

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63



Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы)

Е.Г. Громова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Елена Георгиевна Громова e_gromova05@mail.ru

Дисфункция органов естественной детоксикации остается существенной проблемой у онкогематологических больных. Причины развития почечной недостаточности связаны с индивидуальными особенностями злокачественного процесса, коморбидным фоном пациента, токсическим воздействием противоопухолевого лечения и его осложнениями. Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой ассоциировано с усилением токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Рассмотрены основные причины развития нарушения функции почек у онкогематологических больных и синдромы, препятствующие проведению адекватной противоопухолевой терапии. Оптимизация диагностического алгоритма и поддерживающей интенсивной терапии острой почечной недостаточности является залогом успешного применения высокоэффективных современных протоколов лекарственного противоопухолевого лечения.

Особую группу представляют больные, страдающие моноклональными гаммапатиями с острым почечным повреждением и гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов. Почечная недостаточность может быть дебютным и доминирующим клиническим проявлением множественной миеломы в 18–56 % случаев, из них в 10 % случаев необходим программный гемодиализ. Полноценная противоопухолевая терапия в условиях почечной недостаточности лимитирована, а в некоторых случаях невозможна, восстановление же функции почек ассоциировано с увеличением выживаемости.

Органное повреждение у онкогематологических больных могут быть проявлением паранеопластических синдромов. Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием острого почечного повреждения и высокой летальностью, является синдром лизиса опухоли.

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии, сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, органная недостаточность, почечная недостаточность, свободные легкие цепи иммуноглобулинов

Для цитирования: Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(4):59–63. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63.

Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review)

E.G. Gromova*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Elena Georgievna Gromova e_gromova05@mail.ru

Dysfunction of the natural detoxification organs remains a significant problem in patients with hematological malignancies. The reasons for the development of renal failure are associated with the individual characteristics of the malignant process, the patient's comorbid background, the toxic effects of anticancer treatment and its complications. The efficacy of many anticancer drugs correlates with their dose, an increase in which is associated with increased toxic effects on healthy organs, including the kidneys. The main reasons for the renal failure development in hematological cancer patients and syndromes that prevent adequate antitumor therapy are considered. Diagnostic algorithm optimization and supportive intensive care of acute renal failure is the key to the successful application of highly effective modern protocols of drug anticancer treatment.

A special group is represented by patients suffering from monoclonal gammopathies with acute renal injury and hyperproduction of immunoglobulins free light chains. Renal failure can be the onset and dominant clinical manifestation of multiple myeloma in 18–56 % of cases, of which 10 % require programmed hemodialysis. Antitumor therapy in presence

of renal failure is limited, and in some cases impossible, while the renal function recovery is associated with an increase in survival.

Organ damage in oncohematological patients can be a manifestation of paraneoplastic syndromes.

Tumor lysis syndrome is an urgent problem of oncohematological practice associated with the development of acute renal injury and high mortality.

The development of organ failure in oncohematological patients causes significant difficulties in antitumor therapy; a combination of organ dysfunction and the resulting change in anticancer therapy regimens worsen the prognosis. Modern methods of organ failure prevention and treatment can successfully solve complex clinical problems.

Key words: tumor lysis syndrome, organ failure, renal failure, immunoglobulin free light chains

For citation: Gromova E.G. Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63.

Нарушение функции органов естественной детоксикации до настоящего времени остается существенной проблемой у онкогематологических больных. В процессе противоопухолевого лечения около 15 % пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови нуждаются в интенсивной терапии [1].

Наиболее частыми причинами развития органной недостаточности в онкогематологической практике являются:

- специфическое опухолевое поражение органа;
- усугубление коморбидной патологии;
- присоединившаяся вирусная и бактериальная инфекция;
- паранеопластические реакции;
- синдром массивного лизиса опухоли;
- токсическое поражение органов противоопухолевыми, антибактериальными и противовирусными лекарственными средствами.

Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой ассоциировано с усилением токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки, в связи с преобладающим механизмом элиминации препаратов. Степень органного повреждения зависит от дозы препаратов, межлекарственных взаимодействий, длительности терапии, исходного функционального состояния печени и почек, в том числе их специфического (опухолевого) поражения.

Многообразие вариантов нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающихся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса, представлено в таблице.

Процент полного восстановления функции почек и общая выживаемость у онкологических больных, перенесших острое почечное повреждение, ниже, чем в целом в популяции, а частота развития хронической болезни почек, нередко быстро прогрессирующей до терминальной стадии и требующей применения программного гемодиализа, достоверно выше.

Оптимизация диагностического алгоритма и поддерживающей интенсивной терапии острой почечной недостаточности является залогом успешного применения высокоэффективных современных

протоколов лекарственного противоопухолевого лечения.

Лимфоматозная инфильтрация почек может быть первичной, чаще — вторичной, является находкой почти в 50 % аутопсийного материала [2, 3], клинически может проявляться острой почечной недостаточностью [4], в том числе в онкопедиатрической практике [5].

Специфическому повреждению почек при множественной миеломе посвящено большое количество исследований.

Особую группу представляют больные, страдающие моноклональными гаммапатиями с острым почечным повреждением и гиперпродукцией свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов. Почечная недостаточность может быть дебютным и доминирующим клиническим проявлением множественной миеломы в 18–56 % случаев, из них в 10 % необходим программный гемодиализ [6]. Полноценная противоопухолевая терапия в условиях почечной недостаточности лимитирована, а в некоторых случаях невозможна, восстановление же функции почек ассоциировано с увеличением выживаемости [7]. Быстрая пролиферация моноклональных плазматических клеток при множественной миеломе часто приводит к увеличению концентраций СЛЦ в сыворотке крови в тысячи раз. Преципитация СЛЦ с белком Тамма–Хорсфалла в дистальных отделах почечных канальцев ведет к cast-нефропатии с последующим развитием интерстициального воспаления и обструктивной острой почечной недостаточности [8]. Малая молекулярная масса СЛЦ (23–46 кДа) позволяет им в физиологических условиях, в отличие от тяжелых цепей, проходить через гломерулярный фильтр с последующей реабсорбцией проксимальным канальцевым эпителием. Это обеспечивает поддержание их стабильной концентрации в сосудистом русле: для κ-цепей — 22 мг/л, для λ-цепей — 27 мг/л.

Органное повреждение у онкогематологических больных могут быть признаком паранеопластических синдромов — клинических и лабораторных проявлений злокачественных новообразований, не связанных с первичной локализацией опухоли или метастатическим ростом и в большинстве случаев обусловленных продукцией опухолью различных биологически активных

Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса [9]

Variants of nephropathies caused by anticancer drugs and accompanied by acute renal injury, chronic kidney disease, or a pronounced change in water and electrolyte balance [9]

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки Preferred zones (localization) of kidney damage	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома) Nephropathy variant (disease or syndrome)	Лекарственное средство Medicinal product
Гломерулопатии Glomerulopathies	Болезнь минимальных изменений Minimal change disease	Интерферон, бисфосфонаты (памидроновая кислота) Interferon, bisphosphonates (pamidronic acid)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз Focal (focal and segmental) glomerulosclerosis	Интерферон, бисфосфонаты (памидроновая кислота, золедроновая кислота) Interferon, bisphosphonates (pamidronic acid, zoledronic acid)
Тубулоинтерстициальные нефропатии Tubulointerstitial nephropathy	Острый тубулярный (канальцевый) некроз Acute tubular necrosis	Цисплатин, бисфосфонаты (золедроновая кислота), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед Cisplatin, bisphosphonates (zoledronic acid), ifosfamide, imatinib, pemetrexed
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый) Tubulointerstitial nephritis (drug-induced, acute)	Сорафениб, сунитиниб Sorafenib, sunitinib
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический) Tubulointerstitial nephritis (drug-induced, chronic)	Метотрексат Methotrexate
Тубулопатии Tubulopathy	Фанкони-подобный синдром (в отличие от классического наследственного синдрома Фанкони редко сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа) Fanconi-like syndrome (unlike the classic hereditary Fanconi syndrome, it is rarely accompanied by proximal type renal tubular acidosis)	Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин, иматиниб, пеметрексед Cisplatin, ifosfamide, 5-azacytidine, imatinib, pemetrexed
	Сольтеряющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии Salt-losing kidney with severe hyponatremia	Цисплатин, 5-азациитидин Cisplatin, 5-azacytidine
	Нефрогенный несахарный диабет Nephrogenic diabetes insipidus	Ифосфамид, пеметрексед Ifosfamide, pemetrexed
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона Syndrome of antidiuretic hormone inadequate secretion	Циклофосфамид, винкристин Cyclophosphamide, vincristine
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомagneмией Impaired magnesium reabsorption with severe hypomagnemia	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб Cisplatin, cetuximab, panitumumab
Поражение мелких кровеносных сосудов почек Kidneys small blood vessels damage	Синдром капиллярной утечки Capillary leak syndrome	Интерлейкин 2 Interleukin 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек) Thrombotic microangiopathy (kidney)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, интерферон Bevacizumab, tyrosine kinase inhibitors, gemcitabine, cisplatin, mitomycin C, interferon

веществ. Нередко паранеопластический синдром — первая и единственная манифестация опухолевого процесса. Выраженные органные и системные проявления могут искажать клинический статус и причинно-

следственные взаимоотношения и быть причиной отказа от адекватных вариантов противоопухолевой терапии; успешное лечение злокачественной опухоли чаще всего приводит к их регрессии. Наиболее частым

морфологическим вариантом паранеопластического поражения является мембранозный гломерулонефрит, обусловленный аутоиммунными механизмами с образованием иммунных комплексов, с последующим развитием амилоидоза [10].

Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием острого почечного повреждения и высокой (от 17 до 70 %) летальностью [11], является синдром лизиса опухоли [12–14]. Это сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного либо индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстропролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактатацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и бурно развивающаяся острая почечная недостаточность нередко приводят к смерти больных после, казалось бы, успешно проведенного противоопухолевого лечения [15, 16]. Развитие синдрома лизиса опухоли

могут вызывать различные виды противоопухолевого лечения онкогематологических больных: химиотерапия (в том числе монотерапия кортикостероидами) [17, 18], лучевая терапия [19], применение моноклональных антител [20], интерферона [21], проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [22]. Синдром лизиса опухоли наиболее часто развивается при лечении больных лимфомой Беркитта [23] и других лимфом высокой степени злокачественности [24], острым лимфобластным лейкозом, особенно с гиперлейкоцитозом [25], реже — при лечении больных хроническим лейкозом [26]. Зависимости развития синдрома лизиса опухоли от пола, расы и возраста пациентов не выявлено [27].

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии, сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schellongowski P., Sperr W.R., Wohlfarth P., et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine — a narrative review. *ESMO Open* 2016;1(5):e000018. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000018.
- Monfared A., Orangpoor R.O., Fakheri T.F., Falahatkar S. Acute renal failure and bilateral kidney infiltration as the first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(1):50–3.
- Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) — случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации. *Нефрология и диализ* 2001;3(4):457–61. [Tkachenko N.Ya., Varyasin V.V., Zhukova M.E. et al. Renal involvement in disseminated non-Hodgkin's lymphoma (lymphosarcoma) — a case of renal failure due to bilateral lymphomatous infiltration. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2001;3(4):61–72. (In Russ.)].
- Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Кошелев Р.В. и др. Острая почечная недостаточность как первое проявление первичной лимфомы почек. *Терапевтический архив* 2008;6:73–6. [Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Koshelev R.V. et al. Acute renal failure as the first manifestation of primary renal lymphoma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2008;6:73–6. (In Russ.)].
- Маякова С.А., Махонова Л.А., Тупицын Н.Н. и др. Клинико-иммуноморфологическая характеристика лимфоидных опухолей у детей. *Вестник Российской Академии медицинских наук = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2002;1:14–8. [Mayakova S.A., Makhonova L.A., Tupitsin N.N. et al. Clinical and immunomorphological characteristics of lymphoid tumors in children. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2002;1:14–8. (In Russ.)].
- Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on prognosis. *Eur J Haematol* 2000;65(3):175–81. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x.
- Sakhuja V., Jha V., Varma S. et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Renal Fail* 2000;22(4):465–77. DOI: 10.1081/jdi-100100888.
- Iggo N., Winearls C.G., Davies D.R. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *QJM* 1997;90(11):653–6. DOI: 10.1093/qjmed/90.11.653.
- Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2020;10(3s2):133–45. [Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical guidelines for anticancer drugs nephrotoxicity correction. *Practical recommendations of RUSSCO. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors* 2020;10(3s2):133–45. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46.
- Громова Е.Г. Целесообразность экстракорпоральной гемокоррекции у онкологических больных с паранеопластическими синдромами. *Вестник интенсивной терапии* 2016;(1):17–20. [Gromova E.G. Feasibility of extracorporeal hemocorrection in cancer patients with paraneoplastic syndromes. *Vestnik intensivnoy terapii = Annals of Critical Care* 2016;(1):17–20. (In Russ.)].
- Hsu H.H., Chan Y.L., Huanq C.C. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50–6.
- Jones G.L., Will A., Jackson G.H. et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2015;169(5):661–71. DOI: 10.1111/bjh.13403.
- Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение. *Онкогематология* 2007;(3):61–4. [Gromova E.G., Kuznetsova L.S. Tumor lysis syndrome: pathogenesis, clinical presentation, prevention, treatment. *Oncohematology* 2007;(3):61–4. (In Russ.)].
- Basile C., Montanaro A. Iperuricemia eccezionale severa in insufficienza renale acuta da sindrome da lisi tumorale

- spontanea. *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8. [An exceptionaly severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8. (In Ital.)].
15. Yeung S.C., Lazo-Diaz G., Gagel R.F. Metabolic and endocrine emergencies. In: *Oncologic emergencies*. Eds.: S.C. Yeung, C.P. Escalante. Hamilton: BC Decker, 2002.
 16. Flombaum C.D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27(3):322–34.
 17. Vaisban E., Zaina A., Braester A. et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann Hematol* 2001;80(5):314–5. DOI: 10.1007/s002770000276.
 18. Duzova A., Cetin M., Gumruk F., Yetgin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Hematol* 2001;66(6):404–7. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.066006404.x.
 19. Schiffer N., Cohen A., Lewinski U.H. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. *Am J Hematol* 1999;60(1):75–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199901)60:1<75::aid-ajh14>3.0.co;2-2.
 20. Cersosimo R.J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer. Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(16):1631–41.
 21. Castro M.P., van Auken J., Spencer-Cisek P. et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85(5):1055–9.
 22. Deliliers G.L., Annaloro C. Hyperuricemia and bone marrow transplantation. *Contrib Nephrol* 2005;147:105–14. DOI: 10.1159/000082548.
 23. Gerecitano J., Straus D.J. Treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Expert Rev Contrib Ther* 2006;6(3):373–81. DOI: 10.1586/14737140.6.3.373.
 24. Abou Mourad Y., Taher A., Shamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. *Hematol J* 2003;4(3):222–4. DOI: 10.1038/sj.thj.6200244.
 25. Bubala H., Sonts-Jakimczyk D., Szczenanska M. Tumor lysis syndrome in the course of acute lymphoblastic leukemia as the consequence of prednisone monotherapy. *Pol Merkuriz Lek* 2003;15(86):182–4. (In Pol.)
 26. Hummel M., Buchheidt D., Reiter S. et al. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia – successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. *Eur J Haematol* 2005;75(6):518–21. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00550.x.
 27. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61–8. DOI: 10.1159/000082543.

ORCID автора / ORCID of author

Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.