γ -ГТ	креатинина, мкмоль/л	мочевины, ммоль/л
$0,33 \pm 0,02$ (0,2—0,4)	$2,46 \pm 0,51$ (1,1—4,3)	$7,04 \pm 0,6$ (4,5—9,5)	$64,5 \pm 8,1$ (52—88)	$4,1 \pm 1,1$ (2,2—6,4)
NAG (urinary)	AAP	γ -GT	Creatinine concentration, μ mol/l	Urea concentration, μ mol/l
Urinary enzyme activity, U/mmol creatinine			Concentration	

Примечание. В скобках указаны интервалы активности ферментов мочи и концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови. Note. Numbers in parentheses here and in tables 2, 3 are ranges.

приобретает особое значение в онкопедиатрии в связи с неинвазивностью предлагаемых методик.

Цель настоящей работы — изучение значимости определения биохимических показателей сыворотки крови и мочи у детей, получающих противоопухолевую химиотерапию, для своевременной диагностики нефротоксичности.

Материалы и методы. Исследование нефротоксичности химиотерапевтических режимов, включающих ифосфамид и цисплатин, выполнено на основании биохимического анализа крови и мочи 19 детей (10 мальчиков, 9 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет до начала, в процессе и после химиотерапии. Сроки наблюдения составляли 2 нед — 3 мес, в течение которых дети получили от 1 до 3 курсов химиотерапии продолжительностью 5 дней с интервалами между курсами 3—4 нед. Курсы химиотерапии, включавшие ифосфамид в курсовой дозе 9 г/м^2 и вепезид (500 мг/м^2 за курс), получали 9 детей с диагнозом: рецидив нефробластомы (3), нефробластома (2),

Materials and Methods. Nephrotoxicity study of chemotherapy schedules including ifosfamide and cisplatin was performed on the basis of blood and urinary biochemical testing of 19 children (10 boys and 9 girls) aged 5 to 16 years as made before, during and after chemotherapy. Follow-up time varied from 2 weeks to 3 months during which the children received 1 to 3 chemotherapy cycles of 5-day duration at intervals 3–4 weeks. Chemotherapy with ifosfamide at a cycle dose 9 g/m^2 and vepeside at a cycle dose 500 mg/m^2 was given to 9 children with recurrent nephroblastoma (3), nephroblastoma (2) rhabdomyosarcoma (3), advanced Ewing's tumor (1). 3 patients from this group also received carboplatin (450 mg/m^2 per cycle). The remaining 10 children with the diagnosis of osteosarcoma (4) and Ewing's tumor (6) received cisplatin (100 mg/m^2 per cycle) and adriamycin ($50\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ per cycle). Besides cisplatin and adriamycin 5 children from this group received cyclophosphamide at 1000 mg/m^2 per cycle and vincristine at 1.5 mg/m^2 per cycle. Control group consisted of 19 practically normal children and 31 children with benign cutaneous and subcutaneous cellular tissue lesions (cervical cyst, pigmented nevus) and was well matched with test groups by age and gender.

Activity of enzymes with different subcellular location in renal proximal tubular epithelium were measured such as lysosomal enzyme N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), membrane-bound enzymes γ -glutamyl transferase (γ -GT) and alanine aminopeptidase (AAP). The enzyme activity measurements were made in second morning urinary portion. Creatinine concentration was measured in the same portion. Test results were expressed in units of enzyme activity per mmol creatinine. Serum urea and creatinine tests were also made. The study was performed by optimized spectrophotometry using a Hitachi 911 (Japan) automatic analyzer.

Results and Discussion. Urinary enzyme activity tests in children receiving chemotherapy for solid tumors before treatment were similar to those in the control group (table 1). Except for lysosomal hydrolase NAG whose mean urinary activity ($0.57 \text{ U/mmol creatinine}$) before ifosfamide treatment was significantly ($p < 0.05$) greater than normal ($0.33 \text{ U/mmol creatinine}$). Urinary enzyme activity tests in the control corresponded to normal concentrations reported in the literature [1,6,11] with no significant differences with respect to gender or age. The baseline elevation in NAG urinary excretion in children receiving ifosfamide might be due to the presence of primary renal cancer or concurrent renal pathology. Note, that the highest NAG excretion in urine before chemotherapy ($0.6\text{--}0.8 \text{ U/mmol creatinine}$) was found in both groups in patients with nephroblastoma while baseline enzymuria in cases with cancer of other sites was practically normal ($0.3\text{--}0.5 \text{ U/mmol creatinine}$).

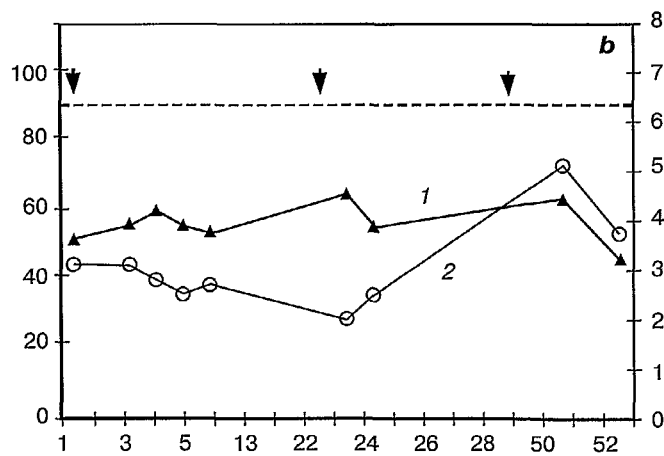
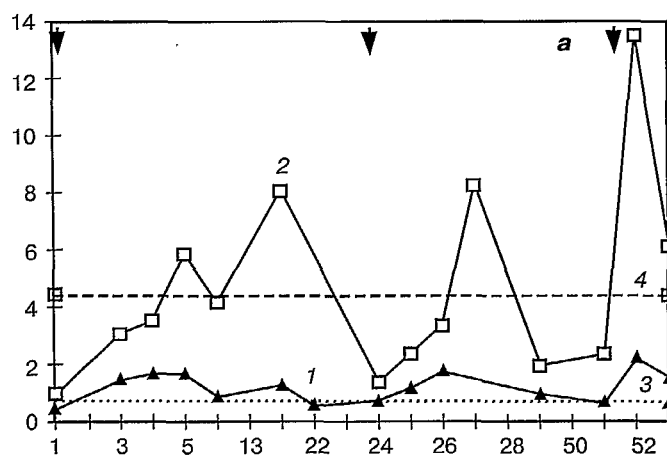


Рис. 1. Ферменты мочи, креатинин и мочевины сыворотки крови Е., 7 лет, больного остеосаркомой, получавшего лечение цисплатином.

a: 1 — НАГ; 2 — ААП; 3 — НАГ_{контр}; 4 — ААП_{контр}; b: 1 — креатинин; 2 — мочевины; пунктирная линия — верхняя граница нормы. Здесь и на рис. 2, 3 по осям ординат: а — активность ферментов мочи, ед /ммоль креатинина; b: слева — концентрация креатинина, мкмоль/л, справа — концентрация мочевины, ммоль/л; по осям абсцисс — дни химиотерапии. Стрелки (для а и b) — начало химиотерапии.

Fig. 1 Urinary enzymes, serum creatinine and urea in patient Е., a 7-year old boy with osteosarcoma receiving cisplatin therapy.

a: 1, NAG; 2, AAP; 3, NAG_{contr}; 4, AAP_{contr}; b: 1, creatinine; 2, urea; dotted line is upper normal limit. Here and in fig. 2, 3 numbers on the x axis are (a) urinary enzyme activities, U/mmol creatinine; (b) left, μ mol/l of creatinine concentration; right, μ mol/l of urea concentration; numbers on the y axis are days of chemotherapy. Arrows (for a and b) mark chemotherapy start.

Таблица 2

Table 2

Ферменты мочи (в ед/ммоль креатинина) у детей, получавших лечение ифосфамидом ($X \pm s$)
Urinary enzymes (U/mmol creatinine) in children receiving ifosfamide therapy ($X \pm s$)

Биохимический показатель	I курс химиотерапии			II курс химиотерапии			III курс химиотерапии		
	день химиотерапии								
	0	5-й	9-й	0	5-й	9-й	0	5-й	9-й
НАГ (в моче) NAG (urinary)	0,5±0,15 (0,3—0,6)	7,2±4,0 (6,0—13,7)	1,0±0,6 (0,4—1,9)	0,9±0,5 (0,4—1,9)	9,3±4,8 (4,5—15,1)	3,3±1,2 (2,0—4,9)	0,8±0,4 (0,44—1,2)	13,3±5,8 (9,2—17,4)	1,8±0,9 (1,1—2,8)
ААП (в моче) AAP (urinary)	2,1±0,8 (1,1—3,1)	6,5±4,1 (4,1—14,6)	3,8±2,7 (1,5—9,9)	3,8±2,2 (2,0—7,0)	8,2±2,7 (5,1—12,8)	5,8±2,6 (4,5—9,4)	3,0±1,0 (1,9—4,5)	10,6±2,8 (8,6—12,6)	8,3±2,6 (5,8—11,0)
γ-ГТ γ-GT (urinary)	5,4±1,5 (3,1—6,9)	10,8±3,5 (6,6—17,4)	6,7±1,8 (4,2—9,0)	7,5±1,7 (4,2—8,5)	11,9±4,1 (7,5—14,4)	8,5±2,8 (5,1—12,9)	5,7±0,9 (4,5—6,8)	10,0±2,0 (7,9—12,1)	6,6±1,2 (5,5—7,9)
Biochemical test	0	5-day	9-day	0	5-day	9-day	0	5-day	9-day
	chemotherapy day								
	Chemotherapy cycle I			Chemotherapy cycle II			Chemotherapy cycle III		

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках указаны интервалы активности ферментов

рабдомиосаркома (3), диссеминированная опухоль Юинга (1). Кроме ифосфамида и везеида, 3 детей из этой группы получали также карбоплатин (450 мг/м² за курс). Из обследованных детей 10 пациентов с диагнозом остеосаркома (4), опухоль Юинга (6) получали курсы химиотерапии на основе цисплатина (100 мг/м² за курс), включавшие также адриамицин (50—60 мг/м² за курс). Помимо цисплатина и адриамицина, 5 детей из этой группы получали циклофосфан (1000 мг/м² за курс) и винкристин (1,5 мг/м² за курс). Контрольная группа, в которую были включены 19 практически здоровых детей и 31 ребенок с незлокачественными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (боковая киста шеи, пигментный невус), была сопоставима по возрасту и полу с анализируемыми группами больных.

Исследовали активность ферментов, имеющих различную субклеточную локализацию в эпителии проксимальных канальцев почки: лизосомальный фермент N-ацетил-β-D-гексозаминидаза (НАГ), мембраносвязанные ферменты γ-глутамилтрансфераза (γ-ГТ) и аланинаминопептидаза (ААП). Активность ферментов определяли во второй утренней порции мочи. Одновременно в этой же порции мочи определяли концентрацию креатинина. Результаты выражали в

Таблица 3

Ферменты мочи (в ед/ммоль креатинина) у детей, получавших лечение цисплатином ($X \pm \sigma$)
Urinary enzymes (U/mmol creatinine) in children receiving cisplatin therapy ($X \pm \sigma$)

Биохимический показатель	I курс химиотерапии			II курс химиотерапии			III курс химиотерапии		
	день химиотерапии								
	0	5-й	9-й	0	5-й	9-й	0	5-й	9-й
НАГ (в моче) NAG (urinary)	0,4±0,2 (0,3—0,8)	2,0±0,9 (1,5—3,5)	1,4±0,4 (0,8—1,8)	0,5±0,2 (0,3—0,9)	2,6±1,5 (1,3—5,6)	1,7±0,7 (0,9—2,5)	0,6±0,15 (0,4—0,82)	2,7±0,6 (2,2—3,5)	1,6±0,4 (1,2—2,1)
ААП (в моче) AAP (urinary)	2,06±1,4 (1,0—5,3)	12,8±7,7 (4,3—22,6)	5,1±1,7 (4,1—8,1)	1,2±0,3 (0,8—1,4)	12,4±6,2 (7,9—19,5)	3,3±1,8 (1,9—5,2)	2,6±0,6 (2,2—3,5)	16,6±4,8 (13,5—19,6)	2,15±0,6 (1,7—2,6)
γ-ГТ γ-GT (urinary)	5,3±1,5 (2,8—8,3)	13,0±6,5 (7,6—27,9)	6,9±1,8 (4,9—10,0)	5,0±0,9 (3,7—5,7)	14,2±7,7 (9,2—19,9)	6,9±1,8 (4,9—10,0)	5,3±0,9 (3,7—6,0)	15,6±4,6 (10,7—21,7)	6,9±1,4 (5,3—8,7)
Biochemical test	0	5-day	9-day	0	5-day	9-day	0	5-day	9-day
	chemotherapy day								
	Chemotherapy cycle I			Chemotherapy cycle II			Chemotherapy cycle III		

Table 3

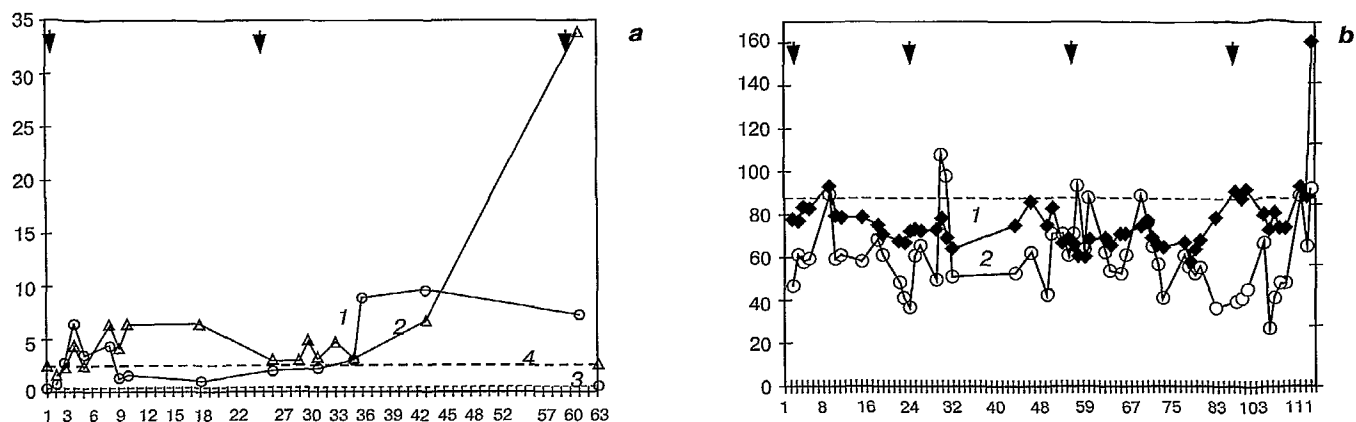


Рис. 2. Ферменты мочи, креатинин и мочевины сыворотки крови больного А., 11 лет, с рецидивом нефробластомы, получавшего лечение ифосфамидом.

а: 1 - НАГ, 2 - ААП, 3 - НАГ контр, 4 - ААП контр b: 1 - креатинин, 2 - мочевины, пунктирная линия - верхняя граница нормы.

Fig. 2. Urinary enzymes, serum creatinine and urea in patient A., a 11-year old boy with recurrent nephroblastoma receiving ifosfamide therapy.

а: 1, NAG; 2, AAP; 3, NAGcontr; 4, AAPcontr; b: 1, creatinine; 2, urea; dotted line is upper normal limit.

единицах активности фермента на 1 ммоль креатинина. В сыворотке крови определяли концентрацию мочевины и креатинина. Исследования выполнены при использовании оптимизированных спектрофотометрических методов на автоматическом анализаторе «Hitachi 911» (Япония).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования ферментов в моче детей при химиотерапии солидных опухолей показал, что до лечения активность ферментов практически не отличалась от показателей контрольной группы, представленных в табл. 1. Исключение составила лизосомальная гидролаза НАГ, средняя величина активности которой (0,57 ед/ммоль креатинина) в моче детей до лечения ифосфамидом достоверно ($p < 0,05$) превышала соответствующий показатель нормы (0,33 ед/ммоль креатинина). Следует отметить, что полученные нами показатели активности ферментов мочи в контрольной группе соответствуют имеющимся в литературе нормам [1, 6, 11], при этом достоверных различий по полу и возрасту не установлено.

Исходное увеличение экскреции НАГ с мочой у детей, получавших лечение ифосфамидом, может объясняться наличием в этой группе больных с первичным злокачественным поражением почек, а также детей с сопутствующими заболеваниями почек. Следует отметить, что наиболее высокие уровни экскреции НАГ до начала химиотерапии (0,6–0,8 ед/ммоль креатинина) были выявлены в обеих группах у детей с нефробластомой, тогда

2 children receiving ifosfamide presented with a 14.2-, 9.5- and 16.4-fold elevation in NAG on day 5 of chemotherapy cycles I, II and II, respectively. Increase in membrane-bound enzyme activity was less marked: 3.0-3.5-fold for AAP and 1.8-2.0-fold for γ -GT. There was a statistically significant rise in enzymuria after treatment cessation as a 3.5-fold and 4-fold elevations in urinary NAG and AAP, respectively, against baseline levels on day 9 of chemotherapy cycle III. Increase in γ -GT was not pronounced (1.3-fold) and not statistically significant. Cisplatin chemotherapy resulted in a similar pattern of urinary enzyme activities though the elevation was less marked for of NAG (4.2- to 5.2-fold) and more pronounced for AAP and γ -GT (6.2- to 10.5-fold and 2.5- to 2.9-fold, respectively) as compared to children receiving ifosfamide. Most patients presented with enzymuria amelioration between cycles and normalization by the start of next cycle (fig. 1).

Note, that patterns of enzyme variation were different in different individuals depending upon site of the primary and concurrent diseases. For instance, degree of enzyme elevation in different patients varied within 1.2- to 23.8-fold which might be a reflection of individual sensitivity to cytostatics and severity of renal lesion. Of much importance in this respect is the study of lysosomal hydrolase NAG which in the opinion of many foreign investigators is a most

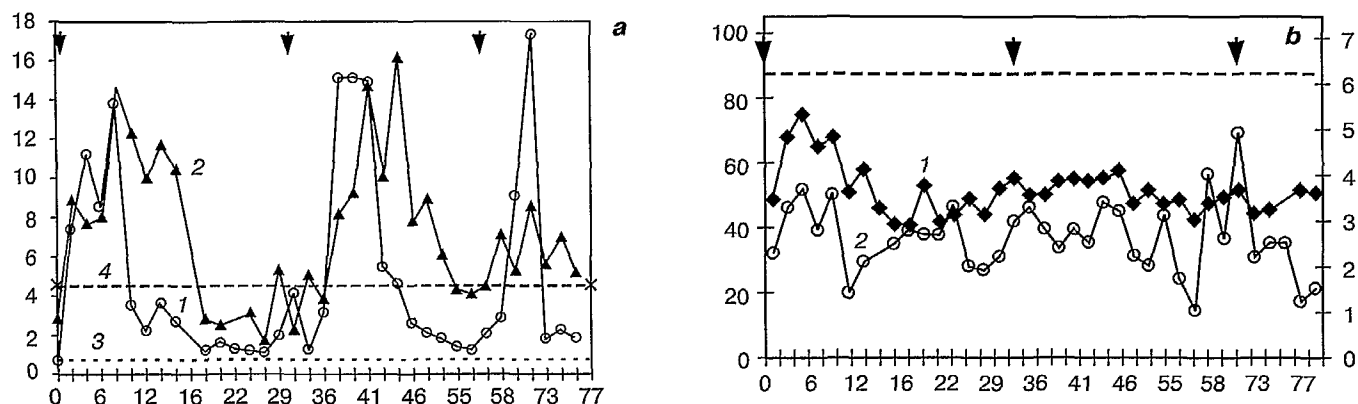


Рис. 3. Ферменты мочи, креатинин и мочевины сыворотки крови больной П., 6 лет, с рецидивом нефробластомы, получавшей лечение ифосфамидом.

а: 1 — НАГ, 2 — ААП, 3 — НАГ контр, 4 — ААП контр b: 1 — креатинин, 2 — мочевины, штриховая линия — границы нормы.

Fig. 3. Urinary enzymes, serum creatinine and urea in patient P., a 6-year old girl with recurrent nephroblastoma receiving ifosfamide therapy.

а: 1, NAG; 2, AAP; 3, NAGcontr; 4, AAPcontr; b: 1, creatinine; 2, urea; dashed line is upper normal limit.

как исходная ферментурия при злокачественных опухолях других локализаций практически не отличалась от нормы (0,3—0,5 ед/ммоль креатинина). Установленный факт свидетельствует о необходимости многократного исследования ферментов мочи в процессе проводимой химиотерапии с обязательным определением исходной ферментурии для последующей адекватной интерпретации полученных результатов.

Сравнительный анализ результатов исследования мочи и сыворотки крови больных на фоне химиотерапии и после лечения показал, что проводимые курсы химиотерапии на основе ифосфамида (табл. 2) и платины (табл. 3) вызывали, как правило, стойкую гиперферментурию. При серийном исследовании было показано, что уже после первого введения нефротоксичных препаратов наблюдалось повышение экскреции ферментов. Активность ферментов в моче нарастала и достигала максимального подъема на 4—5-й день курса химиотерапии. Усиление ферментурии было достоверным для всех изученных ферментов как при лечении ифосфамидом ($p = 0,005—0,04$), так и цисплатином ($p = 0,0003—0,01$). Как видно из табл. 2, у детей, получавших ифосфамид, уровень экскреции НАГ на 5-й день I, II и III курсов химиотерапии повышался в 14,2, 9,5 и 16,4 раза соответственно. Степень увеличения активности мембраносвязанных ферментов была ниже и составляла для ААП 3—3,5 раза и для γ -ГТ 1,8—2 раза. Отмечено также статистически достоверное повышение ферментурии после окончания лечения, заключающееся в усилении экскреции НАГ и ААП на 9-й день III курса химиотерапии по отношению к исходным уровням ферментов соответственно в 3,5 и 4 раза. Повышение экскреции γ -ГТ было незначительным (в 1,3 раза) и статистически недостоверным. При химиотерапии цисплатином наблюдались сходные закономерности, однако степень усиления экскреции для НАГ была несколько ниже (от 4,2 до 5,2 раза), а для ААП и γ -ГТ — выше (6,2—10,5 и 2,5—2,9 раза соответственно) по сравнению с группой детей, получавших ифосфамид. Кроме того, в перерывах между курсами у большинства больных наблюдалось снижение ферментурии с последующей нормализацией к началу очередного курса (рис. 1).

Следует отметить, что увеличение активности ферментов в моче носило индивидуальный характер, что выражалось в преимущественной экскреции того или иного фермента. На тип экскреции могли оказывать влияние такие факторы, как локализация первичной опухоли и сопутствующие заболевания у детей. Так, степень повышения изученных ферментов у различных больных колебалась в широких пределах — от 1,2 до 23,8 раза, что может быть обусловлено индивидуальной чувствительностью к цитостатикам и, таким образом, отражать степень и глубину поражения почек. В этом аспекте особую значимость представляет исследование лизосомальной гидролазы НАГ, которая, по мнению многих зарубежных авторов, является одним из наиболее чувствительных маркеров поражения почек [3, 5, 7]. Действительно, существенное усиление экскреции НАГ наблюдалось у всех больных с выраженной почечной токсичностью при проведении многократных курсов полихимиотерапии на основе ифосфамида. У некоторых детей активность НАГ достигала значительных величин, никогда не обнаруживаемых до начала лечения (9,5—43,2 ед/ммоль креатинина). Степень усиления экскреции с мочой НАГ у таких детей составляла более 15 раз, при этом было характерно стойкое повышение активности НАГ без снижения до исходного уровня, наблюдаемого у большинства больных в интервалах между курсами. В то же время

sensitive marker of renal pathology [3,5,7]. Indeed, the marked elevation in urinary NAG was observed in all patients with pronounced renal toxicity as a result of repeated polychemotherapy including ifosfamide. In some cases the NAG activity increased up to levels never seen before treatment (9.5 to 43.2 U/mmol creatinine). The urinary NAG excretion increased in these cases more than 15-fold and did not return to normal between cycles in most of them. While excretion of membrane-bound enzymes AAP and γ -GT was less marked in most cases (3.2- to 7.4-fold) with a relatively greater elevation in AAP as compared to γ -GT which was to a higher extent a reflection of therapy toxicity. Changes in NAG and AAP urinary excretion during chemotherapy for nephroblastoma in a 11-year old boy are demonstrated in fig.2. There was a marked increase in urinary excretion of NAG (6.4 U/mmol creatinine) and AAP (4.3 U/mmol creatinine) against the baseline (0.6 and 1.1 U/mmol creatinine, respectively) after the third administration of ifosfamide in cycle I. As seen in fig.2 the elevation was persistent: the enzyme activities did not reduce to normal by cycle II, and hyperenzymuria became irreversible after further administration of carboplatin and ifosfamide. The figure also demonstrates changes in serum urea and creatinine which increased mildly against upper normal limits for the age in question (creatinine 88 mcmmol/l, urea 6.4 mmol/l). For instance, creatinine increased up to 93 mcmmol/l after cycle I and then returned to normal, and only after cycle IV we observed persistence of moderate creatinine elevation (79-93 mcmmol/l) and a sharp rise to 158 mcmmol/l accompanying clinical signs of acute renal failure. Urea concentration remained within normal limits with a mild rise up to 7.6 mmol/l after cycle II.

Our findings are evidence of low informative value of tests for serum nitrogen-containing compounds as to monitoring of nephrotoxicity in children receiving antitumor chemotherapy. Indeed, serum urea and creatinine were within age-specific normal levels almost in all patients receiving nephrotoxic agents and increased only when acute renal failure occurred.

Only 2 of 9 (22.2%) children receiving ifosfamide presented with mild elevations in serum urea and creatinine. Note that in all these cases marked hyperenzymuria was detected before nitrogenemia rise. Serum urea and creatinine tests were within normal in children receiving cisplatin throughout the treatment. Fig.3 demonstrates typical changes in serum and urinary biochemistry during ifosfamide therapy in a 6-year old girl with recurrent nephroblastoma by measurements of urinary NAG and AAP and serum urea and creatinine.

There was a significant rise in enzymuria reflecting a possible toxic effect of ifosfamide on kidneys which also manifested itself as proteinuria, microhematuria, renal function impairment as found by renography. At the same time serum urea and creatinine tests remained within normal throughout the study. The elevated urinary enzyme activity against the background of normal serum urea and creatinine tests suggests that enzymuria may be considered the earliest evidence of nephrotoxicity of antitumor therapy which is in agreement with other authors' findings [4,6,7,9].

The conclusion may therefore be made that enzymuria depends upon individual peculiarities of metabolism of anticancer agents in different patients, in particular upon their accumulation in plasma which adds to the value of urinary enzyme activity testing in preclinical nephrotoxicity diagnosis.

The enzymuria variability which is specific first of all for membrane-bound enzymes makes doubtful the use of only normal

экскреция мембраносвязанных ферментов ААП и γ -ГТ в большинстве случаев имела более умеренный характер, что выражалось в увеличении активности γ -ГТ и ААП в 3,2–7,4 раза, причем усиление экскреции ААП по сравнению с γ -ГТ в большей степени отражало токсическое воздействие проводимой терапии. Иллюстрацией значимости исследования активности ферментов в моче является рис. 2, где на примере НАГ и ААП прослежены изменения ферментурии в процессе химиотерапии рецидива нефробластомы у мальчика 11 лет. Значительное усиление экскреции ферментов с мочой по отношению к исходному уровню (НАГ — 0,6, ААП — 1,1 ед/ммоль креатинина) было отмечено в ответ на третье введение ифосфамида при I курсе химиотерапии, когда активность НАГ и ААП соответствовали 6,4 и 4,3 ед/ммоль креатинина. Как видно на рис. 2, гиперферментурия была устойчивой на всем протяжении исследования без снижения к началу II курса, а на фоне последующих введений карбоплатина и ифосфамида гиперферментурия приобрела необратимый характер. На рисунке отображена также динамика изменения концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, повышение уровня которых по отношению к верхним границам установленной в нашем исследовании возрастной нормы для креатинина (88 мкмоль/л) и мочевины (6,4 ммоль/л) было незначительным. Так, уровень креатинина на фоне I курса повышался однократно до 93 мкмоль/л с последующей нормализацией и лишь на фоне IV курса умеренное увеличение креатинина (79–93 мкмоль/л) было стабильным с резким подъемом до 158 мкмоль/л, сопровождавшим клинические признаки острой почечной недостаточности. Концентрация мочевины при этом была практически в пределах детской нормы с незначительным увеличением до 7,6 ммоль/л на фоне II курса.

Анализ результатов определения концентрации азотсодержащих показателей сыворотки крови у детей в процессе противоопухолевого лечения свидетельствует об их низкой чувствительности, поскольку креатинин и мочевина оставались в пределах детской нормы почти у всех больных, получавших препараты, обладающие почечной токсичностью, и повышались лишь при развитии острой почечной недостаточности. Умеренное увеличение уровней азотсодержащих соединений сыворотки крови по сравнению с возрастной нормой было отмечено лишь у 2 (22,2%) из 9 детей, получавших ифосфамид, при этом нарастанию азотемии во всех случаях предшествовала выраженная гиперферментурия.

На рис. 3 отражена типичная динамика изменения биохимических показателей сыворотки крови и мочи при лечении ифосфамидом рецидива нефробластомы у девочки 6 лет на основании результатов серийного определения НАГ и ААП в моче, а креатинина и мочевины — в сыворотке крови. При проведении трех курсов химиотерапии отмечено значительное усиление ферментурии, отражавшее возможное токсическое воздействие ифосфамида на почки, что также проявлялось в протеинурии, микрогематурии, снижении функции почки по данным ренографии.

В то же время концентрация креатинина и мочевины оставалась в норме на всем протяжении исследования. Факт увеличения активности ферментов в моче при нормальных азотсодержащих показателях в сыворотке крови позволяет расценивать ферментурию как наиболее ранний признак нефротоксичности противоопухолевых препаратов [4, 6, 7, 9]. Ферментурия зависит от особенностей метаболизма химиопрепаратов у разных больных, в частности от возможного их накопления в плазме, что повышает значимость определения

limits in evaluation of nephrotoxicity due to chemotherapy in individual patients. It is necessary to measure urinary enzyme activity before treatment to compare these measurements with on-therapy findings.

In conclusion, elevation of urinary enzyme activity is an early and most sensitive test of nephrotoxicity due to anticancer chemotherapy. Marked (>10–20-fold) increase in enzymuria against baseline values or associated elevation of urinary enzymes and serum urea and creatinine are factors of marked nephrotoxicity requiring urgent desintoxication or even temporal discontinuation of chemotherapy. Measurement of individual enzymes, in particular γ -GT, may enlarge considerably the available armamentarium of non-invasive nephrotoxicity tests and help in early detection of this severe complication.

активности ферментов мочи в доклинической диагностике нефротоксичности.

Вариабельность ферментурии, характерная прежде всего для мембраносвязанных ферментов, ставит под сомнение возможность применения только нормальных величин для индивидуальной оценки токсического воздействия химиопрепаратов на почки больного. Необходимо определение активности ферментов в моче у больных перед началом лечения с целью последующего использования полученных значений для сравнения с показателями в процессе лечения и оценки выраженности гиперферментурии.

Таким образом, увеличение активности ферментов в моче является ранним и наиболее чувствительным признаком нефротоксичности препаратов, многократное (> 10–20 раз в зависимости от исследуемого фермента) повышение ферментурии по отношению к исходному уровню или сочетанное увеличение активности ферментов мочи и креатинина сыворотки крови следует считать факторами выраженной нефротоксичности, требующими проведения срочных дезинтоксикационных мероприятий или даже временной отмены препарата.

Исследование отдельных ферментов, в частности γ -ГТ, может дополнить арсенал имеющихся в настоящее время неинвазивных тестов в оценке нефротоксичности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Джумабаева Ф. Т., Любимова Н. В., Бассалык Л. С. // Лаб. дело. — 1988. — № 10. — С. 56–58.
2. Лавренова Т. И. // Там же. — 1990. — № 7. — С. 4–10.
3. Diener U., Knoll E., Langer B. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1981. — Vol. 112, N 2. — P. 149–157.
4. Forastiere A. A., Belliveau J. F., Goren M. P. et al. // Cancer Res. — 1991. — N 48. — P. 3869–3874.
5. Goren M., Wright R., Pratt C. et al. // J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 804–810.
6. Lewis L. D., Burton L. C., Harper P. G., Rogers H. J. // Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28a, N 12. — P. 1971–1981.
7. Price R. G. // Clin. Nephrol. — 1992. — Vol. 38, N 1. — Suppl. — S. 14–19.
8. Rossi R. M., Kist C., Wurster U. et al. // Pediatr. Nephrol. — 1994. — Vol. 3. — P. 151–156.
9. Skinner R., Pearson A., Coulthard M. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1991. — Vol. 28. — P. 81–92.
10. Verplanke A., Herber R., de Wit R., Veenhof C. // Nephron. — 1994. — Vol. 66. — P. 267–270.
11. Vigano A., Cavanna G., Capodaglio P. et al. // Biochem. Medicine. — 1981. — Vol. 25. — P. 26–33.